

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 746 374**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.08.2017 PCT/US2017/047416**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.02.2018 WO18035359**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.08.2017 E 17758388 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.07.2019 EP 3347352**

54 Título: **Compuestos terapéuticos útiles para el tratamiento profiláctico o terapéutico de una infección producida por el virus del VIH**

30 Prioridad:

19.08.2016 US 201662377312 P
10.02.2017 US 201762457555 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.03.2020

73 Titular/es:

GILEAD SCIENCES, INC. (100.0%)
333 Lakeside Drive
Foster City, CA 94404, US

72 Inventor/es:

GRAUPE, MICHAEL;
HENRY, STEVEN J.;
LINK, JOHN O.;
ROWE, CHARLES WILLIAM;
SAITO, ROLAND D.;
SCHROEDER, SCOTT D.;
STEFANIDIS, DIMITRIOS;
TSE, WINSTON C. y
ZHANG, JENNIFER R.

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 746 374 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos terapéuticos útiles para el tratamiento profiláctico o terapéutico de una infección producida por el virus del VIH

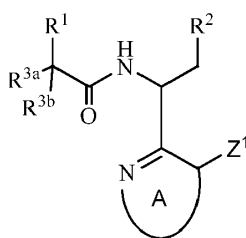
Campo

La presente descripción se refiere a nuevos compuestos para su uso en el tratamiento de una infección viral por *Retroviridae*, incluida una infección causada por el virus del VIH. La presente divulgación también se refiere a intermedios para su preparación y a composiciones farmacéuticas que contienen dicho compuesto novedoso.

Antecedentes

Los virus de ARN de cadena sencilla positiva que comprenden la familia *Retroviridae* incluyen los de la subfamilia *Orthoretrovirinae* y los géneros *Alfaretrovirus*, *Betaretrovirus*, *Gammaretrovirus*, *Deltaretrovirus*, *Epsilonretrovirus*, *Lentivirus*, y *Spumavirus*, que causan muchas enfermedades humanas y animales. Entre los *Lentivirus*, la infección por VIH-1 en seres humanos conduce al agotamiento de los linfocitos T auxiliares y a alteración de la función inmunitaria, produciendo inmunodeficiencia y vulnerabilidad a infecciones oportunistas. El tratamiento de las infecciones por VIH-1 con terapias antirretrovirales altamente activas (HAART) ha demostrado ser eficaz para reducir la carga viral y retrasar significativamente la progresión de la enfermedad (Hammer, S.M., et al.; JAMA 2008, 300: 555-570). Sin embargo, estos tratamientos podrían conducir a la aparición de cepas de VIH resistentes a las terapias actuales (Taiwo, B., International Journal of Infectious Diseases 2009, 13:552-559; Smith, R. J., et al., Science 2010, 327:697-701). Por lo tanto, existe una necesidad apremiante de descubrir nuevos agentes antirretrovirales que sean activos contra las variantes emergentes del VIH resistentes a los fármacos.

La publicación de patente de Estados Unidos n.º 2014/0296266A1, publicada el 2 de octubre de 2014, desvela compuestos útiles para tratar una infección viral por *Retroviridae*, incluida una infección causada por el virus del VIH. La publicación de patente de Estados Unidos 2014/0296266A1 se refiere, entre otras cosas, a compuestos de Fórmula I:



I

en la que:

A es un heteroarilo monocíclico de 6 miembros con uno o dos átomos de nitrógeno, en el que el heteroarilo monocíclico de 6 miembros está sustituido con un grupo Z¹ en la posición mostrada, un grupo Z² y, opcionalmente, sustituido con uno o más (por ejemplo, 1 o 2) grupos Z³;

Z¹ es arilo de 6-12 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros o heterociclo de 3-12 miembros, en el que cualquier arilo de 6-12 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros o heterociclo de 3-12 miembros de R¹ está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z⁴;

R² es fenilo, heteroarilo monocíclico de 5 miembros, heteroarilo monocíclico de 6 miembros o carbociclo (C₃-C₇), en el que cualquier fenilo, heteroarilo monocíclico de 5 miembros, heteroarilo monocíclico de 6 miembros o carbociclo (C₃-C₇) de R² está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z⁵;

cada R³ᵃ y R³ᵇ se selecciona independientemente de entre H, halógeno, alquilo (C₁-C₃) y haloalquilo (C₁-C₃) o R³ᵃ se selecciona de entre H, alquilo (C₁-C₃) y haloalquilo (C₁-C₃) y R³ᵇ se selecciona de entre -OH y -CN;

Z¹ se selecciona de entre arilo de 6-12 miembros, heteroarilo de 5-14 miembros y heterociclo de 3-14 miembros, en el que cualquier arilo de 6-12 miembros, heteroarilo de 5-14 miembros y heterociclo de 3-14 miembros de Z¹ está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z¹ᵃ o Z¹ᵇ;

cada Z¹ᵃ se selecciona independientemente de entre carbociclo (C₃-C₇), arilo de 6-12 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros, heterociclo de 3-12 miembros, halógeno, -CN, -ORⁿ¹, -OC(O)Rᵖ¹, -OC(O)NRᵃ¹R¹, -SRⁿ¹, -S(O)Rᵖ¹, -S(O)₂OH, -S(O)₂Rᵖ¹, -S(O)₂NRᵃ¹R¹, -NRᵃ¹R¹, -NRⁿ¹CORᵖ¹, -NRⁿ¹CO₂Rᵖ¹, -NRⁿ¹CONRᵃ¹R¹, -NRⁿ¹S(O)₂Rᵖ¹, -NRⁿ¹S(O)₂ORᵖ¹, -NRⁿ¹S(O)₂NRᵃ¹R¹, NO₂, -C(O)Rⁿ¹, -C(O)ORⁿ¹, -C(O)NRᵃ¹R¹ y -S(O)₂NRⁿ¹CORᵖ¹, en el que

cualquier carbociclo (C₃-C₇), arilo de 6-12 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros y heterociclo de 3-12 miembros de Z^{1a} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z^{1c} o Z^{1d};

5 cada Z^{1b} se selecciona independientemente de alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈) y alquinilo (C₂-C₈), en el que cualquier alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈) y alquinilo (C₂-C₈) de Z^{1b} está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z^{1c};

10 cada Z^{1c} se selecciona independientemente de entre carbociclo (C₃-C₇), fenilo, heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, heterociclo de 3-7 miembros, halógeno, -CN, -ORⁿ², -OC(O)R^{p2}, -OC(O)NR^{q2}R^{r2}, -SRⁿ², -S(O)R^{p2}, -S(O)₂OH, -S(O)₂R^{p2}, -S(O)₂NR^{q2}R^{r2}, -NR^{q2}R^{r2}, -NRⁿ²COR^{p2}, -NRⁿ²CO₂R^{p2}, -NRⁿ²CONR^{q2}R^{r2}, -NRⁿ²S(O)₂R^{p2}, -NRⁿ²S(O)₂OR^{p2}, -NRⁿ²S(O)₂NR^{q2}R^{r2}, NO₂, -C(O)Rⁿ², -C(O)ORⁿ², -C(O)NR^{q2}R^{r2}, halofenilo, haloheteroarilo de 5-6 miembros, haloheterociclo de 3-7 miembros y heteroalquilo (C₁-C₈);

15 cada Z^{1d} se selecciona independientemente de entre alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈) y haloalquilo (C₁-C₈);

20 cada Rⁿ¹ se selecciona independientemente de entre H, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), carbociclo (C₃-C₇), heterociclo de 3-7 miembros, heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros y fenilo, en el que cualquier carbociclo (C₃-C₇), heterociclo de 3-7 miembros, heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros y fenilo de Rⁿ¹ está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z^{1c} o Z^{1d}, y en el que cualquier alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈) y (C₂-C₈)alquinilo de Rⁿ¹ está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z^{1c};

25 cada R^{p1} se selecciona independientemente de entre alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), carbociclo (C₃-C₇), heterociclo de 3-7 miembros, heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros y fenilo, en el que cualquier carbociclo (C₃-C₇), heterociclo de 3-7 miembros, heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros y fenilo de R^{p1} está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z^{1c} o Z^{1d}, y en el que cualquier alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈) y alquinilo (C₂-C₈) de R^{p1} está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z^{1c};

30 R^{q1} y R^{r1} se seleccionan cada uno independientemente de entre H, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), carbociclo (C₃-C₇), heterociclo de 3-7 miembros, heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros y fenilo, en el que cualquier carbociclo (C₃-C₇), heterociclo de 3-7 miembros, heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros y fenilo de R^{q1} o R^{r1} está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z^{1c} o Z^{1d}, y en el que cualquier alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈) y alquinilo (C₂-C₈) de R^{q1} o R^{r1} está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z^{1c} o R^{q1} y R^{r1} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 5, 6 o 7 miembros, en el que el heterociclo de 5, 6 o 7 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z^{1c} o Z^{1d};

40 cada Rⁿ² se selecciona independientemente de entre H, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), carbociclo (C₃-C₇), heterociclo de 3-7 miembros, heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, fenilo, halofenilo, haloheteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, haloheteroarilo de 3-7 miembros, haloalquilo (C₁-C₈) y heteroalquilo (C₁-C₈);

45 cada R^{p2} se selecciona independientemente de entre alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), carbociclo (C₃-C₇), heterociclo de 3-7 miembros, heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, fenilo, halofenilo, haloheteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, haloheteroarilo de 3-7 miembros, haloalquilo (C₁-C₈) y heteroalquilo (C₁-C₈);

50 R^{q2} y R^{r2} se seleccionan cada uno independientemente de entre H, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), carbociclo (C₃-C₇), heterociclo de 3-7 miembros, heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, fenilo, halofenilo, haloheteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, haloheteroarilo de 3-7 miembros, haloalquilo (C₁-C₈) y heteroalquilo (C₁-C₈), o R^{q2} y R^{r2} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 5, 6 o 7 miembros;

55 Z² se selecciona de entre alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), arilo de 6-12 miembros, heteroarilo unido a C de 5-12 miembros, heteroarilo unido a C de 3-12 miembros, -C(O)Rⁿ³ y -C(O)NR^{q3}R^{r3}, en el que cualquier arilo de 6-12 miembros, heteroarilo unido a C de 5-12 miembros y heteroarilo unido a C de 3-12 miembros de Z² está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z^{2b} o Z^{2c}, y en el que cualquier alquenilo (C₂-C₈) y alquinilo (C₂-C₈) de Z² está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, o 5) grupos Z^{2c};

60 cada Z^{2a} se selecciona independientemente de entre (C₃-C₇)carbociclo, arilo de 6-12 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros, heterociclo de 3-12 miembros, halógeno, -CN, -ORⁿ⁴, -OC(O)R^{p4}, -OC(O)NR^{q4}R^{r4}, -SRⁿ⁴, -S(O)R^{p4}, -S(O)₂OH, -S(O)₂R^{p4}, -S(O)₂NR^{q4}R^{r4}, -NR^{q4}R^{r4}, -NRⁿ⁴COR^{p4}, -NRⁿ⁴CO₂R^{p4}, -NRⁿ⁴CONR^{q4}R^{r4}, -NRⁿ⁴S(O)₂R^{p4}, -NRⁿ⁴S(O)₂OR^{p4}, -NRⁿ⁴S(O)₂NR^{q4}R^{r4}, NO₂, -C(O)Rⁿ⁴, -C(O)ORⁿ⁴ y -C(O)NR^{q4}R^{r4}, en el que cualquier (C₃-C₇)carbociclo, arilo de 6-12 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros y heterociclo de 3-12 miembros de Z^{2a} está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z^{2b} o Z^{2c};

cada Z^{2b} se selecciona independientemente de entre (C_1-C_4)alquilo, heteroalquilo (C_1-C_4) y haloalquilo (C_1-C_4);

cada Z^{2c} se selecciona independientemente de entre halógeno, $-CN$, $-OR^{n4}$, $-OC(O)R^{p4}$, $-OC(O)NR^{q4}R^{r4}$, $-SR^{n4}$, $-S(O)R^{p4}$, $-S(O)_2OH$, $-S(O)_2R^{p4}$, $-S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{n4}COR^{p4}$, $-NR^{n4}CO_2R^{p4}$, $-NR^{n4}CONR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{n4}S(O)_2R^{p4}$, $-NR^{n4}S(O)_2OR^{p4}$, $-NR^{n4}S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$, NO_2 , $-C(O)R^{n4}$, $-C(O)OR^{n4}$ y $-C(O)NR^{q4}R^{r4}$;

cada R^{n3} se selecciona independientemente de entre H, (C_1-C_4)alquilo, alqueno (C_2-C_4), carbociclo (C_3-C_7), heterociclo de 3-12 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros y arilo de 6-12 miembros, en el que cualquier carbociclo (C_3-C_7), heterociclo de 3-12 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros y arilo de 6-12 miembros de R^{n3} está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z^{2b} o Z^{2c} , y en el que cualquier alquilo (C_1-C_4), alqueno (C_2-C_4) y alquino (C_2-C_4) de R^{n3} está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z^{2a} ;

R^{q3} y R^{r3} se seleccionan cada uno independientemente de entre H, alquilo (C_1-C_4), alqueno (C_2-C_4), carbociclo (C_3-C_7), heterociclo de 3-12 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros y arilo de 6-12 miembros, en el que cualquier carbociclo (C_3-C_7), heterociclo de 3-12 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros y arilo de 6-12 miembros de R^{q3} o R^{r3} está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z^{2b} o Z^{2c} y en el que cualquier alquilo (C_1-C_4) y alqueno (C_2-C_4) de R^{q3} o R^{r3} está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z^{2a} o R^{q3} y R^{r3} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo o heteroarilo, en el que heterociclo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z^{2b} o Z^{2c} ;

cada R^{n4} se selecciona independientemente de entre H, alquilo (C_1-C_4), alqueno (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8), haloalquilo (C_1-C_4) y heteroalquilo (C_1-C_4);

cada R^{p4} se selecciona independientemente de entre alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_4), alquino (C_2-C_4), haloalquilo (C_1-C_4) y heteroalquilo (C_1-C_4);

R^{q4} y R^{r4} se seleccionan cada uno independientemente de entre H, alquilo (C_1-C_4), alqueno (C_2-C_4), alquino (C_2-C_4), haloalquilo (C_1-C_4) y heteroalquilo (C_1-C_4);

cada Z^3 se selecciona independientemente de entre halógeno, alquilo (C_1-C_4), $-OH$, $-CN$, heteroalquilo (C_1-C_4) y haloalquilo (C_1-C_4);

cada Z^4 se selecciona independientemente de entre alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8), carbociclo (C_3-C_7), halógeno, $-CN$, $-OR^{n5}$, $-OC(O)R^{p5}$, $-OC(O)NR^{q5}R^{r5}$, $-SR^{n5}$, $-S(O)R^{p5}$, $-S(O)_2OH$, $-S(O)_2R^{p5}$, $-S(O)_2NR^{q5}R^{r5}$, $-NR^{q5}R^{r5}$, $-NR^{n5}COR^{p5}$, $-NR^{n5}CO_2R^{p5}$, $-NR^{n5}CONR^{q5}R^{r5}$, $-NR^{n5}S(O)_2R^{p5}$, $-NR^{n5}S(O)_2OR^{p5}$, $-NR^{n5}S(O)_2NR^{q5}R^{r5}$, NO_2 , $-C(O)R^{n5}$, $-C(O)OR^{n5}$ y $-C(O)NR^{q5}R^{r5}$, en el que cualquier carbociclo (C_3-C_7), de Z^4 está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z^{4a} o Z^{4b} y en el que cualquier alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8) y alquino (C_2-C_8) de Z^4 está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) grupos Z^{4a} ;

cada Z^{4a} se selecciona independientemente de entre halógeno, $-CN$, $-OR^{n6}$, $-OC(O)R^{p6}$, $-OC(O)NR^{q6}R^{r6}$, $-SR^{n6}$, $-S(O)R^{p6}$, $-S(O)_2OH$, $-S(O)_2R^{p6}$, $-S(O)_2NR^{q6}R^{r6}$, $-NR^{q6}R^{r6}$, $-NR^{n6}COR^{p6}$, $-NR^{n6}CO_2R^{p6}$, $-NR^{n6}CONR^{q6}R^{r6}$, $-NR^{n6}S(O)_2R^{p6}$, $-NR^{n6}S(O)_2OR^{p6}$, $-NR^{n6}S(O)_2NR^{q6}R^{r6}$, NO_2 , $-C(O)R^{n6}$, $-C(O)OR^{n6}$ y $-C(O)NR^{q6}R^{r6}$;

cada Z^{4b} se selecciona independientemente de entre alquilo (C_1-C_4), alqueno (C_2-C_4) alquino y haloalquilo (C_1-C_4);

cada R^{n5} se selecciona independientemente de entre H, alquilo (C_1-C_4), haloalquilo (C_1-C_4), heteroalquilo (C_1-C_4), alqueno (C_2-C_4) y alquino (C_2-C_4);

cada R^{p5} se selecciona independientemente de entre alquilo (C_1-C_4), haloalquilo (C_1-C_4), heteroalquilo (C_1-C_4), alqueno (C_2-C_4) y alquino (C_2-C_4);

R^{q5} y R^{r5} se seleccionan cada uno independientemente de entre H, alquilo (C_1-C_4), haloalquilo (C_1-C_4), heteroalquilo (C_1-C_4), alqueno (C_2-C_4) y alquino (C_2-C_4);

cada R^{n6} se selecciona independientemente de entre H, alquilo (C_1-C_4), haloalquilo (C_1-C_4), heteroalquilo (C_1-C_4), alqueno (C_2-C_4) y alquino (C_2-C_4);

cada R^{p6} se selecciona independientemente de entre alquilo (C_1-C_4), haloalquilo (C_1-C_4), heteroalquilo (C_1-C_4), alqueno (C_2-C_4) y alquino (C_2-C_4);

R^{q6} y R^{r6} se seleccionan cada uno independientemente de entre H, alquilo (C_1-C_4), haloalquilo (C_1-C_4), heteroalquilo (C_1-C_4), alqueno (C_2-C_4) y alquino (C_2-C_4);

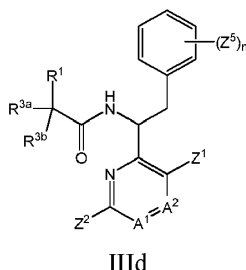
cada Z^5 se selecciona independientemente de entre alquilo (C_1-C_6), halógeno, $-CN$ y $-OR^{n7}$,

en el que cualquier alquilo (C_1-C_6) de Z^5 está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) halógeno; y

cada R^{n7} se selecciona independientemente de entre H, alquilo (C_1-C_3), haloalquilo (C_1-C_3) y carbociclo (C_3-C_7);

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La publicación de patente de Estados Unidos n.º 2014/0303164A1, publicada el jueves, 9 de octubre de 2014, desvela compuestos útiles para tratar una infección viral por *Retroviridae*, incluida una infección causada por el virus del VIH. La publicación de patente de Estados Unidos 2014/0303164A1 se refiere, entre otras cosas, a compuestos de Fórmula IIId:



en la que

A^1 es CH, $C-Z^3$ o nitrógeno;

A^2 es CH o nitrógeno;

R^1 es arilo de 6-12 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros o heterociclo de 3-12 miembros, en el que cualquier arilo de 6-12 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros o heterociclo de 3-12 miembros de R^1 está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^4 grupos, en el que los grupos Z^4 son iguales o diferentes;

cada R^{3a} y R^{3b} es independientemente H o alquilo (C_1-C_3);

Z^1 is arilo de 6-12 miembros, heteroarilo de 5-14 miembros, o heterociclo de 3-14 miembros, en el que cualquier arilo de 6-12 miembros, heteroarilo de 5-14 miembros, o heterociclo de 3-14 miembros de Z^1 está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^{1a} o Z^{1b} , en el que los grupos Z^{1a} y Z^{1b} son iguales o diferentes;

cada Z^{1a} es independientemente carbociclo (C_3-C_7), heteroarilo de 5-12 miembros, heterociclo de 3-12 miembros, halógeno, -CN, -ORⁿ¹, -OC(O)R^{p1}, -OC(O)NR^{q1}R^{r1}, -SRⁿ¹, -S(O)R^{p1}, -S(O)₂OH, -S(O)₂R^{p1}, -S(O)₂NR^{q1}R^{r1}, -NR^{q1}R^{r1}, -NRⁿ¹COR^{p1}, -NRⁿ¹CO₂R^{p1}, -NRⁿ¹CONR^{q1}R^{r1}, -NRⁿ¹S(O)₂R^{p1}, -NRⁿ¹S(O)₂OR^{p1}, -NRⁿ¹S(O)₂NR^{q1}R^{r1}, -C(O)Rⁿ¹, -C(O)ORⁿ¹, -C(O)NR^{q1}R^{r1} y -S(O)₂NRⁿ¹COR^{p1}, en el que cualquier carbociclo (C_3-C_7), heteroarilo de 5-12 miembros y heterociclo de 3-12 miembros de Z^{1a} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^{1c} o Z^{1d} , en los que los grupos Z^{1c} y Z^{1d} son iguales o diferentes;

cada Z^{1b} es independientemente alquilo (C_1-C_8) opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 halógeno, que son iguales o diferentes;

cada Z^{1c} es independientemente halógeno, -CN, -OH, -NH₂, -C(O)NR^{q2}R^{r2}, o heteroalquilo (C_1-C_8);

cada Z^{1d} es independientemente alquilo (C_1-C_8) o haloalquilo (C_1-C_8);

cada R^{n1} es independientemente H, alquilo (C_1-C_8), carbociclo (C_3-C_7), heterociclo de 3-7 miembros, o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, en el que cualquier carbociclo (C_3-C_7), heterociclo de 3-7 miembros, o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros de R^{n1} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^{1c} o Z^{1d} , en el que los grupos Z^{1c} y Z^{1d} son iguales o diferentes, y en el que cualquier alquilo (C_1-C_8) de R^{n1} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^{1c} , en el que los grupos Z^{1c} son iguales o diferentes;

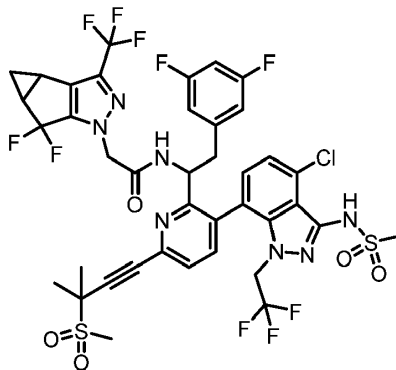
cada R^{p1} es independientemente alquilo (C_1-C_8), carbociclo (C_3-C_7), heterociclo de 3-7 miembros, o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, en el que cualquier carbociclo (C_3-C_7), heterociclo de 3-7 miembros, o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros de R^{p1} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^{1c} o Z^{1d} , en el que los grupos Z^{1c} y Z^{1d} son iguales o diferentes, y en el que cualquier alquilo (C_1-C_8) de R^{p1} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^{1c} , en los que los grupos Z^{1c} son iguales o diferentes;

- 5 cada R^{q1} y R^{r1} es independientemente H, alquilo (C_1-C_8), carbociclo (C_3-C_7), heterociclo de 3-7 miembros, o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, en el que cualquier carbociclo (C_3-C_7), heterociclo de 3-7 miembros, o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros de R^{q1} o R^{r1} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^{1c} o Z^{1d} , en el que los grupos Z^{1c} y Z^{1d} son iguales o diferentes, y en el que cualquier alquilo (C_1-C_8) de R^{q1} o R^{r1} está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^{1c} , en el que los grupos Z^{1c} son iguales o diferentes, o R^{q1} y R^{r1} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 5, 6 o 7 miembros, en el que el heterociclo de 5, 6 o 7 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^{1c} o Z^{1d} , en el que los grupos Z^{1c} y Z^{1d} son iguales o diferentes;
- 10 cada R^{q2} y R^{r2} es independientemente H, alquilo (C_1-C_8), carbociclo (C_3-C_7), o R^{q2} y R^{r2} junto con el nitrógeno al que están unidos forman a heterociclo de 5, 6 o 7 miembros;
- 15 Z^2 es alqueno (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8), arilo de 6-12 miembros, heteroarilo unido a C de 5-12 miembros, heteroarilo unido a C de 3-12 miembros, $-C(O)R^{n3}$, o $-C(O)NR^{q3}R^{r3}$ en el que cualquier arilo de 6-12 miembros, heteroarilo unido a C de 5-12 miembros, o heteroarilo unido a C de 3-12 miembros de Z^2 está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^{2b} o Z^{2c} , en el que los grupos Z^{2b} y Z^{2c} son iguales o diferentes, y en el que cualquier alqueno (C_2-C_8) o alquino (C_2-C_8) de Z^2 está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos Z^{2c} , en el que los grupos Z^{2c} son iguales o diferentes;
- 20 cada R^{21} es independientemente H o alquilo (C_1-C_4);
- cada R^{q3} y R^{r3} es independientemente H o alquilo (C_1-C_4);
- 25 cada Z^{2b} es independientemente oxo, alquilo (C_1-C_4), heteroalquilo (C_1-C_4) o haloalquilo (C_1-C_4);
- cada Z^{2c} es independientemente oxo, halógeno, $-CN$, $-OR^{n4}$, $-OC(O)R^{p4}$, $-OC(O)NR^{q4}R^{r4}$, $-SR^{n4}$, $-S(O)R^{p4}$, $-S(O)_2OH$, $-S(O)_2R^{p4}$, $-S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{n4}COR^{p4}$, $-NR^{n4}CO_2R^{p4}$, $-NR^{n4}CONR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{n4}S(O)_2R^{p4}$, $-NR^{n4}S(O)_2OR^{p4}$, $-NR^{n4}S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$, $-NO_2$, $-C(O)R^{n4}$, $-C(O)OR^{n4}$ o $-C(O)NR^{q4}R^{r4}$;
- 30 cada R^{n4} es independientemente H, alquilo (C_1-C_4), haloalquilo (C_1-C_4) o heteroalquilo (C_1-C_4);
- cada R^{p4} es independientemente alquilo (C_1-C_8), haloalquilo (C_1-C_4) o heteroalquilo (C_1-C_4);
- 35 cada R^{q4} y R^{r4} es independientemente H, alquilo (C_1-C_4), haloalquilo (C_1-C_4) o heteroalquilo (C_1-C_4);
- cada Z^3 es independientemente un heteroalquilo (C_1-C_4);
- 40 cada Z^4 es independientemente oxo, alquilo (C_1-C_8), carbociclo (C_3-C_7), halógeno, $-CN$, $-OR^{n5}$, $-NR^{q5}R^{r5}$, $-NR^{n5}COR^{p5}$, $-NR^{n5}CO_2R^{p5}$, $-C(O)R^{n5}$, $-C(O)OR^{n5}$, o $-C(O)NR^{q5}R^{r5}$, en el que cualquier carbociclo (C_3-C_7) o alquilo (C_1-C_8) de Z^4 está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos Z^{4a} , en el que los grupos Z^{4a} son iguales o diferentes;
- cada Z^{4a} es independientemente halógeno, $-CN$, o $-OR^{n6}$;
- 45 cada R^{n5} , R^{p5} , R^{q5} , R^{r5} , y R^{n6} es independientemente H o alquilo (C_1-C_4);
- cada Z^* es independientemente halógeno, que puede ser igual o diferente; y
- 50 n es 0, 1, 2 o 3,
- o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- A pesar de las revelaciones anteriores, existe la necesidad de compuestos que sean potentes y estables y que exhiban mejores perfiles farmacocinéticos y/o farmacodinámicos para el tratamiento de una infección viral por
- 55 *Retroviridae*, incluida una infección causada por el virus del VIH.
- También es de interés en el área de las terapias y tratamientos contra el VIH la ampliación de la propiedad farmacocinética de los regímenes proporcionados a los pacientes. Si bien los regímenes actuales para tratar el VIH han progresado lo suficiente como para que los pacientes ya no tengan que tomar varias pastillas varias veces al día, hoy en día los pacientes aún deben tomar una pastilla todos los días durante el período previsible de su vida. Por lo tanto, sería beneficioso tener terapias contra el VIH que requieran que los pacientes tomen fármacos menos de una vez al día (por ejemplo, una vez cada dos días, una vez a la semana, una vez cada dos semanas, una vez al mes, etc.).
- 60
- 65 En el presente documento se proporcionan nuevos compuestos que muestran potencia mejorada, estabilidad metabólica mejorada y perfiles farmacocinéticos y/o farmacodinámicos mejorados.

Sumario

En algunas realizaciones, la presente divulgación se refiere a un compuesto de fórmula (Ia):

5

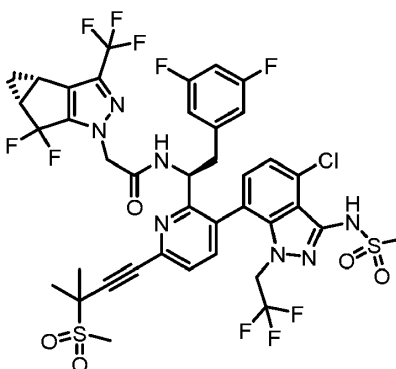


(Ia)

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En algunas realizaciones, la presente divulgación se refiere a un compuesto de fórmula (Ib):

10

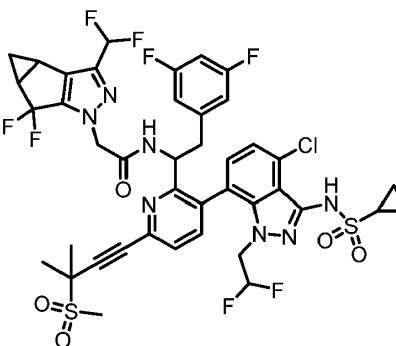


(Ib)

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En algunas realizaciones, la presente divulgación se refiere a un compuesto de fórmula (IIa):

15

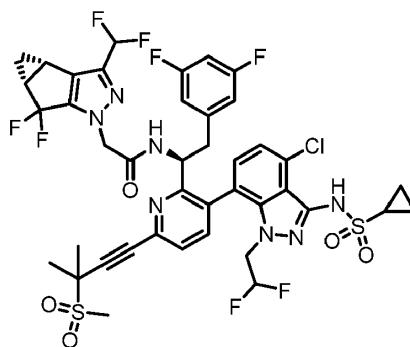


(IIa)

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En algunas realizaciones, la presente divulgación se refiere a un compuesto de fórmula (IIb):

20



(IIb)

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 5 En una realización, la presente divulgación se refiere al uso de un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el tratamiento de una enfermedad en un sujeto que lo necesite.

En una realización, la presente divulgación se refiere al uso de un compuesto de fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el tratamiento de una enfermedad en un sujeto que lo necesite.

- 10 En ciertas realizaciones, la presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica es una forma inyectable. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica es adecuada para administración oral.

- 15 En algunas realizaciones, la presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica es una forma parenteral (por ejemplo, inyectable). En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica es adecuada para administración oral.

- 20 En ciertas realizaciones, la presente divulgación se refiere a un artículo de fabricación que comprende una dosificación unitaria de un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 25 En algunas realizaciones, la presente divulgación se refiere a un artículo de fabricación que comprende una dosificación unitaria de un compuesto de fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 30 En ciertas realizaciones, la presente divulgación se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) para su uso en un procedimiento para tratar o prevenir una infección por VIH en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 35 En algunas realizaciones, la presente divulgación se refiere a un compuesto de fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb) para su uso en un procedimiento para tratar o prevenir una infección por VIH en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto un compuesto de fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 40 En ciertas realizaciones, la presente divulgación se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) para su uso en un procedimiento para prevenir una infección por VIH en un sujeto, que comprende administrar al sujeto un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, el sujeto está en riesgo de contraer el virus del VIH, tal como un sujeto que tiene uno o más factores de riesgo que se sabe están asociados con la contracción del virus del VIH.

- 45 En ciertas realizaciones, la presente divulgación se refiere a un compuesto de fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb) para su uso en un procedimiento para prevenir una infección por VIH en un sujeto, que comprende administrar al sujeto un compuesto de fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, el sujeto está en riesgo de contraer el virus del VIH, tal como un sujeto que tiene uno o más factores de riesgo que se sabe están asociados con la contracción del virus del VIH.

- 50 En ciertas realizaciones, la presente divulgación se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) para su uso en un procedimiento para tratar o prevenir una infección por VIH en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales.

En ciertas realizaciones, la presente divulgación se refiere a un compuesto de fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb) para su uso en un procedimiento para tratar o prevenir una infección por VIH en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto un compuesto de fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales.

5 En ciertas realizaciones, la presente divulgación se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia médica.

10 En ciertas realizaciones, la presente divulgación se refiere a un compuesto de fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en terapia médica.

15 En ciertas realizaciones, la presente divulgación se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento o prevención de una infección por VIH en un sujeto.

En ciertas realizaciones, la presente divulgación se refiere a un compuesto de fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento o prevención de una infección por VIH en un sujeto.

20 En ciertas realizaciones, la presente divulgación se refiere al uso de un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un fármaco para tratar o prevenir una infección por VIH en un sujeto.

25 En ciertas realizaciones, la presente divulgación se refiere al uso de un compuesto de fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un fármaco para tratar o prevenir una infección por VIH en un sujeto.

30 En otra realización, la presente divulgación se refiere a intermediarios útiles para la síntesis del compuesto de fórmula (Ia) o (Ib).

En otra realización, la presente divulgación se refiere a intermediarios útiles para la síntesis del compuesto de fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb).

35 En algunas realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb) es la sal de sodio.

Realizaciones adicionales de la presente divulgación se desvelan en el presente documento.

Breve divulgación de los dibujos

40 La figura 1 muestra la RMN ¹H de (400 MHz, Metanol-*d*₄) de *N*-((*S*)-1-(3-(4-cloro-3-(metilsulfonamido)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-indazol-7-il)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3*bS*,4*aR*)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3*b*,4,4*a*,5-tetrahidro-1*H*-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-*c*]pirazol-1-il)acetamida.

45 La figura 2 muestra la RMN ¹N de (400 MHz, Metanol-D₄) *N*-((*S*)-1-(3-(4-cloro-3-(ciclopropanosulfonamido)-1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-indazol-7-il)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3*bS*,4*aR*)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3*b*,4,4*a*,5-tetrahidro-1*H*-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-*c*]pirazol-1-il)acetamida.

50 La figura 3 muestra la concentración plasmática (nM) del Compuesto 38 después de una dosis única subcutánea (SC) en ratas.

La figura 4 muestra una gráfica de la concentración plasmática a lo largo del tiempo de 200 mg/ml de Fórmula Ib en 2 % de poloxámero 188 en solución salina cuando se administra por vía subcutánea en perros a 6 mg/kg.

55 La figura 5 muestra una gráfica de la concentración plasmática a lo largo del tiempo de 100 mg/ml de Fórmula Ib en 2 % de poloxámero 188 en solución salina cuando se administra por vía subcutánea en perros a 6 mg/kg.

60 La figura 6 muestra una gráfica de la concentración plasmática a lo largo del tiempo de 200 mg/ml de Fórmula Ib, sal de sodio en 2 % de poloxámero 188 en solución salina cuando se administra por vía subcutánea en perros a 6 mg/kg.

La figura 7 muestra una gráfica de la concentración plasmática a lo largo del tiempo de 100 mg/ml de Fórmula Ib, forma de ácido libre en NMP, cuando se administra por vía subcutánea en perros a 6 mg/kg.

65 La figura 8 muestra una gráfica de la concentración plasmática a lo largo del tiempo de 200 mg/ml de Fórmula Ib, forma de ácido libre en NMP, cuando se administra por vía subcutánea en perros a 6 mg/kg.

La figura 9 muestra una gráfica de la concentración plasmática a lo largo del tiempo de 200 mg/ml de Fórmula Ib, sal de sodio en NMP, cuando se administra por vía subcutánea en sujetos a 6 mg/kg.

- 5 La figura 10 muestra una gráfica de la concentración plasmática a lo largo del tiempo de 200 mg/ml de Fórmula Ib en etanol al 10 %, agua al 12 % y PEG 200 al 78 % cuando se administra por vía subcutánea en sujetos a 6 mg/kg.

- 10 La figura 11 muestra una gráfica de la concentración plasmática a lo largo del tiempo de 200 mg/ml de Fórmula Ib, sal *in situ*, en etanol al 10 %, agua al 12 % y PEG 200 al 77 % cuando se administra por vía subcutánea en sujetos a 6 mg/kg.

- 15 La figura 12 muestra una gráfica de la concentración plasmática a lo largo del tiempo de 200 mg/ml de Fórmula Ib en etanol al 10 %, agua al 13 % y glicofuroal al 77 %, con 1,2 mol-eq. de NaOH para formar la sal de Na *in situ* cuando se administra en sujetos a 6 mg/kg.

- La figura 13 muestra una gráfica de la concentración plasmática a lo largo del tiempo de una dosis oral fija de 7,5 mg de Fórmula Ib en etanol al 10 %, TPGS con vitamina E al 20 %, MIGLYOL 812 al 70 % en perros.

Descripción detallada

- 20 La siguiente descripción se realiza con el entendimiento de que la presente divulgación debe considerarse como un ejemplo del objeto reivindicado y no pretende limitar las reivindicaciones adjuntas a las realizaciones específicas ilustradas. Los encabezados utilizados a lo largo de la presente divulgación se proporcionan para su conveniencia y no deben interpretarse como limitantes de las reivindicaciones de ninguna manera. Las realizaciones ilustradas bajo cualquier encabezado se pueden combinar con realizaciones ilustradas bajo cualquier otro encabezado.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que entiende habitualmente un experto en la técnica.

- 30 Cuando se usan nombres comerciales en el presente documento, se pretende incluir de forma independiente el producto con el nombre comercial y el principio o principios activos del producto de nombre comercial.

- 35 Como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas "un/uno", "una" y "el/la" incluyen las referencias en plural a menos que el contenido indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a "el compuesto" incluye una pluralidad de dichos compuestos y la referencia a "el ensayo" incluye la referencia a uno o más ensayos, y así sucesivamente.

- 40 Como se usa en el presente documento, el término " $C_{\text{máx}}$ " se refiere a la concentración máxima observada de plasma/suero del fármaco.

- "Farmacéuticamente aceptable" se refiere a compuestos, sales, composiciones, formas de dosificación y otros materiales que son útiles en la preparación de una composición farmacéutica que es adecuada para su uso veterinario o farmacéutico humano.

- 45 "Excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye, sin limitación, cualquier adyuvante, vehículo, excipiente, deslizante, agente edulcorante, diluyente, conservante, tinte/colorante, potenciador del sabor, tensioactivo, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, estabilizador, agente isotónico, disolvente o emulsionante que ha sido aprobado por la se dosifica de Estados Unidos como aceptable para su uso en seres humanos o animales domésticos.

- 50 "Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de un compuesto que es farmacéuticamente aceptable y que posee (o puede convertirse en una forma que posea) la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Dichas sales incluyen sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o formadas con ácidos orgánicos como ácido acético, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido alcanforsulfónico, ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido láctico, ácido maleico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido oleico, ácido palmítico, ácido propiónico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trimetilacético y similares, y sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original es reemplazado por un ion metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino (por ejemplo, sodio o potasio), un ion alcalinotérreo (por ejemplo, calcio o magnesio), o un ion de aluminio; o coordina con una base orgánica, tal como dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina y similares. También se incluyen en esta definición las sales de amonio y las sales de amonio cuaternizadas o sustituidas. Se pueden encontrar listas no limitativas representativas de sales farmacéuticamente aceptables en S.M. Berge et al., J. Pharma Sci., 66(1), 1-19 (1977), y Remington: The Science y Practice of Pharmacy, R. Hendrickson, ed., 21^a edición, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, (2005), en la pág. 732, Tabla 38-5.
- 65

"Sujeto" y "sujetos" se refiere a seres humanos, animales domésticos (por ejemplo, perros y gatos), animales de granja (por ejemplo, bovinos, equinos, ovinos, caprinos y porcinos), animales de laboratorio (por ejemplo, ratones, ratas, hámsteres, cobayas, cerdos, conejos, perros y monos), y similares.

Como se usa en el presente documento, "tratamiento" o "que trata" es un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados. Para los fines de la presente divulgación, los resultados beneficiosos o deseados incluyen, entre otros, el alivio de un síntoma y/o la disminución de la extensión de un síntoma y/o la prevención de un empeoramiento de un síntoma asociado con una enfermedad o afección. En una realización, "tratamiento" o "tratar" incluye uno o más de los siguientes: a) inhibir la enfermedad o afección (por ejemplo, disminución de uno o más síntomas resultantes de la enfermedad o afección, y/o disminución de la extensión de la enfermedad o afección); b) ralentizar o detener del desarrollo de uno o más síntomas asociados con la enfermedad o afección (por ejemplo, estabilizar la enfermedad o afección, retrasando el empeoramiento o la progresión de la enfermedad o afección); y/o c) aliviar la enfermedad o afección, por ejemplo, causar la regresión de los síntomas clínicos, mejorar el estado de la enfermedad, retrasar la progresión de la enfermedad, aumentar la calidad de vida y/o prolongar la supervivencia.

Tal como se usa en el presente documento, "retrasar" el desarrollo de una enfermedad o afección significa aplazar, dificultar, retardar, retardar, estabilizar y/o posponer el desarrollo de la enfermedad o afección. Este retraso puede ser de diferentes períodos de tiempo, dependiendo del historial de la enfermedad y/o el sujeto a tratar. Como es evidente para un experto en la materia, un retraso suficiente o significativo puede, en efecto, abarcar la prevención, ya que el sujeto no desarrolla la enfermedad o afección. Por ejemplo, un método que "retrasa" el desarrollo del SIDA es un método que reduce la probabilidad de desarrollo de la enfermedad en un marco de tiempo determinado y/o reduce la extensión de la enfermedad en un marco de tiempo determinado, en comparación con no utilizar el método. Estas comparaciones pueden basarse en estudios clínicos, utilizando un número estadísticamente significativo de sujetos. Por ejemplo, el desarrollo del SIDA puede detectarse utilizando procedimientos conocidos, tales como confirmar el estado de VIH⁺ de un sujeto y evaluar el recuento de linfocitos T del sujeto u otra indicación de desarrollo de SIDA, tal como fatiga extrema, pérdida de peso, diarrea persistente, fiebre alta, ganglios linfáticos inflamados en el cuello, axilas o ingle, o la presencia de una afección oportunista que se sabe que está asociada con el SIDA (por ejemplo, una afección que generalmente no está presente en sujetos con sistemas inmunitarios funcionales pero que sí se produce en pacientes con SIDA). El desarrollo también puede referirse a la progresión de la enfermedad que puede ser inicialmente indetectable e incluye aparición, recurrencia e inicio.

Tal como se usa en el presente documento, "prevención" o "prevenir" se refiere a un régimen que protege contra el inicio de la enfermedad o trastorno, de manera que los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrollan. Por lo tanto, "prevención" se refiere a la administración de una terapia (por ejemplo, la administración de una sustancia terapéutica) a un sujeto antes de que los signos de la enfermedad sean detectables en el sujeto (por ejemplo, la administración de una sustancia terapéutica a un sujeto en ausencia de un agente infeccioso detectable) (por ejemplo, virus) en el sujeto). El sujeto puede ser un individuo con riesgo de desarrollar la enfermedad o trastorno, como un individuo que tiene uno o más factores de riesgo que se sabe están asociados con el desarrollo o inicio de la enfermedad o trastorno. Por lo tanto, el término "prevenir la infección por VIH" se refiere a administrar a un sujeto que no tiene una infección detectable por VIH una sustancia terapéutica anti-VIH. Se entiende que el sujeto para una terapia preventiva contra el VIH puede ser una persona con riesgo de contraer el virus del VIH. Además, se entiende que la prevención puede no dar como resultado una protección completa contra la aparición de la enfermedad o trastorno. En algunos casos, la prevención incluye reducir el riesgo de desarrollar la enfermedad o trastorno. La reducción del riesgo puede no dar como resultado en la eliminación completa del riesgo de desarrollar la enfermedad o trastorno.

Tal como se usa en el presente documento, un individuo "en riesgo" es un individuo que está en riesgo de desarrollar una afección a tratar. Un individuo "en riesgo" puede o no tener una enfermedad o afección detectable, y puede o no haber mostrado una enfermedad detectable antes del tratamiento de los métodos descritos en el presente documento. "En riesgo" denota que un individuo tiene uno o más de los llamados factores de riesgo, que son parámetros mensurables que se correlacionan con el desarrollo de una enfermedad o afección y son conocidos en la técnica. Un individuo que tenga uno o más de estos factores de riesgo tiene una mayor probabilidad de desarrollar la enfermedad o afección que un individuo sin estos factores de riesgo. Por ejemplo, los individuos en riesgo de contraer SIDA son aquellos que tienen VIH.

Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad que es eficaz para provocar la respuesta biológica o médica deseada, incluida la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar dicho tratamiento para la enfermedad o en una cantidad que sea eficaz para proteger contra la contracción o aparición de una enfermedad. La cantidad eficaz variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad y la edad, peso, etc. del sujeto a tratar. La cantidad eficaz puede incluir un rango de cantidades. Como se entiende en la técnica, una cantidad eficaz puede estar en una o más dosis, es decir, se puede requerir una dosis única o dosis múltiples para lograr el resultado deseado del tratamiento. Se puede considerar una cantidad eficaz en el contexto de administrar uno o más agentes terapéuticos y se puede considerar que se administra un solo agente en una cantidad eficaz si, junto con uno o más agentes, puede ser un resultado deseable o beneficioso o se consigue. Las

dos dosis adecuadas de cualquier compuesto coadministrado pueden reducirse opcionalmente debido a la acción combinada (por ejemplo, efectos aditivos o sinérgicos) de los compuestos.

"Enantiómeros" son un par de estereoisómeros que no son imágenes especulares superponibles entre sí. Una mezcla de 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". Una mezcla de enantiómeros en una proporción diferente a 1:1 es una mezcla "escalémica".

"Diaestereoisómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares uno de otro.

La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema R S de Cahn Ingold Prelog. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada carbono quiral se puede especificar mediante R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta es desconocida se pueden designar (+) o (-) en función de la dirección (dextro o levorotatorio) que rotan la luz polarizada en el plano a la longitud de onda de la línea de sodio D. Ciertos de los compuestos descritos en el presente documento contienen uno o más centros asimétricos y/o rotación obstaculizada alrededor de un eje de enlace y, por lo tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)-o (S)-. La presente divulgación pretende incluir todos los estos isómeros posibles, incluidas las mezclas racémicas, las mezclas escalémicas, las mezclas diaestereoméricas, las formas ópticamente puras y las mezclas intermedias. Los isómeros (R)- y (S)- ópticamente activos se pueden preparar usando sintones quirales o reactivos quirales o se pueden resolver usando técnicas convencionales.

Excepto que se defina expresamente de otro modo, la presente divulgación incluye todos los tautómeros de los compuestos detallados en el presente documento, incluso si solo se representa expresamente un tautómero (por ejemplo, ambas formas tautoméricas se pretenden y describen mediante la presentación de una forma tautomérica en la que puede existir un par de dos tautómeros). Por ejemplo, si se hace referencia a un compuesto que contiene una amida (por ejemplo, por estructura o nombre químico), se entiende que el tautómero de ácido imídico correspondiente se incluye en esta divulgación y se describe el mismo como si la amida se citara expresamente sola o junto con el ácido imídico. Cuando pueden existir más de dos tautómeros, la presente divulgación incluye todos dichos tautómeros, incluso si solo una forma tautomérica se representa por nombre químico y/o estructura.

Un experto en la materia entiende que esta divulgación también incluye cualquier compuesto desvelado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib)) que puede enriquecerse en cualquiera o en todos los átomos por encima de las relaciones isotópicas naturales con uno o más isótopos, tales como, pero sin limitaciones, deuterio (^2H o D).

También se describen compuestos en los que de 1 a n átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono pueden reemplazarse por un átomo de deuterio o D, en el que n es el número de átomos de hidrógeno en la molécula. Como se conoce en la técnica, el átomo de deuterio es un isótopo no radiactivo del átomo de hidrógeno. Tales compuestos pueden aumentar la resistencia al metabolismo y, por lo tanto, pueden ser útiles para aumentar la semivida de los compuestos cuando se administran a un mamífero. Véase, por ejemplo, Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", Trends Pharmacol. Sci., 5(12):524–527 (1984). Dichos compuestos se sintetizan por medios bien conocidos en la técnica, por ejemplo, empleando materiales de partida en los que uno o más átomos de hidrógeno han sido reemplazados por deuterio.

Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos desvelados también incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, cloro y yodo, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I y ^{125}I , respectivamente. La sustitución con isótopos de emisión de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , pueden ser útiles para los estudios de tomografía de emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación por el sustrato. Los compuestos marcados isotópicamente de Fórmula (Ia) o (Ib), generalmente pueden prepararse mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en los Ejemplos que se exponen a continuación usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.

Además, en algunas realizaciones, los compuestos marcados isotópicamente de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb), generalmente pueden prepararse mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en los Ejemplos que se exponen a continuación usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden tener centros quirales y/o centros isoméricos geométricos (isómeros E y Z), y debe entenderse que todos esos isómeros ópticos, enantioméricos, diaestereoisoméricos y geométricos están abarcados. Cuando los compuestos se representan en su forma quiral, se entiende que la realización abarca, pero no se limita a la misma, la forma enriquecida diaestereomérica o enantioméricamente específica. Cuando la quiralidad no se especifica pero está presente, se entiende que la realización se refiere a la forma enriquecida diaestereomérica o enantioméricamente específica; o a una mezcla

racémica o escamosa de tales compuestos. Como se usa en el presente documento, "mezcla escalémica" es una mezcla de estereoisómeros en una proporción distinta de 1:1.

También se proporcionan hidratos, solvatos, formas tautoméricas y polimorfos farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en el presente documento.

En una realización preferida, la presente divulgación se refiere al uso del compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) en el tratamiento de una infección viral por *Retroviridae*, incluyendo una infección causada por el virus VIH, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz a un sujeto que lo necesite.

En una realización preferida, la presente divulgación se refiere al uso del compuesto de fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb) en el tratamiento de una infección viral por *Retroviridae*, incluyendo una infección causada por el virus VIH, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz a un sujeto que lo necesite.

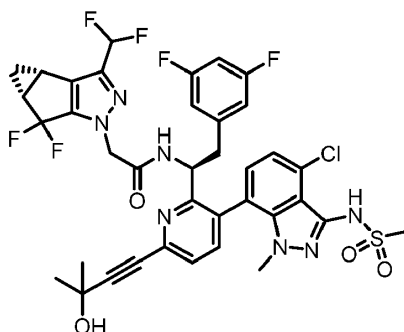
Es un objetivo deseable descubrir un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que tenga una CE_{50} baja. El valor de la CE_{50} se refiere a la concentración de un compuesto en un ensayo que alcanza el 50 % de la eficacia máxima. Un compuesto con una CE_{50} más baja logra una eficacia similar con una concentración de compuesto más baja en relación con un compuesto con una CE_{50} más alta. Por lo tanto, generalmente se prefiere para el desarrollo de fármacos una CE_{50} más baja.

Es un objetivo deseable descubrir un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que tenga buena estabilidad física y/o química. Un aumento en la estabilidad general de un compuesto puede proporcionar un aumento en el tiempo de circulación en el cuerpo. Con menos degradación, se puede administrar un compuesto estable en dosis más bajas y aun así mantener la eficacia. Además, con menos degradación, hay menos preocupación por los subproductos de la degradación de un compuesto.

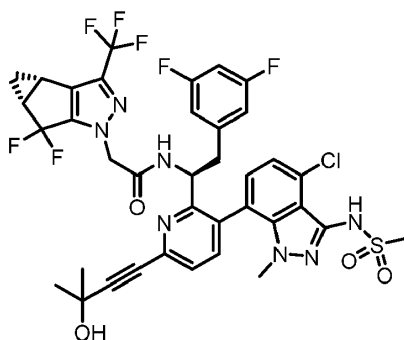
Es un objetivo deseable descubrir un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que tenga perfiles farmacocinéticos y/o farmacodinámicos mejorados y una semivida larga. Es ventajoso que un fármaco tenga un aclaramiento moderado o bajo y una semivida larga, ya que esto puede conducir a una buena biodisponibilidad y a una alta exposición a la exposición sistémica. Reducir el aclaramiento y aumentar el tiempo de semivida de un compuesto podría reducir la dosis diaria requerida para la eficacia y, por lo tanto, proporcionar un mejor perfil de eficacia y seguridad. Por lo tanto, los perfiles farmacocinéticos y/o farmacodinámicos mejorados y una semivida prolongada pueden proporcionar un mejor cumplimiento del paciente.

Es un objetivo deseable descubrir un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que tenga un buen perfil farmacocinético a partir de una formulación inyectable de liberación lenta. Es ventajoso que un fármaco tenga una CE_{50} baja y farmacocinética de acción prolongada, ya que esto puede conducir a una baja frecuencia de administración. La reducción de la frecuencia de administración puede proporcionar un mejor cumplimiento del paciente. La reducción de la frecuencia de administración puede ser deseable para pacientes con acceso difícil o limitado a la atención médica.

Ventajosamente, se descubre un compuesto de fórmula (Ia) y (Ib) en el presente documento que proporciona ventajas en comparación con los compuestos estructuralmente cercanos (en el presente documento denominados compuestos A y B) desvelados en las publicaciones de patente de Estados Unidos n.º 2014/0296266A1 y 2014/0303164A1:

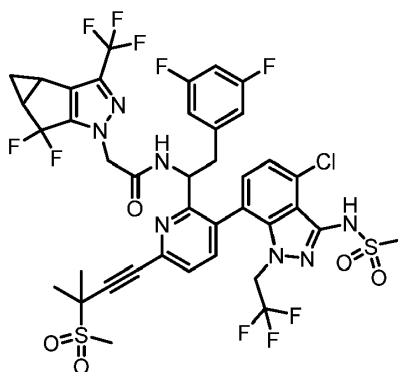


Compound A



Compound B

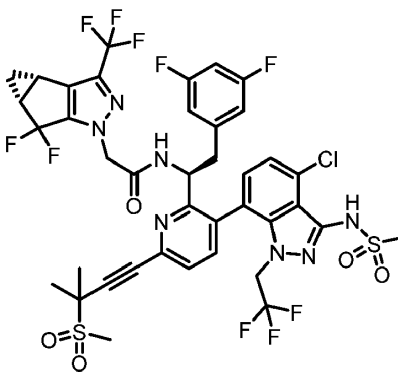
Por lo tanto, la presente divulgación incluye, aunque sin limitaciones, la provisión de un compuesto de fórmula (Ia)



(Ia)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y procedimientos para su uso el compuesto de fórmula (Ia) para el tratamiento de un infección viral *por Retroviridae*, incluida una infección causada por el virus del VIH.

Por lo tanto, la presente divulgación incluye, aunque sin limitaciones, la provisión de un compuesto de fórmula (Ib)

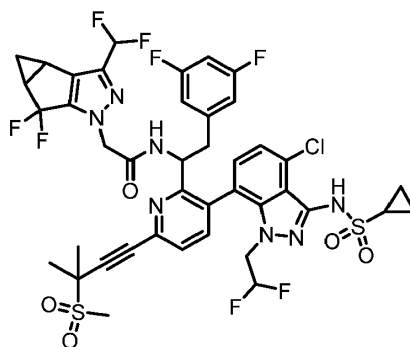


(Ib)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y procedimientos para su uso el compuesto de fórmula (Ib) para el tratamiento de un infección viral *por Retroviridae*, incluida una infección causada por el virus del VIH.

También se desvela en el presente documento un compuesto de fórmula (IIa) y (IIb), que proporciona ventajas en comparación con los Compuestos A y B (mostrados anteriormente).

Por lo tanto, la presente divulgación incluye, aunque sin limitaciones, la provisión de un compuesto de fórmula (IIa)

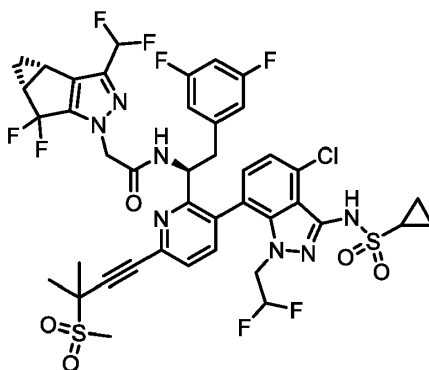


(IIa)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y procedimientos para su uso el compuesto de fórmula (IIa) para el tratamiento de una infección viral por *Retroviridae*, incluida una infección causada por el virus del VIH.

5

Por lo tanto, la presente divulgación incluye, aunque sin limitaciones, la provisión de un compuesto de fórmula (IIb)



(IIb)

- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y procedimientos para su uso el compuesto de fórmula (IIb) para el tratamiento de una infección viral por *Retroviridae*, incluida una infección causada por el virus del VIH.

En algunas realizaciones, los compuestos desvelados en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se usan para prevenir una infección por VIH en un sujeto. En algunas realizaciones, los compuestos desvelados en el presente documento se usan para prevenir una infección por VIH en un sujeto en riesgo de infección. En algunas realizaciones, los compuestos desvelados en el presente documento se usan para la profilaxis previa a la exposición (PrEP) para reducir el riesgo de VIH-1 adquirido sexualmente.

20 Se cree que los compuestos desvelados en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) son activos contra los principales mutantes de VIH-1 seleccionados por inhibidores clínicos de la proteasa (IP), inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (NRTI), inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (NNRTI) e inhibidores de la integrasa (INSTI).

25 Terapia de combinación

En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto desvelado en el presente documento para su uso en un procedimiento para tratar o prevenir una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, que comprende administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto desvelado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro; o uno o dos; o uno a tres, o uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales. En una realización, se proporciona un compuesto desvelado en el presente documento para su uso en un procedimiento para tratar una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, que comprende administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto desvelado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro; o uno o dos; o uno a tres; o de uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales.

- En algunas realizaciones, se proporciona un compuesto desvelado en el presente documento para su uso en un procedimiento para tratar o prevenir una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, que comprende administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto desvelado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, o cuatro; o uno o dos; o uno a tres; o uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales.
- En una realización, se proporciona un compuesto desvelado en el presente documento para su uso en un procedimiento para tratar una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección, que comprende administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto desvelado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, o cuatro; o uno o dos; o uno a tres; o uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales.
- En una realización, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto desvelado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro; o uno o dos; o uno a tres; o uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- En algunas realizaciones, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto desvelado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro; o uno o dos; o uno a tres; o uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- En ciertas realizaciones, la presente divulgación proporciona un procedimiento para tratar una infección por VIH, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto desvelado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales que son adecuados para tratar una infección por VIH.
- En ciertas realizaciones, la presente divulgación proporciona un procedimiento para tratar una infección por VIH, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto desvelado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa), y/o (IIb)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales que son adecuados para tratar una infección por VIH.
- En ciertas realizaciones, la presente divulgación proporciona un procedimiento para tratar una infección por VIH, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto desvelado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa), y/o (IIb)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- En ciertas realizaciones, un compuesto desvelado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales. En ciertas realizaciones, un compuesto desvelado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un agente terapéutico adicional. En ciertas realizaciones, un compuesto desvelado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con dos agentes terapéuticos adicionales. En otras realizaciones, un compuesto desvelado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con tres agentes terapéuticos adicionales. En realizaciones adicionales, un compuesto desvelado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con cuatro agentes terapéuticos adicionales. El uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales pueden ser agentes terapéuticos diferentes seleccionados de la misma clase de agentes terapéuticos y / o pueden seleccionarse de diferentes clases de agentes terapéuticos.
- En algunas realizaciones, un compuesto desvelado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales. En ciertas realizaciones, un compuesto desvelado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un agente terapéutico adicional. En ciertas realizaciones, un compuesto desvelado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con dos agentes terapéuticos adicionales. En otras realizaciones, un compuesto desvelado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con tres agentes terapéuticos adicionales. En realizaciones adicionales, un compuesto desvelado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con cuatro agentes terapéuticos adicionales. El uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales pueden ser agentes terapéuticos

diferentes seleccionados de la misma clase de agentes terapéuticos y / o pueden seleccionarse de diferentes clases de agentes terapéuticos.

Administración de terapia combinada de VIH

5 En ciertas realizaciones, un compuesto desvelado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra con uno o más agentes terapéuticos adicionales. La administración conjunta de un compuesto desvelado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con uno o más
10 agentes terapéuticos adicionales generalmente se refiere a la administración simultánea o secuencial de un compuesto desvelado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib)) y uno o más agentes terapéuticos adicionales, de modo que cantidades terapéuticamente eficaces del compuesto desvelado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el uno o más agentes terapéuticos adicionales están ambos presentes en el cuerpo del sujeto. Cuando
15 se administra secuencialmente, la combinación se puede administrar en dos o más administraciones.

En algunas realizaciones, un compuesto desvelado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra con uno o más agentes terapéuticos adicionales. La administración conjunta de un compuesto desvelado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con uno o más agentes terapéuticos adicionales generalmente se refiere a la administración simultánea o secuencial de un compuesto desvelado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb)) y uno o más agentes terapéuticos adicionales, de modo que cantidades terapéuticamente eficaces del compuesto desvelado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb)) o
20 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el uno o más agentes terapéuticos adicionales están presentes ambos en el cuerpo del sujeto. Cuando se administra secuencialmente, la combinación se puede administrar en dos o más administraciones.

La administración conjunta incluye la administración de dosis unitarias de los compuestos desvelados en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib)), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, antes o después de la administración de dosis unitarias de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Por ejemplo, el compuesto desvelado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar en segundos, minutos u horas después de la administración de uno o más agentes terapéuticos adicionales. En algunas realizaciones, se administra primero una dosis unitaria de un compuesto desvelado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seguido en segundos o minutos por la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Como alternativa, se administra primero una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales, seguido de la administración de una dosis unitaria de un compuesto desvelado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib)) en segundos o minutos. En otras realizaciones, se administra primero una dosis unitaria de un compuesto desvelado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib)), seguido, después de un período de horas (por ejemplo, 1-12 horas), mediante la administración de un dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales. En otras realizaciones más, se administra primero una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales, seguido, después de un período de horas (por ejemplo, 1-12 horas), por la administración de una dosis unitaria de un compuesto desvelado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib)).
45

En algunas realizaciones, la administración conjunta incluye la administración de dosis unitarias de los compuestos desvelados en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb)), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, antes o después de la administración de dosis unitarias de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Por ejemplo, el compuesto desvelado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse en segundos, minutos u horas de la administración de uno o más agentes terapéuticos adicionales. En algunas realizaciones, se administra primero una dosis unitaria de un compuesto desvelado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seguido en segundos o minutos por la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Como alternativa, se administra primero una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales, seguido de la administración de una dosis unitaria de un compuesto desvelado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb)) en segundos o minutos. En otras realizaciones, se administra primero una dosis unitaria de un compuesto desvelado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb)), seguido, después de un período de horas (por ejemplo, 1-12 horas), de la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales. En otras realizaciones más, se administra primero una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales, seguido, después de un período de horas (por ejemplo, 1-12 horas), de la administración de una dosis unitaria de un compuesto desvelado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb)).
60
65

Para evitar dudas, la coadministración de un compuesto desvelado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con uno o más agentes terapéuticos adicionales, pueden referirse a la administración conjunta con uno o más de los agentes terapéuticos descritos en el presente documento, por ejemplo, los agentes enumerados en los párrafos [00111] a [00162].

En ciertas realizaciones, un compuesto desvelado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con uno o más agentes terapéuticos adicionales en una forma de dosificación unitaria para la administración simultánea a un sujeto. En ciertas realizaciones, dicha forma de dosificación unitaria puede administrarse por cualquier vía apropiada para la afección a tratar. Las vías adecuadas incluyen oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), transdérmica, vaginal y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural), y similares. En ciertas realizaciones, los compuestos desvelados pueden administrarse por vía parenteral. En ciertas realizaciones, la forma de dosificación unitaria se puede administrar por vía intravenosa, subcutánea o intramuscular. En ciertas realizaciones, la forma de dosificación unitaria está biodisponible por vía oral y puede administrarse por vía oral. En ciertas realizaciones, la forma de dosificación unitaria puede ser una forma de dosificación sólida para administración oral.

En algunas realizaciones, un compuesto desvelado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con uno o más agentes terapéuticos adicionales en una forma de dosificación unitaria para la administración simultánea a un sujeto. En ciertas realizaciones, dicha forma de dosificación unitaria puede administrarse por cualquier vía apropiada para la afección a tratar. Las vías adecuadas incluyen oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), transdérmica, vaginal y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural), y similares. En ciertas realizaciones, los compuestos desvelados pueden administrarse por vía parenteral. En ciertas realizaciones, la forma de dosificación unitaria se puede administrar por vía intravenosa, subcutánea o intramuscular. En ciertas realizaciones, la forma de dosificación unitaria está biodisponible por vía oral y puede administrarse por vía oral. En ciertas realizaciones, la forma de dosificación unitaria puede ser una forma de dosificación sólida para administración oral.

El compuesto desvelado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales se puede administrar por cualquier vía apropiada para la afección a tratar. Las vías adecuadas incluyen oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), transdérmica, vaginal y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural), y similares. En ciertas realizaciones, los compuestos desvelados pueden administrarse por vía parenteral. En ciertas realizaciones, los compuestos desvelados pueden administrarse por vía intravenosa, subcutánea o intramuscular. En ciertas realizaciones, los compuestos desvelados están biodisponibles por vía oral y pueden administrarse por vía oral.

El compuesto desvelado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales puede administrarse mediante cualquier vía apropiada a la afección a tratar. Las vías adecuadas incluyen oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), transdérmica, vaginal y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural), y similares. En ciertas realizaciones, los compuestos desvelados pueden administrarse por vía parenteral. En ciertas realizaciones, los compuestos desvelados pueden administrarse por vía intravenosa, subcutánea o intramuscular. En ciertas realizaciones, los compuestos desvelados están biodisponibles por vía oral y pueden administrarse por vía oral.

En ciertas realizaciones, un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se formula como un comprimido, que puede contener opcionalmente uno o más de otros compuestos útiles para tratar el VIH. En ciertas realizaciones, el comprimido puede tener uno o más compuestos útiles para tratar el VIH, tales como inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleosídicos o no nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleosídicos o nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la integrasa del sitio no catalítico (o alostérico), potenciadores farmacocinéticos y combinaciones de los mismos.

En ciertas realizaciones, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se formula como un comprimido, que puede contener, opcionalmente, uno o más compuestos útiles para tratar el VIH. En ciertas realizaciones, el comprimido puede tener uno o más compuestos útiles para tratar el VIH, tales como inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleosídicos o no nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleosídicos o nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la integrasa del sitio no catalítico (o alostérico), potenciadores farmacocinéticos y combinaciones de los mismos.

En ciertas realizaciones, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se formula como una formulación en solución, que puede contener opcionalmente uno o más

compuestos adicionales útiles para tratar el VIH. En ciertas realizaciones, el comprimido puede tener uno o más compuestos útiles para tratar el VIH, tales como inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleosídicos o no nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleosídicos o nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la integrasa del sitio no catalítico (o alostérico), potenciadores farmacocinéticos y combinaciones de los mismos.

En ciertas realizaciones, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa), y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se formula como una suspensión, que puede contener, opcionalmente, uno o más compuestos adicionales útiles para tratar el VIH. En ciertas realizaciones, el comprimido puede tener uno o más compuestos útiles para tratar el VIH, tales como inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleosídicos o no nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleosídicos o nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la integrasa del sitio no catalítico (o alostérico), potenciadores farmacocinéticos y combinaciones de los mismos.

En ciertas realizaciones, tales comprimidos son adecuados para la dosificación una vez al día.

Terapia combinada contra el VIH

En las realizaciones anteriores, el agente terapéutico adicional puede ser un agente anti-VIH seleccionado del grupo que consiste en fármacos combinados para tratar el VIH, otros fármacos para tratar el VIH, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleosídicos o no nucleotídicos de la transcriptasa inversa, inhibidores nucleosídicos o nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la integrasa del sitio no catalítico (o alostérico) del VIH, inhibidores de la entrada del VIH, inhibidores de la maduración del VIH, agentes de inversión de la latencia, compuestos que están dirigidos a la cápside del VIH, terapias inmunológicas, inhibidores de fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), anticuerpos contra el VIH, anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "similares a los anticuerpos", inhibidores de la proteína de la matriz p17 del VIH, antagonistas de IL-13, moduladores de la peptidil-prolil cis-trans isomerasa A, inhibidores de la proteína disulfuro isomerasa, antagonistas del receptor C5a, inhibidor de la ADN metiltransferasa, moduladores del gen vif del VIH, antagonistas de la dimerización Vif, inhibidores del factor de infectividad viral del VIH-1, inhibidores de la proteína TAT, moduladores de Nef del VIH-1, moduladores de la tirosina quinasa Hck, inhibidores de linaje mixto quinasa 3 (MLK-3), inhibidores del corte y empalme del VIH-1, inhibidores de la proteína Rev, antagonistas de integrinas, inhibidores de la nucleoproteína, moduladores del factor de corte t empalme, moduladores de la proteína 1 que contiene el dominio de COMM, inhibidores de la ribonucleasa H del VIH, moduladores de la retrociclina, inhibidores de la CDK-9, inhibidores dendríticos de la no integrina 1 que se acopla a ICAM-3, inhibidores de la proteína GAG del VIH, inhibidores de la proteína POL del VIH, moduladores del factor H del complemento, inhibidores de la ubiquitina ligasa, inhibidores de la desoxicitidina quinasa, inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina, estimuladores de la proproteína convertasa PC9, inhibidores de DDX3X ARN helicasa dependiente de ATP, inhibidores del complejo de cebado de la transcriptasa inversa, inhibidores de la G6PD y NADH-oxidasas, potenciadores farmacocinéticos, terapia génica contra el VIH, vacunas contra el VIH y combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en fármacos combinados para el VIH, otros fármacos para tratar el VIH, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la integrasa del sitio no catalítico (o alostérico) del VIH, inhibidores de la entrada del VIH (fusión), inhibidores de la maduración del VIH, agentes de inversión de latencia, inhibidores de la cápside, terapias inmunológicas, inhibidores de la PI3K, anticuerpos contra el VIH y anticuerpos biespecíficos, y proteínas terapéuticas "similares a anticuerpos" y combinaciones de los mismos.

Combinación de fármacos contra el VIH

Los ejemplos de fármacos combinados incluyen ATRIPLA® (efavirenz, tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina); COMPLERA® (EVIPLERA®; rilpivirina, tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina); STRIBILD® (elvitegravir, cobicistat, tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina); TRUVADA® (tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina; TDF+FTC); DESCOVY® (tenofovir alafenamida y emtricitabina); ODEFSEY® (tenofovir alafenamida, emtricitabina y rilpivirina); GENVOYA® (tenofovir alafenamida, emtricitabina, cobicistat y elvitegravir); darunavir, tenofovir alafenamida, hemifumarato, emtricitabina y cobicistat; efavirenz, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato; lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato; tenofovir y lamivudina; tenofovir alafenamida y emtricitabina; tenofovir alafenamida hemifumarato y emtricitabina; tenofovir alafenamida hemifumarato, emtricitabina y rilpivirina; tenofovir alafenamida hemifumarato, emtricitabina, cobicistat y elvitegravir; COMBIVIR® (zidovudina y lamivudina; AZT+3TC); EPZICOM® (LIVEXA®; sulfato de abacavir y lamivudina; ABC+3TC); KALETRA® (ALUVIA®; lopinavir y ritonavir); TRIUMEQ® (dolutegravir, abacavir y lamivudina); TRIZIVIR® (sulfato de abacavir, zidovudina y lamivudina; ABC+AZT+3TC); atazanavir y cobicistat; sulfato de atazanavir y cobicistat; sulfato de atazanavir y ritonavir; darunavir y cobicistat; dolutegravir y rilpivirina; dolutegravir y clorhidrato de rilpivirina; cabotegravir y rilpivirina; cabotegravir y clorhidrato de rilpivirina; dolutegravir, sulfato de abacavir y lamivudina; lamivudina, nevirapina y zidovudina; raltegravir y lamivudina; doravirina, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato; doravirina, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato; dolutegravir + lamivudina; lamivudina + abacavir + zidovudina; lamivudina + abacavir; lamivudina +

tenofovir disoproxil fumarato; lamivudina + zidovudina + nevirapina; lopinavir + ritonavir; lopinavir + ritonavir + abacavir + lamivudina; lopinavir + ritonavir + zidovudina + lamivudina; tenofovir + lamivudina; y tenofovir disoproxil fumarato + emtricitabina + clorhidrato de rilpivirina; lopinavir, ritonavir, zidovudina y lamivudina; Vacc-4x y romidepsina; y APH-0812.

5

Otros fármacos contra el VIH

Los ejemplos de otros fármacos para tratar el VIH incluyen acemannan, alisporivir, BanLec, deferiprona, Gamimune, metenkefalin, naltrexona, Prolastin, REP 9, RPI-MN, VSSP, H1 viral, SB-728-T, ácido 1,5-dicaffeoilquinico, rHIV7 - shI-TAR-CCR5RZ, terapia génica AAV-eCD4-Ig, terapia génica MazF, BlockAide, ABX-464, AG-1105, APH-0812, BIT-225, CYT-107, HGTV-43, HPH-116, HS -10234, IMO-3100, IND-02, MK-1376, MK-8507, MK-8591, NOV-205, PA-1050040 (PA-040), PGN-007, SCY-635, SB-9200, SCB-719, TR-452, TEV-90110, TEV-90112, TEV-90111, TEV-90113, RN-18, Immuglo y VIR-576.

10

Inhibidores de la proteasa del VIH

Los ejemplos de inhibidores de la proteasa del VIH incluyen amprenavir, atazanavir, brexanavir, darunavir, fosamprenavir, fosamprenavir calcio, indinavir, sulfato de indinavir, lopinavir, nelfinavir, mesilato de nelfinavir, ritonavir, saquinavir, mesilato de saquinavir, tipranavir, DG-17, TMB-657 (PPL-100), T-169, BL-008 y TMC-310911.

20

Inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH

Los ejemplos de inhibidores no nucleosídicos o no nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH incluyen dapivirina, delavirdina, mesilato de delavirdina, doravirina, efavirenz, etravirina, lentinano, nevirapina, rilpivirina, AIC-292, KM-023 y VM-1500. Otros ejemplos de inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa se desvelan en la publicación de patente de Estados Unidos n.º US2016/0250215.

25

Los ejemplos de inhibidores nucleosídicos o nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH incluyen adefovir, adefovir dipivoxil, azvudina, emtricitabina, tenofovir, tenofovir alafenamida, tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir disoproxil hemifumarato, VIDEX® y VIDEX EC® (didanosina, ddl), abacavir, sulfato de abacavir, alovudina, apricitabina, censavudina, didanosina, elvucitabina, festinavir, fosalvudina tidoxil, CMX-157, dapivirina, doravirina, etravirina, OCR-5753, tenofovir disoproxil orotato, fozivudina tidoxil, lamivudina, fosfazida, estavudina, zalcitabina, zidovudina, GS-9131, GS-9148 y KP-1461.

35

En algunas realizaciones, los ejemplos de inhibidores nucleosídicos o nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH incluyen adefovir, adefovir dipivoxil, azvudina, emtricitabina, tenofovir, tenofovir alafenamida, tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato, tenofovir disoproxil, tenofovir, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir disoproxil hemifumarato, VIDEX® y VIDEX EC® (didanosina, ddl), abacavir, sulfato de abacavir, alovudina, apricitabina, censavudina, didanosina, elvucitabina, festinavir, fosalvudina tidoxil, CMX-157, dapivirina, doravirina, etravirina, OCR-5753, tenofovir disoproxil orotato, fozivudina tidoxil, lamivudina, fosfazida, estavudina, zalcitabina, zidovudina, GS-9131, GS-9148, KP-1461 y 4'-etil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina (EFdA).

40

Inhibidores de la integrasa del VIH

Los ejemplos de inhibidores de la integrasa del VIH incluyen elvitegravir, curcumina, derivados de la curcumina, ácido chicórico, derivados del ácido chicórico, ácido 3,5-dicaffeoilquinico, derivados del ácido 3,5-dicaffeoilquinico, ácido aurintricarboxílico, derivados del ácido aurintricarboxílico, éster de fenetilo del ácido cafeico, derivados del éster de fenetilo del ácido cafeico, tirfostina, derivados de tirfostina, quercetina, derivados de quercetina, raltegravir, dolutegravir, JTK-351, bictegravir, AVX-15567, derivados de diceto quinolina-4-1, inhibidor de la integrasa-LEDGF, ledginas, M -522, M-532, NSC-310217, NSC-371056, NSC-48240, NSC-642710, NSC-699171, NSC-699172, NSC-699173, NSC-699174, ácido estilbenodisulfónico, T-169 y cabotegravir.

50

Los ejemplos de inhibidores de la integrasa (NCINI) del sitio no catalítico o alostérico del VIH incluyen CX-05045, CX-05168 y CX-14442.

55

Inhibidores de la entrada del VIH

Los ejemplos de inhibidores de la entrada del VIH (fusión) incluyen cenicriviroc, inhibidores de CCR5, inhibidores de gp41, inhibidores de unión a CD4, inhibidores de gp120 e inhibidores de CXCR4.

60

Los ejemplos de inhibidores de CCR5 incluyen aplaviroc, vicriviroc, maraviroc, cenicriviroc, PRO-140, adaptavir (RAP-101), nifeviroc (TD-0232), anticuerpos biespecíficos anti-GP120/CD4 o CCR5, B-07, MB-66, polipéptido C25P, TD-0680 y vMIP (Haimipu).

65

Los ejemplos de inhibidores de gp41 incluyen albuvirtida, enfuvirtida, BMS-986197, biobetter enfuvirtida, biosimilar de enfuvirtida, inhibidores de fusión del VIH-1 (P26-Bapc), ITV-1, ITV-2, ITV-3, ITV-4, trómero PIE-12 y sifuvirtida.

Los ejemplos de inhibidores de la unión de CD4 incluyen ibalizumab y análogos de CADA

Los ejemplos de inhibidores de gp120 incluyen Radha-108 (receptor) 3B3-PE38, BanLec, nanomedicina basada en bentonita, fostemsavir trometamina, IQP-0831 y BMS-663068

Los ejemplos de inhibidores de CXCR4 incluyen plerixafor, ALT-1188, péptido N15 y vMIP (Haimipu).

Inhibidores de la maduración del VIH

Los ejemplos de inhibidores de la maduración del VIH incluyen BMS-955176 y GSK-2838232.

Agentes de inversión de la latencia

Los ejemplos de agentes de inversión de latencia incluyen inhibidores de histona desacetilasa (HDAC), inhibidores del proteasoma tales como velcade, activadores de proteína quinasa C (PKC), inhibidores de BET-bromodominio 4 (BRD4), ionicina, PMA, SAHA (ácido suberanolhidroxámico o suberoilo, anilida, y ácido hidroxámico), IL-15, JQ1, disulfam, anfotericina B e inhibidores de ubiquitina tales como análogos de largozol y GSK-343.

Los ejemplos de inhibidores de HDAC incluyen romidepsina, vorinostat y panobinostat.

Los ejemplos de activadores de la PKC incluyen indolactama, prostratina, ingenol B y DAG-lactonas.

Inhibidores de la cápside

Los ejemplos de inhibidores de la cápside incluyen inhibidores de la polimerización de la cápside o compuestos disruptores de la cápside, inhibidores de p7 de la nucleocápside del VIH (NCp7), tal como azodicarbonamida, inhibidores de la proteína p24 de la cápside del VIH, serie AVI-621, AVI-101, AVI-201, AVI-301 y AVI-CAN1 -15;

Inmunoterapias

Los ejemplos de inmunoterapias incluyen moduladores de receptores tipo toll, tal como tlr1, tlr2, tlr3, tlr4, tlr5, tlr6, tlr7, tlr8, tlr9, tlr10, tlr11, tlr12 y tlr13; moduladores de la proteína 1 de la muerte celular programada (Pd-1); moduladores del ligando 1 de la muerte programada (Pd-L1); agonistas de IL-15; DermaVir; interleucina-7; plaquenilo (hidroxicloroquina); proleucina (aldesleukina, IL-2); interferón alfa; interferón alfa-2b; interferón alfa-n3; interferón alfa pegilado; interferón gamma; hidroxiurea; micofenolato mofetilo (MPA) y su derivado de éster micofenolato mofetilo (MMF); ribavirina; rintatolimod, polímero polietiliminina (PEI); gepon; rintatolimod; IL-12; WF-10; VGV-1; MOR-22; BMS-936559; CYT-107, proteína de fusión interleucina-15/Fc, normferón, peginterferón alfa-2a, peginterferón alfa-2b, interleucina-15 recombinante, RPI-MN, GS-9620 e IR-103.

Inhibidores de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K)

Los ejemplos de inhibidores de PI3K incluyen idelalisib, alpelisib, buparlisib, CAI orotato, copanlisib, duvelisib, gedatolisib, neratinib, panolisib, perifosina, pictilisib, pilaralisib, mesilato de puquitinib, rigosertib, rigosertib sódico, sonolisib, taseolisib, AMG-319, AZD-8186, BAY-1082439, CLR-1401, CLR-457, CUDC-907, DS-7423, EN-3342, GSK-2126458, GSK-2269577, GSK-2636771, INCB-040093, LY-3023414, MLN-1117, PQR-309, RG-7666, RP-6530, RV-1729, SAR-245409, SAR-260301, SF-1126, TGR-1202, UCB-5857, VS-5584, XL-765 y ZSTK-474.

Anticuerpos contra el VIH, anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "similares a anticuerpos"

Los ejemplos de anticuerpos contra el VIH, anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "similares a los anticuerpos" incluyen DARTs®, DUOBODIES®, BITES®, XmAbs®, TandAbs®, derivados Fab, bnABs (anticuerpos neutralizantes del VIH-1), BMS-936559, TMB -360, y los dirigidos a gp120 o gp41 del VIH, moléculas de reclutamiento de anticuerpos dirigidos al VIH, anticuerpos monoclonales anti-CD63, anticuerpos anti-virus C GB, anti-GP120/CD4, anticuerpos biespecíficos CCR5, anticuerpos anti-dominio único anti-nef, anticuerpo anti-Rev, anticuerpos anti-CD18 derivados de camélidos, anticuerpos anti-ICAM-1 derivados de camélidos, DCVax-001, anticuerpos dirigidos a gp140, anticuerpos terapéuticos contra el VIH basados en gp41, mAb recombinantes humanos (PGT-121), ibalizumab, Immuglo, MB-66

Los ejemplos de aquellos dirigidos al VIH de esta manera incluyen bavituximab, UB-421, C2F5, C2G12, C4E10, C2F5 + C2G12 + C4E10, 3-BNC-117, PGT145, PGT121, MDX010 (ipilimumab), VRC01, A32, 7B2, 10E8, VRC-07-523, VRC-HIVMAB080-00-AB, MGD-014 y VRC07.

Potenciadores farmacocinéticos

Los ejemplos de potenciadores farmacocinéticos incluyen cobicistat y ritonavir.

Agentes terapéuticos adicionales

5

Los ejemplos de agentes terapéuticos adicionales incluyen los compuestos desvelados en los documentos WO 2004/096286 (Gilead Sciences), WO 2006/015261 (Gilead Sciences), WO 2006/110157 (Gilead Sciences), WO 2012/003497 (Gilead Sciences), WO 2012/003498 (Gilead Sciences), WO 2012/145728 (Gilead Sciences), WO 2013/006738 (Gilead Sciences), WO 2013/159064 (Gilead Sciences), WO 2014/100323 (Gilead Sciences), US 2013/0165489 (University of Pennsylvania), US 2014/0221378 (Japan Tobacco), US 2014/0221380 (Japan Tobacco), WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim), WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim), WO 2013/006792 (Pharma Resources), US 20140221356 (Gilead Sciences), US 20100143301 (Gilead Sciences) y WO 2013/091096 (Boehringer Ingelheim).

15 Vacunas contra el VIH

Los ejemplos de vacunas contra el VIH incluyen vacunas peptídicas, vacunas de proteínas de subunidades recombinantes, vacunas de vectores vivos, vacunas de ADN, vacunas peptídicas derivadas de CD4, combinaciones de vacunas, rgp120 (AIDSVAX), ALVAC HIV (vCP1521)/AIDSVAX B/E (gp120) (RV144), vacuna monomérica de gp120 de VIH-1 de subtipo C, Remune, ITV-1, Contre Vir, Ad5-ENVA-48, DCVax-001 (CDX-2401), Vacc-4x, Vacc-C5, VAC-3S, adenovirus recombinante de ADN multiclado 5 (rAd5), Pennvax-G, Pennvax-GP, vacuna VIH-TriMix-mRNA, VIH-LAMP-vax, Ad35, Ad35-GRIN, NAcGM3/VSSP ISA-51, vacunas adyuvadas de poli-ICLC, TatImmune, GTU-multiHIV (FIT-06), gp140 [delta] V2.TV1 + MF-59, vacuna rVSVIN HIV-1 gag, vacuna SeV-Gag, AT-20, DNK-4, ad35-Grin/ENV, TBC-M4, HIVAX, HIVAX-2, NYVAC-HIV-PT1, NYVAC-HIV-PT4, DNA-HIV-PT123, rAAV1-PG9DP, GOVX-B11, GOVX-B21, TVI-HIV-1, Ad-4 (Ad4-env Clado C + Ad4-mGag), EN41-UGR7C, EN41-FPA2, PreVaxTat, AE-H, MYM-V101, CombiHIVvac, ADVAX, MYM-V201, MVA-CMDR, DNA-Ad5 gag/pol/nef/nev (HVTN505), MVATG-17401, ETV-01, CDX-1401, rcAD26, MOS1, HIV -Env, Ad26, Mod.HIV vacuna, AGS-004, AVX-101, AVX-201, PEP-6409, SAV-001, ThV-01, TL-01, TUTI-16, VGX-3300, IHV-001, y vacunas de partículas similares a virus tales como la vacuna de pseudovirión, CombiVICHvac, vacuna de fusión de LFn-p24 B/C, vacuna de ADN basada en GTU, vacuna de ADN gag/pol/nef/env de VIH, vacuna de VIH anti-TAT, vacuna de polipéptidos conjugados, dendrítica vacunas de células, vacuna de ADN basada en gag, GI-2010, vacuna gp41 VIH-1, vacuna contra el VIH (adyuvante PIKA), vacunas de péptido híbrido epítipo I i-key/MHC clase II, ITV-2, ITV-3, ITV-4, LIPO-5, vacuna multiclado Env, vacuna MVA, Pennvax-GP, vector de HCMV deficiente en pp71 vacuna mordaza contra el VIH, vacuna peptídica recombinante (infección por VIH), NCI, vacuna contra rgp160 del VIH, vacuna contra el VIH ARNctiva, SCB-703, Tat Oyi vacuna, TBC-M4, vacuna terapéutica contra el VIH, UBI VIH gp120, Vacc-4x + romidepsina, vacuna polipeptídica variante gp120, vacuna rAd5 gag-pol env A/B/C.

Terapia combinada contra el VIH

40 En una realización particular, un compuesto desvelado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de ATRIPLA® (efavirenz, tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina); COMPLERA® (EVIPLERA®; rilpivirina, tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina); STRIBILD® (elvitegravir, cobicistat, tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina); TRUVADA® (tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina; TDF + FTC); DESCOVY® (tenofovir alafenamida y emtricitabina); ODEFSEY® (tenofovir alafenamida, emtricitabina y rilpivirina); GENVOYA® (tenofovir alafenamida, emtricitabina, cobicistat y elvitegravir); adefovir; adefovir dipivoxil; cobicistat; emtricitabina; tenofovir; tenofovir disoproxil; tenofovir disoproxil fumarato; tenofovir alafenamida; hemifumarato de tenofovir alafenamida; TRIUMEQ® (dolutegravir, abacavir y lamivudina); dolutegravir, sulfato de abacavir y lamivudina; raltegravir; raltegravir y lamivudina; maraviroc; enfuvirtida; ALUVIA® (KALETRA®; lopinavir y ritonavir); COMBIVIR® (zidovudina y lamivudina; AZT + 3TC); EPZICOM® (LIVEXA®; sulfato de abacavir y lamivudina; ABC + 3TC); TRIZIVIR® (sulfato de abacavir, zidovudina y lamivudina; ABC + AZT + 3TC); rilpivirina; clorhidrato de rilpivirina; sulfato de atazanavir y cobicistat; atazanavir y cobicistat; darunavir y cobicistat; atazanavir; sulfato de atazanavir; dolutegravir; elvitegravir; ritonavir; sulfato de atazanavir y ritonavir; darunavir; lamivudina; prolastina; fosamprenavir; fosamprenavir calcio efavirenz; etravirina; nelfinavir; mesilato de nelfinavir; interferón didanosina; estavudina; indinavir; sulfato de indinavir; tenofovir y lamivudina; zidovudina; nevirapina; saquinavir; mesilato de saquinavir; aldesleukina; zalcitabina; tipranavir; amprenavir; delavirdina; mesilato de delavirdina; Radha-108 (receptol); lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato; efavirenz, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato; fosfazida; lamivudina, nevirapina y zidovudina; abacavir; y sulfato de abacavir.

60 En algunas realizaciones, un compuesto desvelado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de ATRIPLA® (efavirenz, tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina); COMPLERA® (EVIPLERA®; rilpivirina, tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina); STRIBILD® (elvitegravir, cobicistat, tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina); TRUVADA® (tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina; TDF + FTC); DESCOVY® (tenofovir alafenamida y emtricitabina); ODEFSEY® (tenofovir alafenamida, emtricitabina y rilpivirina); GENVOYA® (tenofovir alafenamida, emtricitabina, cobicistat y elvitegravir); adefovir;

5 adefovir dipivoxil; cobicistat; emtricitabina; tenofovir; tenofovir disoproxil; tenofovir disoproxil fumarato; tenofovir alafenamida; hemifumarato de tenofovir alafenamida; TRIUMEQ® (dolutegravir, abacavir y lamivudina); dolutegravir, sulfato de abacavir y lamivudina; raltegravir; raltegravir y lamivudina; maraviroc; enfuvirtida; ALUVIA® (KALETRA®; lopinavir y ritonavir); COMBIVIR® (zidovudina y lamivudina; AZT + 3TC); EPZICOM® (LIVEXA®; sulfato de abacavir y lamivudina; ABC + 3TC); TRIZIVIR® (sulfato de abacavir, zidovudina y lamivudina; ABC + AZT + 3TC); rilpivirina; clorhidrato de rilpivirina; sulfato de atazanavir y cobicistat; atazanavir y cobicistat; darunavir y cobicistat; atazanavir; sulfato de atazanavir; dolutegravir; elvitegravir; ritonavir; sulfato de atazanavir y ritonavir; darunavir; lamivudina; prolastina; fosamprenavir; fosamprenavir calcio efavirenz; etravirina; nelfinavir; mesilato de nelfinavir; interferón didanosina; estavudina; indinavir; sulfato de indinavir; tenofovir y lamivudina; zidovudina; nevirapina; saquinavir; mesilato de saquinavir; aldesleukina; zalcitabina; tipranavir; amprenavir; delavirdina; mesilato de delavirdina; Radha-108 (receptol); lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato; efavirenz, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato; fosfazida; lamivudina, nevirapina y zidovudina; abacavir; sulfato de abacavir; 4'-etil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina (EFdA); y Bictegravir, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15 Un experto en la materia apreciará que los agentes terapéuticos adicionales enumerados anteriormente pueden incluirse en más de una de las clases enumeradas anteriormente. Las clases particulares no pretenden limitar la funcionalidad de los compuestos enumerados en esas clases.

20 En una realización específica, un compuesto desvelado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con uno o dos inhibidores nucleosídicos o nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH. En una realización específica, un compuesto desvelado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor nucleosídico o nucleotídico de la transcriptasa inversa del VIH y un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa del VIH. En otra realización específica, un compuesto desvelado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor nucleosídico o nucleotídico de la transcriptasa inversa del VIH y un compuesto inhibidor de la proteasa del VIH. En una realización adicional, un compuesto desvelado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor nucleosídico o nucleotídico de la transcriptasa inversa del VIH, un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa del VIH y un potenciador farmacocinético. En ciertas realizaciones, un compuesto desvelado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con al menos un inhibidor nucleosídico de la transcriptasa inversa del VIH, un inhibidor de la integrasa y un potenciador farmacocinético. En otra realización, un compuesto desvelado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib) o (IIb)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con dos inhibidores nucleosídicos o nucleotídicos de transcriptasa inversa del VIH.

40 En algunas realizaciones, un compuesto desvelado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con uno o dos inhibidores nucleosídicos o nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH. En una realización específica, un compuesto desvelado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor nucleosídico o nucleotídico de la transcriptasa inversa del VIH y un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa del VIH. En otra realización específica, un compuesto desvelado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor nucleosídico o nucleotídico de la transcriptasa inversa del VIH y un compuesto inhibidor de la proteasa del VIH. En una realización adicional, un compuesto desvelado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor nucleosídico o nucleotídico de la transcriptasa inversa del VIH, un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa del VIH y un potenciador farmacocinético. En ciertas realizaciones, un compuesto desvelado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con al menos un inhibidor nucleosídico de la transcriptasa inversa del VIH, un inhibidor de la integrasa y un potenciador farmacocinético. En otra realización, un compuesto desvelado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con dos inhibidores nucleosídicos o nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH.

60 En una realización particular, un compuesto desvelado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con sulfato de abacavir, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir disoproxil hemifumarato, tenofovir alafenamida, tenofovir alafenamida fumarato o tenofovir alafenamida hemifumarato.

65 En algunas realizaciones, un compuesto desvelado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con sulfato de abacavir, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir disoproxil hemifumarato, tenofovir alafenamida, tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato, bictegravir (o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos), o 4'-etil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina (EFdA).

En algunas realizaciones, un compuesto desvelado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un inhibidor de la integrasa del VIH.

En una realización particular, un compuesto desvelado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con tenofovir, tenofovir disoproxilo, tenofovir disoproxilo fumarato, tenofovir alafenamida, tenofovir alafenamida fumarato o tenofovir alafenamida hemifumarato.

En algunas realizaciones, un compuesto desvelado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con tenofovir, tenofovir disoproxilo, tenofovir disoproxilo fumarato, tenofovir alafenamida, tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato, bicitgravir (o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos) o 4'-etil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina (EFdA).

En una realización particular, un compuesto desvelado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en sulfato de abacavir, tenofovir, tenofovir disoproxilo, tenofovir disoproxilo fumarato, tenofovir alafenamida, tenofovir alafenamida fumarato y tenofovir alafenamida hemifumarato, y un segundo agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en emtricitabina y lamivudina.

En algunas realizaciones, un compuesto desvelado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en sulfato de abacavir, tenofovir, tenofovir disoproxilo, tenofovir disoproxilo fumarato, tenofovir alafenamida, tenofovir alafenamida fumarato y tenofovir alafenamida hemifumarato, y un segundo agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en emtricitabina y lamivudina.

En una realización particular, un compuesto desvelado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en tenofovir, tenofovir disoproxilo, tenofovir disoproxilo fumarato, tenofovir alafenamida y tenofovir alafenamida hemifumarato, y un segundo agente terapéutico adicional, en el que el segundo agente terapéutico adicional es emtricitabina. En una realización particular, un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida y tenofovir alafenamida hemifumarato, y un segundo agente terapéutico adicional, en el que el segundo agente terapéutico adicional es emtricitabina. En una realización particular, un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en tenofovir disoproxilo fumarato, tenofovir disoproxilo y tenofovir disoproxilo hemifumarato, y un segundo agente terapéutico adicional, en el que el segundo agente terapéutico adicional es emtricitabina. En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (Ia) o

(Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el primer y segundo agentes terapéuticos adicionales como se han desvelado anteriormente se administran simultáneamente. Opcionalmente, el compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el primer y segundo agentes terapéuticos adicionales como se han desvelado anteriormente se combinan en una forma de dosificación unitaria para administración simultánea a un sujeto. En otras realizaciones, el compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el primer y segundo agentes terapéuticos adicionales como se han desvelado anteriormente se administran secuencialmente.

En algunas realizaciones, un compuesto desvelado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en tenofovir, tenofovir disoproxilo, tenofovir disoproxilo fumarato, tenofovir alafenamida y tenofovir alafenamida hemifumarato, y un segundo agente terapéutico adicional, en el que el segundo agente terapéutico adicional es emtricitabina. En una realización particular, un compuesto de fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida y tenofovir alafenamida hemifumarato, y un segundo agente terapéutico adicional, en el que el segundo agente terapéutico adicional es emtricitabina. En una realización particular, un compuesto de fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en tenofovir disoproxilo fumarato, tenofovir disoproxilo y tenofovir disoproxilo hemifumarato, y un segundo agente terapéutico adicional, en el que el segundo agente terapéutico adicional es emtricitabina. En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el primer y segundo agentes terapéuticos adicionales como se han desvelado anteriormente se administran simultáneamente. Opcionalmente, el compuesto de fórmula (Ia), (Ib), (IIa)

y/o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el primer y segundo agentes terapéuticos adicionales como se han desvelado anteriormente se combinan en una forma de dosificación unitaria para la administración simultánea a un sujeto. En otras realizaciones, el compuesto de fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el primer y segundo agentes terapéuticos adicionales como se han desvelado anteriormente se administran secuencialmente.

En algunas realizaciones, un compuesto desvelado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con bictegravir o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto como se desvela en el presente documento (por ejemplo, cualquier compuesto de fórmula (Ia) o (Ib)) se puede combinar con uno o más agentes terapéuticos adicionales en cualquier cantidad de dosificación del compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) (por ejemplo, de 1 mg a 1000 mg de compuesto).

En algunas realizaciones, un compuesto como se desvela en el presente documento (por ejemplo, cualquier compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se puede combinar con uno o más agentes terapéuticos en cualquier cantidad de dosificación del compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb) (por ejemplo, de 1 mg a 1000 mg de compuesto).

En ciertas realizaciones, un compuesto desvelado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 5-30 mg de tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato o tenofovir alafenamida, y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto desvelado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 5-10, 5-15, 5-20, 5-25, 25 -30, 20-30, 15-30 o 10-30 mg de tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato o tenofovir alafenamida, y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto desvelado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 10 mg de tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato o tenofovir alafenamida y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto desvelado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 25 mg de tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato, o tenofovir alafenamida y 200 mg de emtricitabina. Un compuesto como se desvela en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib)) se puede combinar con los agentes proporcionados en el presente documento en cualquier cantidad de dosificación del compuesto (por ejemplo, de 1 mg a 1000 mg de compuesto) de la misma manera que si cada combinación de las dosis se enumeraran específica e individualmente.

En algunas realizaciones, un compuesto desvelado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 5-30 mg de tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato o tenofovir alafenamida, y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto desvelado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 5-10, 5-15, 5-20, 5-25, 25 -30, 20-30, 15-30 o 10-30 mg de tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato o tenofovir alafenamida y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto desvelado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 10 mg de tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato o tenofovir alafenamida y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto desvelado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 25 mg de tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato, o tenofovir alafenamida y 200 mg de emtricitabina. Un compuesto como se desvela en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb)) se puede combinar con los agentes proporcionados en el presente documento en cualquier cantidad de dosificación del compuesto (por ejemplo, de 1 mg a 1000 mg de compuesto) lo mismo que si cada combinación de dosificaciones estuviera enumerada específica e individualmente.

En ciertas realizaciones, un compuesto desvelado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 200-400 mg de tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir disoproxil hemifumarato o tenofovir disoproxil y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto desvelado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 200-250, 200-300, 200-350, 250-350, 250 -400, 350-400, 300-400 o 250-400 mg de tenofovir disoproxilo fumarato, tenofovir disoproxilo hemifumarato o tenofovir disoproxilo y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto desvelado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 300 mg de tenofovir disoproxilo fumarato, tenofovir disoproxilo hemifumarato o tenofovir disoproxilo, y 200 mg de emtricitabina. Un compuesto como se desvela en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib)) se puede combinar con los agentes proporcionados en el presente documento en cualquier cantidad de dosificación del compuesto (por ejemplo, de 1 mg a 1000 mg de compuesto) de la misma manera que si cada combinación de las dosis se enumeraran específica e individualmente.

En algunas realizaciones, un compuesto desvelado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 200-400 mg de tenofovir disoproxilo fumarato, tenofovir disoproxilo hemifumarato o tenofovir disoproxilo y 200 mg de emtricitabina.

- 5 En ciertas realizaciones, un compuesto desvelado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 200-250, 200-300, 200-350, 250-350, 250-400, 350-400, 300-400, o 250-400 mg de tenofovir disoproxilo fumarato, tenofovir disoproxilo hemifumarato o tenofovir disoproxilo, y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto desvelado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 300 mg de tenofovir disoproxilo fumarato, tenofovir disoproxilo hemifumarato o tenofovir disoproxilo, y 200 mg de emtricitabina. Un compuesto como se desvela en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb)) se puede combinar con los agentes proporcionados en el presente documento en cualquier cantidad de dosificación del compuesto (por ejemplo, de 1 mg a 1000 mg de compuesto) lo mismo que si cada combinación de dosificaciones estuviera
- 10 enumerada específica e individualmente.
- 15

En algunas realizaciones, un compuesto desvelado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con 20-80 mg de bictegravir o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Un compuesto como se desvela en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se puede combinar con los agentes proporcionados en el presente documento en cualquier cantidad de dosificación del compuesto (por ejemplo, de 1 mg a 1000 mg de compuesto) lo mismo que si cada combinación de dosificaciones estuviera enumerada específica e individualmente.

- 20
- 25 En una realización, se proporcionan kits que comprenden un compuesto desvelado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos o de uno a tres) agentes terapéuticos adicionales.

En algunas realizaciones, se proporcionan kits que comprenden un compuesto desvelado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, uno o dos, o de uno a tres) agentes terapéuticos adicionales.

35 **Composiciones farmacéuticas**

Las composiciones farmacéuticas desveladas en el presente documento comprenden un compuesto desvelado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y, opcionalmente, otros agentes terapéuticos. Las composiciones farmacéuticas que contienen el principio activo pueden estar en cualquier forma adecuada para el método de administración deseado.

- 40
- 45 En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas desveladas en el presente documento comprenden un compuesto desvelado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y, opcionalmente, otros agentes terapéuticos. Las composiciones farmacéuticas que contienen el principio activo pueden estar en cualquier forma adecuada para el método de administración deseado.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto desvelado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, pueden prepararse con vehículos convencionales (por ejemplo, principio inactivo o material excipiente) que pueden seleccionarse de acuerdo con la práctica habitual. Los comprimidos pueden contener excipientes, incluidos deslizantes, cargas, aglutinantes y similares. Las composiciones acuosas pueden prepararse en forma estéril y cuando están destinadas a ser administradas mediante una administración diferente a la oral, generalmente pueden ser isotónicas. Todas las composiciones pueden contener opcionalmente excipientes como los que se exponen en Rowe et al, Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5ª edición, American Pharmacists Association, 1986. Los excipientes pueden incluir ácido ascórbico y otros antioxidantes, agentes quelantes tales como EDTA, carbohidratos tales como dextrina, hidroxialquilcelulosa, hidroxialquilmetilcelulosa, ácido esteárico y similares.

- 50
- 55
- 60 En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto desvelado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, pueden prepararse con vehículos convencionales (por ejemplo, principio inactivo o material excipiente) que pueden seleccionarse de acuerdo con la práctica habitual. Los comprimidos pueden contener excipientes, incluidos deslizantes, cargas, aglutinantes y similares. Las composiciones acuosas pueden prepararse en forma estéril y cuando están destinadas a ser administradas mediante una administración diferente a la oral, generalmente
- 65 pueden ser isotónicas. Todas las composiciones pueden contener opcionalmente excipientes, tales como los que se exponen en Rowe et al, Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5ª edición, American Pharmacists Association,

1986. Por ejemplo, los excipientes pueden incluir ácido ascórbico y otros antioxidantes, agentes quelantes tales como EDTA, carbohidratos tales como dextrina, hidroxialquilcelulosa, hidroxialquilmethylcelulosa, ácido esteárico y similares.

- 5 Si bien es posible que el principio activo se administre solo, puede ser preferente presentar el principio activo como composiciones farmacéuticas. Las composiciones, tanto para su uso veterinario como humano, comprenden al menos el compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), junto con uno o más vehículos aceptables y, opcionalmente, otros ingredientes terapéuticos. En una realización, la composición farmacéutica comprende un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro; o uno o dos; o de uno a tres; o de uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales como se ha definido en el presente documento anteriormente. En una realización, la composición farmacéutica comprende un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un excipiente farmacéuticamente aceptable y otro ingrediente terapéutico. El vehículo o vehículos son "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la composición y son fisiológicamente inocuos para el receptor de los mismos.

En algunas realizaciones, aunque es posible que el principio activo se administre solo, puede ser preferente presentar el principio activo como composiciones farmacéuticas. Las composiciones, tanto para su uso veterinario como humano, comprenden al menos el compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb), junto con uno o más vehículos aceptables y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro; o uno o dos; o de uno a tres; o de uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales como se ha definido anteriormente en el presente documento. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un excipiente farmacéuticamente aceptable y otro ingrediente terapéutico. El vehículo o vehículos son "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la composición y son fisiológicamente inocuos para el receptor de los mismos.

30 Las composiciones incluyen las adecuadas para diversas vías de administración. Las composiciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosis unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Tales procedimientos incluyen la etapa de asociar el principio activo (por ejemplo, un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o una sal farmacéutica del mismo) con uno o más ingredientes inactivos (por ejemplo, un vehículo, excipiente farmacéutico, etc.) . Las composiciones pueden prepararse asociando de manera uniforme e íntima el principio activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y a continuación, si es necesario, dando forma al producto. Técnicas y formulaciones generalmente se encuentran en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21ª Edición, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, Pa., 2006.

40 En algunas realizaciones, las composiciones incluyen las adecuadas para diversas vías de administración. Las composiciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosis unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Tales procedimientos incluyen la etapa de asociar el principio activo (por ejemplo, un compuesto de fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb), o una sal farmacéutica del mismo) con uno o más ingredientes inactivos (por ejemplo, un vehículo, excipiente farmacéutico, etc.) . Las composiciones pueden prepararse asociando de manera uniforme e íntima el principio activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y a continuación, si es necesario, dando forma al producto. Técnicas y formulaciones generalmente se encuentran en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21ª Edición, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, Pa., 2006.

50 Las composiciones descritas en el presente documento que son adecuadas para administración oral pueden presentarse como unidades discretas (una forma de dosificación unitaria), incluyendo, aunque sin limitaciones, cápsulas, sellos o comprimidos, cada una de las cuales contiene una cantidad predeterminada del principio activo.

55 Cuando se usa para su uso oral se pueden preparar, por ejemplo comprimidos, trociscos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes o elixires. Las composiciones destinadas a uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes, incluyendo agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, con el fin de proporcionar una preparación de sabor agradable. Son aceptables los comprimidos que contienen el principio activo mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos, que son adecuados para fabricar comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes tales como carbonato de calcio o de sodio, lactosa, lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, povidona, fosfato de calcio o de sodio; agentes de granulación y disgregantes, tales como almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, tales como celulosa, celulosa microcristalina, almidón, gelatina o goma arábiga, y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin recubrir o pueden recubrirse mediante técnicas, incluida la microencapsulación, para retrasar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y, de este modo,

proporcionan una acción sostenida durante un periodo de tiempo largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retraso de tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera.

5 En algunas realizaciones, en el presente documento se desvelan formas de dosificación oral (por ejemplo, comprimidos), que pueden prepararse a partir de tecnologías de extrusión por fusión en caliente o dispersión por secado por pulverización (SDD).

10 En algunas realizaciones, en el presente documento se desvelan cápsulas duras llenas de polvo, perlas o gránulos que contienen el principio activo mezclado con un excipiente no tóxico farmacéuticamente aceptable que son adecuados para la fabricación de cápsulas duras o blandas. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes tales como carbonato de calcio o de sodio, lactosa, lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, povidona, fosfato de calcio o de sodio; agentes de granulación y disgregantes, tales como almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, tales como celulosa, celulosa microcristalina, almidón, gelatina o goma arábica, y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco.

15 En algunas realizaciones, en el presente documento se desvelan cápsulas duras o blandas llenas de mezclas líquidas o semisólidas que contienen el principio activo mezclado con un excipiente no tóxico farmacéuticamente aceptable que son adecuadas para la fabricación de cápsulas duras o blandas. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, aceites solubilizantes tales como aceite de maíz, aceite de sésamo o aceite de maíz; triglicéridos de cadena media y ésteres relacionados, tales como aceite derivado de almendra de palma o aceite de coco; sistemas de lípidos autoemulsionantes (SEDDS o SMEDDS), tales como triglicéridos caprílicos o monocaprilato de propilenglicol; modificadores de la viscosidad, tales como alcohol cetílico, alcohol estérilico, estearato de glicerol; y agentes solubilizantes y tensioactivos, tales como polietilenglicol, propilenglicol, glicerina, etanol, aceite de ricino polietoxilado, poloxámeros o polisorbatos.

20 Las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con la técnica conocida usando los agentes dispersantes o humectantes adecuados y los agentes de suspensión que se han mencionado en el presente documento. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, tal como una solución en 1,3-butano-diol, o prepararse en forma de un polvo liofilizado. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, convencionalmente pueden emplearse aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite suave no volátil, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como ácido oleico pueden usarse asimismo en la preparación de inyectables.

30 En algunas realizaciones, la preparación inyectable estéril desvelada en el presente documento también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril preparada a partir de un polvo liofilizado reconstituido en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, tal como una solución en 1,3-butano-diol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, convencionalmente pueden emplearse aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite suave no volátil, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como ácido oleico pueden usarse asimismo en la preparación de inyectables.

40 Formulaciones adecuadas para la administración parenteral incluyen soluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacterioestáticos y solutos, que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor que se pretenda; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. En ciertas realizaciones, la suspensión es una microsuspensión. En ciertas realizaciones, la suspensión es una nanosuspensión.

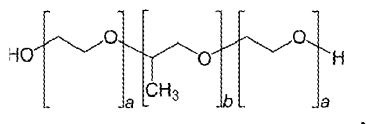
50 En algunas realizaciones, las formulaciones adecuadas para administración parenteral (por ejemplo, administración intramuscular (IM) y subcutánea (SC)) incluirán uno o más excipientes. Los excipientes deben ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y fisiológicamente inocuos para el receptor de los mismos. Los expertos en la técnica de formulación parenteral conocen bien ejemplos de excipientes adecuados y pueden encontrarse, por ejemplo, en Handbook of Pharmaceutical Excipients (eds. Rowe, Sheskey & Quinn), sexta edición 2009.

60 Los ejemplos de excipientes solubilizantes en una formulación parenteral (por ejemplo, una formulación SC o IM) incluyen, aunque sin limitaciones, polisorbatos (tales como polisorbato 20 u 80) y poloxámeros (tales como poloxámero 338, 188 o 207). En algunas realizaciones, en el presente documento se desvela una administración parenteral (por ejemplo, una formulación SC o IM) que comprende un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb), o una sal farmacéutica del mismo, y un poloxámero, en particular poloxámero 338. En algunas realizaciones, la cantidad de poloxámero (por ejemplo, el poloxámero 338) en una administración parenteral desvelada en el presente documento es inferior a aproximadamente 5 %, tal como inferior a aproximadamente 3 %, aproximadamente 2 %, aproximadamente 1 %, o aproximadamente 0,5 %.

Los ejemplos de excipientes solubilizantes en una formulación parenteral (por ejemplo, una formulación SC o IM) incluyen, aunque sin limitaciones, polisorbatos (tales como polisorbato 20 u 80), poloxámeros (tales como poloxámero 338, 188 o 207). En algunas realizaciones, en el presente documento se desvela una administración parenteral (por ejemplo, una formulación SC o IM) que comprende un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb), o una sal farmacéutica del mismo, y un poloxámero.

En ciertas realizaciones, los excipientes incluyen N-metil-2-pirrolidona (NMP), dimetilsulfóxido, polietilenglicol y/o tetraglicol/glicofulol.

En general, los poloxámeros son tribloques no iónicos sintéticos de copolímeros lineales que tienen una cadena hidrofóbica central de polioxipropileno adyacente a dos óxidos de polipropileno hidrofílicos, en ciertos casos en una relación en peso de 4:2:4. Por consiguiente, en ciertas realizaciones, las composiciones desveladas en el presente documento incluyen un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb), o una sal farmacéutica del mismo, y un copolímero de bloque compuesto por un segmento de polioxipropileno y dos segmentos de óxido de polipropileno hidrofílico. En ciertas realizaciones, la relación entre el segmento de polioxipropileno y los dos segmentos de óxido de polipropileno hidrofílico es 4:2:4 (óxido de polipropileno hidrofílico:polioxipropileno:óxido de polipropileno hidrofílico). Generalmente se entiende que los poloxámeros tienen la siguiente estructura:



donde a y b son números enteros (por ejemplo, a es 2-130 y b es 15-67). Se entiende que el poloxámero 188, por ejemplo, varía en peso molecular de aproximadamente 7680 a aproximadamente 9510 Daltons (donde a es aproximadamente 80 y b es aproximadamente 27). International Journal of PharmTech Research, Vol.1, N.º 2, pág. 299-303, abril-junio 2009. En algunos casos, el poloxámero 188 tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 8400 Daltons. De manera similar, el poloxámero 338 tiene un peso molecular en el intervalo de aproximadamente 12700 a aproximadamente 17400 Da (donde a es aproximadamente 141 y b es aproximadamente 44).

Los ejemplos de excipientes en una formulación parenteral (por ejemplo, una formulación SC o IM) también pueden incluir polietilenglicol. En general, el polietilenglicol (PEG) es un poliéter que tiene una fórmula general $H-(O-CH_2-CH_2)_n-OH$. En ciertas realizaciones, el PEG puede estar "tapado" por un grupo alquilo. En esas realizaciones, el PEG tapado es de la fórmula alquil- $(O-CH_2-CH_2)_n-O$ -alquilo (por ejemplo, $CH_3-(O-CH_2-CH_2)_n-OCH_3$). Las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación pueden incluir PEG que tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 100 a aproximadamente 1000. En algunas realizaciones, el peso molecular promedio de PEG dentro de la composición farmacéutica es de aproximadamente 100 a aproximadamente 800. En algunas realizaciones, el peso molecular promedio de PEG dentro de la composición farmacéutica es de aproximadamente 200 a aproximadamente 600. En algunas realizaciones, el peso molecular promedio de PEG dentro de la composición farmacéutica es de aproximadamente 400. En algunas realizaciones, el peso molecular promedio de PEG dentro de la composición farmacéutica es de aproximadamente 300. En algunas realizaciones, el peso molecular promedio de PEG dentro de la composición farmacéutica es de aproximadamente 200. En algunas realizaciones de la composición farmacéutica, el PEG de peso molecular diferente se puede combinar para obtener una propiedad o propiedades deseadas (por ejemplo, viscosidad). Los ejemplos específicos de PEG incluyen, aunque sin limitaciones, PEG 100, PEG 200, PEG 300, PEG 400, PEG 500, PEG 600, y así sucesivamente. PEG 100, por ejemplo, se refiere a un polietilenglicol con un peso molecular promedio de aproximadamente 100.

En algunas realizaciones, la formulación parenteral (por ejemplo, una formulación SC o IM) desvelada en el presente documento es una suspensión acuosa. En algunas realizaciones, la formulación parenteral (por ejemplo, una formulación SC o IM) desvelada en el presente documento es una suspensión acuosa que comprende un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb), o una sal farmacéutica del mismo, y solución salina. En algunas realizaciones, la formulación parenteral (por ejemplo, una formulación SC o IM) desvelada en el presente documento es una suspensión acuosa que comprende un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, solución salina y un poloxámero (tal como poloxámero 338, 188 o 207).

En algunas realizaciones, la formulación parenteral (por ejemplo, una formulación SC o IM) desvelada en el presente documento es una suspensión acuosa. En algunas realizaciones, la formulación parenteral (por ejemplo, una formulación SC o IM) desvelada en el presente documento es una suspensión acuosa que comprende un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb), o una sal farmacéutica del mismo, y solución salina. En algunas realizaciones, la formulación parenteral (por ejemplo, una formulación SC o IM) desvelada en el presente documento es una suspensión acuosa que comprende un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, solución salina y un agente de suspensión. En algunas realizaciones, la formulación parenteral (por ejemplo, una formulación SC o IM) desvelada en el presente documento es una

suspensión acuosa que comprende un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, solución salina y poloxámero (tal como poloxámero 338, 188 o 207).

5 En algunas realizaciones, se proporciona una suspensión que comprende un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb), o una sal farmacéutica del mismo en un poloxámero y solución salina. En algunas realizaciones, la concentración de poloxámero en solución salina es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 %. En algunas realizaciones, la concentración de poloxámero en solución salina es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10%. En algunas realizaciones, la concentración de poloxámero en solución salina es de aproximadamente 0,1 %, 0,2 %, 0,3 %, 0,4 %, 0,5 %, 0,6 %, 0,7 %, 0,8 %, 0,9 %, 1 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 % o
10 aproximadamente 10 %. En ciertas realizaciones, la concentración de poloxámero en solución salina es de aproximadamente el 2 %. En ciertas realizaciones, el poloxámero es el poloxámero 188. En ciertas realizaciones, el compuesto es un compuesto de Fórmula (Ib) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, el compuesto es un compuesto de Fórmula (Ib). En ciertas realizaciones, el compuesto es una sal de sodio del compuesto de Fórmula (Ib).

15 En algunas realizaciones, se proporciona una suspensión que comprende un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb), o una sal farmacéutica del mismo, en un poloxámero y manitol. En algunas realizaciones, la concentración de poloxámero en manitol es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 %. En algunas realizaciones, la concentración de poloxámero en manitol es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10%. En algunas realizaciones, la concentración de poloxámero en manitol es de aproximadamente 0,1 %, 0,2 %, 0,3 %, 0,4 %, 0,5 %, 0,6 %, 0,7 %, 0,8 %, 0,9 %, 1 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 % o aproximadamente 10 %. En ciertas realizaciones, la concentración de poloxámero en manitol es de aproximadamente el 2 %. En ciertas realizaciones, el poloxámero es el poloxámero 188. En ciertas realizaciones, el compuesto es un compuesto de Fórmula (Ib) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, el compuesto es un compuesto de Fórmula (Ib). En ciertas realizaciones, el compuesto es una sal de sodio del compuesto de Fórmula (Ib).

En ciertas realizaciones, la composición se desvela como una forma de dosificación sólida, incluyendo una forma de dosificación inyectable sólida, tal como una forma de depósito sólida.

30 En ciertas realizaciones, el principio activo (por ejemplo, un compuesto de Fórmula Ib) está presente como una sal de sodio. En ciertas realizaciones, el principio activo (por ejemplo, un compuesto de fórmula Ib) está presente como una sal de sodio.

35 En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica desvelada en el presente documento es una formulación parenteral. En ciertas realizaciones, la formulación se administra por vía subcutánea a un sujeto que lo necesite. En ciertas realizaciones, la formulación se administra por vía intramuscular a un sujeto que lo necesite.

40 En ciertas realizaciones, la formulación parenteral comprende N-metil-2-pirrolidona. En ciertas realizaciones, la formulación parenteral consiste esencialmente en N-metil-2-pirrolidona. En ciertas realizaciones, la formulación parenteral comprende dimetilsulfóxido.

45 En ciertas realizaciones, la formulación parenteral comprende un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb) o una sal farmacéutica del mismo y agua. En ciertas realizaciones, la formulación parenteral comprende un compuesto de Fórmula (Ib) o una sal farmacéutica del mismo y agua. En ciertas realizaciones, la formulación parenteral comprende además un alcohol. En ciertas realizaciones, el alcohol es etanol. En ciertas realizaciones, la formulación parenteral comprende además polietilenglicol. En ciertas realizaciones, el polietilenglicol tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 200 g/mol. (polietilenglicol 200). En ciertas realizaciones, la formulación parenteral comprende además una base inorgánica. En ciertas realizaciones, la base inorgánica es hidróxido de sodio. En ciertas realizaciones, la base inorgánica es un etóxido de sodio. En ciertas realizaciones, la formulación comprende de aproximadamente 0,1 equivalentes molares a aproximadamente 1,5 equivalentes molares de la base inorgánica (por ejemplo, NaOH o NaOEt). En ciertas realizaciones, la formulación comprende de aproximadamente 0,5 equivalentes molares a aproximadamente 1,5 equivalentes molares de la base inorgánica (por ejemplo, NaOH o NaOEt). En ciertas realizaciones, la formulación comprende de aproximadamente 1,0 equivalentes molares a aproximadamente 1,2 equivalentes molares de la base inorgánica (por ejemplo, NaOH o NaOEt). En ciertas realizaciones, la formulación comprende aproximadamente 1,2 equivalentes molares de base inorgánica (por ejemplo, NaOH o NaOEt).

60 En ciertas realizaciones, la formulación parenteral consiste esencialmente en un compuesto de Fórmula (Ib) o una sal farmacéutica del mismo, agua, etanol y polietilenglicol 200,

65 En ciertas realizaciones, la formulación parenteral consiste esencialmente en un compuesto de Fórmula (Ib) o una sal farmacéutica del mismo, agua, etanol, polietilenglicol 200 (polietilenglicol con un peso molecular promedio de 200 g/mol) y NaOH. En ciertas realizaciones, la formulación parenteral consiste esencialmente en un compuesto de Fórmula (Ib) o una sal farmacéutica del mismo, agua, etanol, polietilenglicol 200 y NaOEt. En ciertas realizaciones, la formulación comprende de aproximadamente 0,1 equivalentes molares a aproximadamente 1,5 equivalentes molares de NaOH o NaOEt. En ciertas realizaciones, la formulación comprende de aproximadamente 0,5

equivalentes molares a aproximadamente 1,5 equivalentes molares de NaOH o NaOEt. En ciertas realizaciones, la formulación comprende de aproximadamente 1,0 equivalentes molares a aproximadamente 1,2 equivalentes molares de NaOH o NaOEt. En ciertas realizaciones, la formulación comprende aproximadamente 1,2 equivalentes molares de NaOH o NaOEt.

5

En ciertas realizaciones, la formulación parenteral es una formulación en solución que comprende una mezcla de etanol, agua y polietilenglicol. En ciertas realizaciones, la formulación parenteral es una formulación en solución que comprende una mezcla de etanol, agua y PEG 200. En ciertas realizaciones, la formulación en solución comprende aproximadamente 5 %-20 % de etanol, aproximadamente de 5 % a 20 % de agua y aproximadamente de 60 % a 90 % de PEG 200. En ciertas realizaciones, la formulación en solución comprende aproximadamente 10%-15% de etanol, aproximadamente de 10% a 15% de agua y aproximadamente de 70% a 80% de PEG 200. En ciertas realizaciones, la formulación en solución comprende aproximadamente 10 % de etanol, aproximadamente 12 % de agua y aproximadamente 78 % de PEG 200. En ciertas realizaciones, la formulación en solución comprende además una base inorgánica. En ciertas realizaciones, la formulación en solución comprende además hidróxido de sodio o etóxido de sodio. En ciertas realizaciones, la formulación comprende además hidróxido de sodio. En ciertas realizaciones, la formulación comprende de aproximadamente 0,1 equivalentes molares a aproximadamente 1,5 equivalentes molares de la base inorgánica (por ejemplo, NaOH o NaOEt). En ciertas realizaciones, la formulación comprende de aproximadamente 0,5 equivalentes molares a aproximadamente 1,5 equivalentes molares de la base inorgánica (por ejemplo, NaOH o NaOEt). En ciertas realizaciones, la formulación comprende de aproximadamente 1,0 equivalentes molares a aproximadamente 1,2 equivalentes molares de la base inorgánica (por ejemplo, NaOH o NaOEt). En ciertas realizaciones, la formulación comprende aproximadamente 1,2 equivalentes molares de base inorgánica (por ejemplo, NaOH o NaOEt).

10

15

20

25

En algunas realizaciones, se proporcionan formulaciones en solución que contienen 200 mg / ml de Fórmula Ib con aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,5 equivalentes de NaOH en aproximadamente 10 % de etanol, aproximadamente 12 % de agua y aproximadamente 77 % de PEG.

30

En ciertas realizaciones, se proporciona una formulación oral de un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb), que comprende al menos un excipiente. Los excipientes pueden incluir etanol, triglicéridos de cadena media (por ejemplo, MIGLYOL 810, MIGLYOL 821, MIGLYOL 840, etc.), Vitamina E TPGS, glicerina y/o aceites farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, aceite de sésamo, aceite de ricino, aceite de cártamo, aceite vegetal, aceite de soja, y así sucesivamente). Las formulaciones orales desveladas en el presente documento pueden incluir cualquier combinación de uno o más excipientes adecuados. Los excipientes tomados juntos pueden estar presentes en > 65 % en peso de la formulación oral total, > 70 % en peso de la formulación oral total, > 80 % en peso de la formulación oral total, > 90 % en peso de la formulación oral total o > 95 % en peso de la formulación oral total.

35

40

En algunas realizaciones, se proporciona una formulación oral de un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb). En ciertas realizaciones, la formulación oral comprende un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb), aproximadamente 5 % a aproximadamente 20 % de etanol, aproximadamente 10 % a aproximadamente 30 % de vitamina E TPGS, y aproximadamente 50 % a aproximadamente 85 % de MIGLYOL 812. En algunas realizaciones, la formulación oral comprende un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb), de aproximadamente 8 % a aproximadamente 15 % de etanol, de aproximadamente 15 % a aproximadamente 25 % de vitamina E TPGS, y de aproximadamente 60 % a aproximadamente 77 % de MIGLYOL 812. En ciertas realizaciones, la formulación oral comprende un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa), y/o (IIb), en aproximadamente 10 % de etanol, aproximadamente 20 % de vitamina E TPGS y aproximadamente 70 % de MIGLYOL 812. En ciertas realizaciones, la formulación oral se prepara en cápsulas de gelatina dura.

45

50

La cantidad de principio activo que puede combinarse con los ingredientes inactivos para producir una forma de dosificación puede variar dependiendo del sujeto del tratamiento deseado y del modo particular de administración. Por ejemplo, en algunas realizaciones, una forma de dosificación para administración oral a seres humanos puede contener aproximadamente 1 a 1000 mg de material activo formulado con una cantidad apropiada y conveniente de material vehículo (por ejemplo, ingrediente inactivo o material excipiente). En ciertas realizaciones, el material vehículo varía de aproximadamente 5 a aproximadamente 95 % de las composiciones total (peso:peso).

55

Debe entenderse que además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las composiciones de estas realizaciones pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de composición en cuestión, por ejemplo, los adecuados para administración oral pueden incluir agentes aromatizantes.

60

En ciertas realizaciones, una composición que comprende un principio activo desvelado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) en una variación no contiene un agente que afecte la velocidad a la que se metaboliza el principio activo. Por lo tanto, se entiende que las composiciones que comprenden un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) en ciertas realizaciones no comprenden un agente que afectaría (por ejemplo, retardar, dificultar o retrasar) el metabolismo de un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier otro principio activo administrado por separado, secuencial o simultáneamente con un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib). También se entiende que cualquiera de los procedimientos, kits, artículos de

65

fabricación y similares detallados en el presente documento en ciertas realizaciones no comprenden un agente que afectaría (por ejemplo, retardar, dificultar o retrasar) el metabolismo de un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o cualquier otro principio activo administrado por separado, secuencial o simultáneamente con un compuesto de cualquiera de las fórmulas (Ia) o (Ib).

- 5 En algunas realizaciones, una composición que comprende un principio activo desvelado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) en una variación no contiene un agente que afecte a la velocidad a la que se metaboliza el principio activo. Por lo tanto, se entiende que las composiciones que comprenden un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb) en ciertas realizaciones no comprenden un agente que afectaría (por ejemplo, ralentizar, dificultar o retrasar) el metabolismo de un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb) o cualquier otro principio activo administrado por separado, secuencial o simultáneamente con un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb). También se entiende que cualquiera de los procedimientos, kits, artículos de fabricación y similares detallados en el presente documento en ciertas realizaciones no comprenden un agente que afectaría (por ejemplo, ralentizar, dificultar o retrasar) el metabolismo de un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb) o cualquier otro principio activo administrado por separado, secuencial o simultáneamente con un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb).

Procedimientos de uso

- 20 En ciertas realizaciones, se desvela un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) para su uso en un procedimiento para tratar o prevenir una infección por VIH en un sujeto (por ejemplo, un ser humano), que comprende administrar al sujeto un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25 En algunas realizaciones, se desvela un compuesto de fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb) para su uso en un procedimiento para tratar o prevenir una infección por VIH en un sujeto (por ejemplo, un ser humano), que comprende administrar al sujeto un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa), y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 30 En ciertas realizaciones, se desvela un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) para su uso en un procedimiento para inhibir la replicación del virus VIH, tratar el SIDA o retrasar la aparición del SIDA en un sujeto (por ejemplo, un ser humano), que comprende administrar al sujeto un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 35 En algunas realizaciones, se desvela un compuesto de fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb) para su uso en un procedimiento para inhibir la replicación del virus VIH, tratar el SIDA o retrasar la aparición del SIDA en un sujeto (por ejemplo, un ser humano), que comprende administrar al sujeto un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa), y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 40 En ciertas realizaciones, se desvela un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) para su uso en un procedimiento para prevenir una infección por VIH en un sujeto (por ejemplo, un ser humano), que comprende administrar al sujeto un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, el sujeto está en riesgo de contraer el virus del VIH, tal como un sujeto que tiene uno o más factores de riesgo que se sabe están asociados con la contracción del virus del VIH.
- 45 En algunas realizaciones, se desvela un compuesto de fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb) para su uso en un procedimiento para prevenir una infección por VIH en un sujeto (por ejemplo, un ser humano), que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, el sujeto está en riesgo de contraer el virus del VIH, tal como un sujeto que tiene uno o más factores de riesgo que se sabe están asociados con la contracción del virus del VIH.
- 50 En ciertas realizaciones, se desvela un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) para su uso en un procedimiento para tratar una infección por VIH en un sujeto (por ejemplo, un ser humano), que comprende administrar al sujeto un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 55 En algunas realizaciones, se desvela un compuesto de fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb) para su uso en un procedimiento para tratar una infección por VIH en un sujeto (por ejemplo, un ser humano), que comprende administrar un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa), y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 60 En ciertas realizaciones, se desvela un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) para su uso en un procedimiento para tratar una infección por VIH en un sujeto (por ejemplo, un ser humano), que comprende administrar al sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro; o uno o dos; o de uno a tres; o de uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en compuestos inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores no nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores
- 65

- nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, inhibidores de CCR5, inhibidores de la polimerización de la cápside, potenciadores farmacocinéticos y otros fármacos para el tratamiento del VIH, y combinaciones de los mismos. En ciertas realizaciones, se desvela un procedimiento para
- 5 tratar una infección por VIH en un sujeto (por ejemplo, un ser humano), que comprende administrar al sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro; o uno o dos; o de uno a tres; o de uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en fármacos combinados para el VIH, otros fármacos para tratar el VIH, inhibidores de la
- 10 proteasa del VIH, inhibidores no nucleosídicos o no nucleotídicos de la transcriptasa inversa, inhibidores nucleosídicos o nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la integrasa de sitio no catalítico (o alostérico) del VIH, inhibidores de la entrada del VIH, inhibidores de la maduración del VIH, agentes de inversión de latencia, compuestos dirigidos a la cápside del VIH, inmunoterapias, inhibidores de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), anticuerpos frente al VIH, anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas
- 15 "similares a anticuerpos", inhibidores de la proteína de la matriz p17 del VIH, antagonistas de IL-13, moduladores de la peptidil-prolil cis-trans isomerasa A, inhibidores de la proteína disulfuro isomerasa, antagonistas del receptor del complemento C5a, inhibidor de la ADN metiltransferasa, moduladores del gen vif del VIH, antagonistas de la dimerización Vif, inhibidores del factor de infectividad viral del VIH-1, inhibidores de la proteína TAT, moduladores de Nef DEL VIH-1, moduladores de tirosina quinasa Hck, inhibidores de la quinasa 3 de linaje mixto (MLK-3),
- 20 inhibidores de corte y empalme del VIH-1, inhibidores de la proteína Rev, antagonistas de integrinas, inhibidores de nucleoproteínas, moduladores del factor de corte y empalme, moduladores de la proteína 1 que contiene el dominio COMM, inhibidores de la ribonucleasa H del VIH, moduladores de la retrociclina, inhibidores de la CDK-9, inhibidores dendríticos de no integrina 1 de acoplamiento a ICAM-3, inhibidores de la proteína GAG del VIH, inhibidores de la proteína POL del VIH, moduladores del factor H del complemento, inhibidores de la ubiquitina ligasa, inhibidores de la desoxicitidina quinasa, dependientes de la quinasa dependiente de ciclina, estimuladores de la proproteína convertasa PC9, inhibidores de la ARN helicasa DDX3X dependiente de ATP, inhibidores del complejo de cebado de la transcriptasa inversa, inhibidores de la G6PD y NADH-oxidasa, potenciadores farmacocinéticos, terapia génica contra el VIH y vacunas contra el VIH o cualquier combinación de los mismos.
- 25
- 30 En algunas realizaciones, se desvela un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb) para su uso en un procedimiento para tratar una infección por VIH en un sujeto (por ejemplo, un ser humano), que comprende administrar al sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro; o uno o dos; o de uno a tres; o de uno a cuatro) agentes
- 35 terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en compuestos inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, inhibidores de CCR5, inhibidores de la polimerización de la cápside, potenciadores farmacocinéticos y otros fármacos para tratar el VIH, y combinaciones de los mismos. En ciertas realizaciones, se desvela un procedimiento para tratar una infección por VIH en un sujeto (por ejemplo, un ser humano), que comprende administrar al sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro; o uno o dos; o de uno a tres; o de uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales seleccionados del grupo que consiste en fármacos combinados para el VIH, otros fármacos para tratar el VIH, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleosídicos o no nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleosídicos o nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la integrasa de sitio no catalítico (o alostérico) del VIH, inhibidores de la entrada del VIH, inhibidores de la maduración del VIH, agentes de inversión de latencia, compuestos dirigidos a la cápside del VIH, inmunoterapias, inhibidores de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), anticuerpos frente al VIH, anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "similares a anticuerpos", inhibidores de la proteína de la matriz p17 del VIH, antagonistas de IL-13, moduladores de la peptidil-prolil cis-trans isomerasa A, inhibidores de la proteína disulfuro isomerasa, antagonistas del receptor del complemento C5a, inhibidor de la ADN metiltransferasa, moduladores del gen vif del VIH, antagonistas de la dimerización Vif, inhibidores del factor de infectividad viral del
- 40 VIH-1, inhibidores de la proteína TAT, moduladores de Nef del VIH-1, moduladores de tirosina quinasa Hck, inhibidores de la quinasa 3 de linaje mixto (MLK-3), inhibidores de corte y empalme del VIH-1, inhibidores de la proteína Rev, antagonistas de integrinas, inhibidores de nucleoproteínas, moduladores del factor de corte y empalme, moduladores de la proteína 1 que contiene el dominio COMM, inhibidores de la ribonucleasa H del VIH, moduladores de la retrociclina, inhibidores de la CDK-9, inhibidores dendríticos de no integrina 1 de acoplamiento a ICAM-3, inhibidores de la proteína GAG del VIH, inhibidores de la proteína POL del VIH, moduladores del factor H del complemento, inhibidores de la ubiquitina ligasa, inhibidores de la desoxicitidina quinasa dependientes de la quinasa dependiente de ciclina, estimuladores de la proproteína convertasa PC9, inhibidores de la ARN helicasa DDX3X dependiente de ATP, inhibidores del complejo de cebado de la transcriptasa inversa, inhibidores de la G6PD y NADH-oxidasa, potenciadores farmacocinéticos, terapia génica contra el VIH y vacunas contra el VIH o cualquier combinación de los mismos.
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

En algunas realizaciones, se desvela un compuesto de Fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia médica de una infección por VIH (por ejemplo, VIH-1 o la replicación del virus VIH (por ejemplo, VIH-1) o SIDA o retrasar la aparición del SIDA en un sujeto (por ejemplo, un ser humano)).

- 5 En algunas realizaciones, se desvela un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en terapia médica de una infección por VIH (por ejemplo, VIH-1 o la replicación del virus VIH (por ejemplo, VIH-1) o SIDA o retrasar la aparición del SIDA en un sujeto (por ejemplo, un ser humano)).

- 10 En ciertas realizaciones, se desvela un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la fabricación de un medicamento para tratar una infección por VIH o la replicación del virus del VIH o el SIDA o retrasar la aparición del SIDA en un sujeto (por ejemplo, un humano). Una realización se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de una infección por VIH o SIDA o para su uso en el tratamiento terapéutico o retrasar la aparición del SIDA.

- 15 En algunas realizaciones, se desvela un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la fabricación de un fármaco para tratar una infección por VIH o la replicación del virus del VIH o SIDA o retrasar la aparición del SIDA en un sujeto (por ejemplo, un ser humano). Una realización se refiere a un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de una infección por VIH o SIDA o para su uso en el tratamiento terapéutico o retrasar la aparición del SIDA.

- 20 En ciertas realizaciones, se desvela el uso de un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para una infección por VIH en un sujeto (por ejemplo, un ser humano). En ciertas realizaciones, se desvela un compuesto de cualquiera de las fórmulas (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de una infección por VIH.

- 30 En algunas realizaciones, se desvela el uso de un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa), y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para una infección por VIH en un sujeto (por ejemplo, un ser humano). En ciertas realizaciones, se desvela un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de una infección por VIH.

- 35 En ciertas realizaciones, en los procedimientos de uso, la administración es a un sujeto (por ejemplo, un ser humano) que necesita el tratamiento. En ciertas realizaciones, en los procedimientos de uso, la administración es a un sujeto (por ejemplo, un ser humano) que está en riesgo de desarrollar SIDA. En el presente documento se desvela un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia. En una realización, el compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es para su uso en un procedimiento para tratar una infección por VIH o la replicación del virus del VIH o SIDA o retrasar la aparición del SIDA en un sujeto (por ejemplo, un ser humano).

- 40 En algunas realizaciones, en el presente documento se desvela un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa), y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se usa en un procedimiento para tratar una infección por VIH o la replicación del virus del VIH o SIDA o retrasar la aparición del SIDA en un sujeto (por ejemplo, un ser humano). Asimismo, en el presente documento se desvela un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un procedimiento de tratamiento o prevención de infección por VIH en un sujeto que lo necesite. En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un procedimiento de tratamiento de infección por VIH en un sujeto que lo necesite. En ciertas realizaciones, el sujeto que lo necesite es un ser humano que ha sido infectado con VIH. En ciertas realizaciones, el sujeto que lo necesite es un ser humano que ha sido infectado con VIH pero que no ha desarrollado SIDA. En ciertas realizaciones, el sujeto que lo necesite es un sujeto en riesgo de desarrollar SIDA. En ciertas realizaciones, el sujeto que lo necesite es un ser humano que ha sido infectado con VIH y que ha desarrollado SIDA.

- 55 En algunas realizaciones, en el presente documento se desvela un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un procedimiento de tratamiento o prevención de infección por VIH en un sujeto que lo necesite. En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un procedimiento de tratamiento de infección por VIH en un sujeto que lo necesite. En ciertas realizaciones, el sujeto que lo necesite es un ser humano que ha sido infectado con VIH. En ciertas realizaciones, el sujeto que lo necesite es un ser humano que ha sido infectado con VIH pero que no ha desarrollado SIDA. En ciertas realizaciones, el sujeto que lo necesite es un sujeto en riesgo de desarrollar SIDA. En ciertas realizaciones, el sujeto que lo necesite es un ser humano que ha sido infectado con VIH y que ha desarrollado SIDA.

En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro; o uno o dos; o de uno a tres; o de uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales como se describe en el presente documento para su uso en un procedimiento de tratamiento o prevención de infección por VIH en un sujeto que lo necesite. En una realización, dichos agentes terapéuticos adicionales se seleccionan del grupo que consiste en fármacos combinados para el VIH, otros fármacos para el tratamiento del VIH, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleosídicos o no nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleosídicos o nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la integrasa de sitio no catalítico (o alostérico) del VIH, inhibidores de la entrada del VIH, inhibidores de la maduración del VIH, agentes de inversión de latencia, compuestos dirigidos a la cápside del VIH, inmunoterapias, inhibidores de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), anticuerpos frente al VIH, anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "similares a anticuerpos", inhibidores de la proteína de la matriz p17 del VIH, antagonistas de IL-13, moduladores de la peptidil-prolil cis-trans isomerasa A, inhibidores de la proteína disulfuro isomerasa, antagonistas del receptor del complemento C5a, inhibidor de la ADN metiltransferasa, moduladores del gen vif del VIH, antagonistas de la dimerización Vif, inhibidores del factor de infectividad viral del VIH-1, inhibidores de la proteína TAT, moduladores de Nef del VIH-1, moduladores de tirosina quinasa Hck, inhibidores de la quinasa 3 de linaje mixto (MLK-3), inhibidores de corte y empalme del VIH-1, inhibidores de la proteína Rev, antagonistas de integrinas, inhibidores de nucleoproteínas, moduladores del factor de corte y empalme, moduladores de la proteína 1 que contiene el dominio COMM, inhibidores de la ribonucleasa H del VIH, moduladores de la retrociclina, inhibidores de la CDK-9, inhibidores dendríticos de no integrina 1 de acoplamiento a ICAM-3, inhibidores de la proteína GAG del VIH, inhibidores de la proteína POL del VIH, moduladores del factor H del complemento, inhibidores de la ubiquitina ligasa, inhibidores de la desoxicitidina quinasa dependientes de la quinasa dependiente de ciclina, estimuladores de la proproteína convertasa PC9, inhibidores de la ARN helicasa DDX3X dependiente de ATP, inhibidores del complejo de cebado de la transcriptasa inversa, inhibidores de la G6PD y NADH-oxidasa, potenciadores farmacocinéticos, terapia génica contra el VIH y vacunas contra el VIH o cualquier combinación de los mismos. En una realización, dichos agentes terapéuticos adicionales se seleccionan del grupo que consiste en compuestos inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores no nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleotídicos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, inhibidores de CCR5, inhibidores de la polimerización de la cápside, potenciadores farmacocinéticos y otros fármacos para tratar el VIH, y combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro ; o uno o dos; o de uno a tres; o de uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales como se describe en el presente documento para su uso en un procedimiento de tratamiento o prevención de infección por VIH en un sujeto que lo necesite. En una realización, dichos agentes terapéuticos adicionales se seleccionan del grupo que consiste en fármacos combinados para el VIH, otros fármacos para el tratamiento del VIH, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleosídicos o no nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleosídicos o nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la integrasa de sitio no catalítico (o alostérico) del VIH, inhibidores de la entrada del VIH, inhibidores de la maduración del VIH, agentes de inversión de latencia, compuestos dirigidos a la cápside del VIH, inmunoterapias, inhibidores de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), anticuerpos frente al VIH, anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "similares a anticuerpos", inhibidores de la proteína de la matriz p17 del VIH, antagonistas de IL-13, moduladores de la peptidil-prolil cis-trans isomerasa A, inhibidores de la proteína disulfuro isomerasa, antagonistas del receptor del complemento C5a, inhibidor de la ADN metiltransferasa, moduladores del gen vif del VIH, antagonistas de la dimerización Vif, inhibidores del factor de infectividad viral del VIH-1, inhibidores de la proteína TAT, moduladores de Nef del VIH-1, moduladores de tirosina quinasa Hck, inhibidores de la quinasa 3 de linaje mixto (MLK-3), inhibidores de corte y empalme del VIH-1, inhibidores de la proteína Rev, antagonistas de integrinas, inhibidores de nucleoproteínas, moduladores del factor de corte y empalme, moduladores de la proteína 1 que contiene el dominio COMM, inhibidores de la ribonucleasa H del VIH, moduladores de la retrociclina, inhibidores de la CDK-9, inhibidores dendríticos de no integrina 1 de acoplamiento a ICAM-3, inhibidores de la proteína GAG del VIH, inhibidores de la proteína POL del VIH, moduladores del factor H del complemento, inhibidores de la ubiquitina ligasa, inhibidores de la desoxicitidina quinasa dependientes de la quinasa dependiente de ciclina, estimuladores de la proproteína convertasa PC9, inhibidores de la ARN helicasa DDX3X dependiente de ATP, inhibidores del complejo de cebado de la transcriptasa inversa, inhibidores de la G6PD y NADH-oxidasa, potenciadores farmacocinéticos, terapia génica contra el VIH y vacunas contra el VIH o cualquier combinación de los mismos. En una realización, dichos agentes terapéuticos adicionales se seleccionan del grupo que consiste en compuestos inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores no nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleotídicos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, inhibidores de CCR5, inhibidores de la polimerización de la cápside, potenciadores farmacocinéticos y otros fármacos para tratar el VIH, y combinaciones de los mismos.

En una realización, un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en tenofovir

alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida y tenofovir alafenamida hemifumarato, y un segundo agente terapéutico adicional, en el que el segundo agente terapéutico adicional es emtricitabina, para su uso en un procedimiento de tratamiento o prevención de infección por VIH en un sujeto que lo necesite. En una realización particular, se proporciona un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en tenofovir disoproxilo fumarato, tenofovir disoproxilo y tenofovir disoproxilo hemifumarato, y un segundo agente terapéutico adicional, en el que el segundo agente terapéutico adicional es emtricitabina, para su uso en un procedimiento de tratamiento o prevención de infección por VIH en un sujeto que lo necesite.

En algunas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida y tenofovir alafenamida hemifumarato, y un segundo agente terapéutico adicional, en el que el segundo agente terapéutico adicional es emtricitabina, para su uso en un procedimiento de tratamiento o prevención de infección por VIH en un sujeto que lo necesite. En una realización particular, se proporciona un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en tenofovir disoproxilo fumarato, tenofovir disoproxilo y tenofovir disoproxilo hemifumarato, y un segundo agente terapéutico adicional, en el que el segundo agente terapéutico adicional es emtricitabina, para su uso en un procedimiento de tratamiento o prevención de la infección por VIH en un sujeto que lo necesite.

En una realización particular, se proporciona un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para evitar la infección por el VIH si el individuo está expuesto al virus y/o para evitar que el virus establezca una infección permanente y/o prevenir la aparición de síntomas de la enfermedad y/o evitar que el virus alcance niveles detectables en la sangre, por ejemplo, para la profilaxis previa a la exposición (PrEP) o la profilaxis posterior a la exposición (PEP). Por consiguiente, en ciertas realizaciones, se proporcionan procedimientos para reducir el riesgo de adquirir VIH (por ejemplo, VIH-1 y/o VIH-2). Por ejemplo, los procedimientos para reducir el riesgo de contraer VIH (por ejemplo, VIH-1 y/o VIH-2) comprenden la administración de un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, los procedimientos para reducir el riesgo de adquirir VIH (por ejemplo, VIH-1 y/o VIH-2) comprenden la administración de un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. En ciertas realizaciones, los procedimientos para reducir el riesgo de adquirir VIH (por ejemplo, VIH-1 y/o VIH-2) comprenden la administración de una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En algunas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para evitar la infección por VIH si el individuo está expuesto al virus y/o para evitar que el virus establezca una infección permanente y/o para prevenir la aparición de síntomas de la enfermedad y/o para evitar que el virus alcance niveles detectables en la sangre, por ejemplo, para la profilaxis previa a la exposición (PrEP) o profilaxis posterior a la exposición (PEP). Por consiguiente, en ciertas realizaciones, se proporcionan procedimientos para reducir el riesgo de adquirir VIH (por ejemplo, VIH-1 y/o VIH-2). Por ejemplo, los procedimientos para reducir el riesgo de contraer VIH (por ejemplo, VIH-1 y/o VIH-2) comprenden la administración de un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, los procedimientos para reducir el riesgo de contraer VIH (por ejemplo, VIH-1 y/o VIH-2) comprenden la administración de un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. En ciertas realizaciones, los procedimientos para reducir el riesgo de adquirir VIH (por ejemplo, VIH-1 y/o VIH-2) comprenden la administración de una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa), y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En ciertas realizaciones, los procedimientos para reducir el riesgo de adquirir VIH (por ejemplo, VIH-1 y/o VIH-2) comprenden la administración de un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con prácticas sexuales más seguras. En ciertas realizaciones, los procedimientos para reducir el riesgo de contraer el VIH (por ejemplo, VIH-1 y/o VIH-2) comprenden la administración a un individuo con riesgo de contraer el VIH. Los ejemplos de individuos con alto riesgo de contraer el VIH incluyen, sin limitaciones, un individuo con riesgo de transmisión sexual del VIH.

En algunas realizaciones, los procedimientos para reducir el riesgo de adquirir VIH (por ejemplo, VIH-1 y/o VIH-2) comprenden la administración de un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa), y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con prácticas sexuales más seguras. En ciertas realizaciones, los procedimientos para reducir el riesgo de contraer el VIH (por ejemplo, VIH-1 y/o VIH-2) comprenden la administración a un individuo con riesgo de contraer el VIH. Los ejemplos de individuos con alto riesgo de contraer el VIH incluyen, sin limitaciones, un individuo con riesgo de transmisión sexual del VIH.

En ciertas realizaciones, la reducción en el riesgo de contraer VIH es de al menos aproximadamente 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 95 %. En ciertas realizaciones, la reducción en el riesgo de contraer VIH es de al menos aproximadamente el 75 %. En ciertas realizaciones, la reducción en el riesgo de contraer el VIH es aproximadamente del 80 %, 85 % o 90 %.

5 En otra realización, se desvela el uso de un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un fármaco para el tratamiento de una infección por VIH en un ser humano que tiene o está en riesgo de tener la infección.

10 En algunas realizaciones, se desvela el uso de un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un fármaco para el tratamiento de una infección por VIH en un ser humano que tiene o corre el riesgo de tener la infección.

15 Asimismo, en el presente documento se desvela un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento terapéutico o retrasar la aparición del SIDA.

20 En algunas realizaciones, en el presente documento se desvela un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento terapéutico o retrasar la aparición del SIDA.

Asimismo, en el presente documento se desvela un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de una infección por VIH.

25 En algunas realizaciones, en el presente documento se desvela un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa), y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de una infección por VIH.

30 En ciertas realizaciones, un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede usarse como una herramienta de investigación (por ejemplo, para estudiar la inhibición de la transcriptasa inversa del VIH en un sujeto o *in vitro*).

35 En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede usarse como una herramienta de investigación (por ejemplo, para estudiar la inhibición de la transcriptasa inversa del VIH en un sujeto o *in vitro*).

Vías de administración

40 El compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (también denominado en el presente documento principio activo) puede administrarse por cualquier vía apropiada para la afección a tratar. Las vías adecuadas incluyen oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), transdérmica, vaginal y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural), y similares. Se apreciará que la vía preferida puede variar con, por ejemplo, la afección del receptor. En ciertas realizaciones, los compuestos desvelados pueden administrarse por vía parenteral. En ciertas realizaciones, los compuestos desvelados pueden administrarse por vía intravenosa, subcutánea o intramuscular. En ciertas realizaciones, los compuestos desvelados están biodisponibles por vía oral y pueden administrarse por vía oral.

50 En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (también denominado en el presente documento principio activo) puede administrarse por cualquier vía apropiada para la afección a tratar. Las vías adecuadas incluyen oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), transdérmica, vaginal y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural), y similares. Se apreciará que la vía preferida puede variar con, por ejemplo, la afección del receptor. En ciertas realizaciones, los compuestos desvelados pueden administrarse por vía parenteral. En ciertas realizaciones, los compuestos desvelados pueden administrarse por vía intravenosa, subcutánea o intramuscular. En ciertas realizaciones, los compuestos desvelados están biodisponibles por vía oral y pueden administrarse por vía oral.

60 En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse con una jeringa adecuada para la administración del compuesto. En algunas realizaciones, la jeringa es desechable. En algunas realizaciones, la jeringa es reutilizable. En algunas realizaciones, la jeringa se carga previamente con el compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

65 En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse con un autoinyector que comprende una jeringa. En algunas realizaciones, la jeringa es desechable. En algunas realizaciones, la jeringa es reutilizable. En algunas realizaciones, la jeringa se carga previamente con el compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Régimen de dosificación

- El compuesto, tal como un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse a un sujeto de acuerdo con un régimen de dosificación eficaz durante un período de tiempo o duración deseado, tal como al menos aproximadamente un día, al menos aproximadamente una semana, al menos aproximadamente un mes, al menos aproximadamente 2 meses, al menos aproximadamente 3 meses, al menos aproximadamente 4 meses, al menos aproximadamente 6 meses o al menos aproximadamente 12 meses o más. En una variación, el compuesto se administra en un calendario diario o intermitente. En una variación, el compuesto se administra en un calendario mensual. En una variación, el compuesto se administra cada dos meses. En una variación, el compuesto se administra cada tres meses. En una variación, el compuesto se administra cada cuatro meses. En una variación, el compuesto se administra cada cinco meses. En una variación, el compuesto se administra cada 6 meses.
- En algunas realizaciones, el compuesto, tal como un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar a un sujeto de acuerdo con un régimen de dosificación durante un período de tiempo o duración deseado, tal como al menos aproximadamente un día, al menos aproximadamente una semana, al menos aproximadamente un mes, al menos aproximadamente 2 meses, al menos aproximadamente 3 meses, al menos aproximadamente 4 meses, al menos aproximadamente 6 meses, o al menos aproximadamente 12 meses o más. En algunas realizaciones, el compuesto se administra en un calendario diario o intermitente. En algunas realizaciones, el compuesto se administra en un calendario mensual. En algunas realizaciones, el compuesto se administra cada dos meses. En algunas realizaciones, el compuesto se administra cada tres meses. En algunas realizaciones, el compuesto se administra cada cuatro meses. En algunas realizaciones, el compuesto se administra cada cinco meses. En algunas realizaciones, el compuesto se administra cada 6 meses.
- En algunas realizaciones, el compuesto, tal como un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse a un sujeto al menos aproximadamente un mes, al menos aproximadamente 4 meses o al menos aproximadamente 6 meses. En algunas realizaciones, el compuesto (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), puede administrarse por vía subcutánea a un sujeto al menos aproximadamente un mes. En algunas realizaciones, el compuesto (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), puede administrarse por vía subcutánea o intramuscular a un sujeto al menos aproximadamente 4 meses, o al menos aproximadamente 6 meses. En algunas realizaciones, el compuesto (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), puede administrarse por vía subcutánea a un sujeto al menos aproximadamente un mes. En algunas realizaciones, el compuesto (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), puede administrarse por vía subcutánea o intramuscular a un sujeto al menos aproximadamente cada 3 meses.
- La dosificación o frecuencia de dosificación de un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede ajustar a lo largo del tratamiento, según el criterio del médico que lo administre.
- En algunas realizaciones, la dosificación o frecuencia de dosificación de un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ajustarse durante el curso del tratamiento, basado en el juicio del médico encargado de la administración.
- El compuesto puede administrarse a un sujeto (por ejemplo, un ser humano) en una cantidad eficaz. En ciertas realizaciones, el compuesto se administra una vez al día.
- En algunas realizaciones, el compuesto puede administrarse a un sujeto (por ejemplo, un ser humano) en una cantidad terapéuticamente eficaz. En algunas realizaciones, el compuesto se administra una vez al día. En algunas realizaciones, el compuesto se administra mensualmente. En algunas realizaciones, el compuesto se administra cada tres meses. En algunas realizaciones, el compuesto se administra cada cuatro meses. En algunas realizaciones, el compuesto se administra cada seis meses.
- Un compuesto como se desvela en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse en una cantidad de dosificación que sea eficaz. Por ejemplo, la cantidad de dosificación puede ser de 1 mg a 1000 mg de compuesto. En ciertas realizaciones, la cantidad de dosificación es de aproximadamente 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95, 100, 105, 110, 120, 130, 140 o 150 mg de compuesto. En ciertas realizaciones, la cantidad de dosificación es aproximadamente 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950 o 1000 mg.
- En algunas realizaciones, un compuesto como se desvela en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse en una cantidad de dosificación que sea eficaz. Por ejemplo, la cantidad de dosificación puede ser de 1 mg a 1000 mg de compuesto. En ciertas realizaciones, la cantidad de dosificación es aproximadamente 1, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70,

80, 90, 95, 100, 105, 110, 120, 130, 140 o 150 mg de compuesto. En ciertas realizaciones, la cantidad de dosificación es aproximadamente 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950 o 1000 mg.

- 5 En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra a una dosis de una vez al día. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra a una dosis de una vez al día de aproximadamente 1 mg.
- 10 En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra mensualmente. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra mensualmente a una dosis de aproximadamente 100 mg.
- 15 En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra cada 6 meses. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa), y/o (IIb)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra cada 6 meses a una dosis de aproximadamente 600 mg.

20 **Kits y artículos de fabricación**

La presente divulgación se refiere a un kit que comprende un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, el kit puede comprender uno o más agentes terapéuticos adicionales como se ha descrito en el presente documento anteriormente. El kit puede comprender además instrucciones de uso, por ejemplo, para su uso en la inhibición de una transcriptasa inversa del VIH, tal como para su uso en el tratamiento de una infección por VIH o SIDA o como herramienta de investigación. Las instrucciones de uso son generalmente instrucciones escritas, aunque los medios de almacenamiento electrónico (por ejemplo, disquete magnético o disco óptico que contiene instrucciones también son aceptables.

30 En algunas realizaciones, la presente divulgación se refiere a un kit que comprende un compuesto de fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, el kit puede comprender uno o más agentes terapéuticos adicionales como se ha descrito en el presente documento anteriormente. El kit puede comprender además instrucciones de uso, por ejemplo, para su uso en la inhibición de una transcriptasa inversa del VIH, tal como para su uso en el tratamiento de una infección por VIH o SIDA o como herramienta de investigación. Las instrucciones de uso son generalmente instrucciones escritas, aunque los medios de almacenamiento electrónico (por ejemplo, disquete magnético o disco óptico que contiene instrucciones también son aceptables.

40 La presente divulgación también se refiere a un kit farmacéutico que comprende uno o más recipientes que comprenden un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Opcionalmente asociado con dicho recipiente o recipientes puede haber una advertencia en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos, cuya advertencia refleja la aprobación de la agencia para la fabricación, uso o venta para administración humana. Cada componente (si hay más de un componente) puede envasarse en recipientes separados o algunos componentes pueden combinarse en un recipiente donde la reactividad cruzada y la vida útil lo permitan. Los kits pueden estar en formas de dosificación unitaria, envases a granel (por ejemplo, envases de dosis múltiples) o dosis de subunidades. Los kits también pueden incluir múltiples dosis unitarias de los compuestos e instrucciones de uso y se pueden envasar en cantidades suficientes para su almacenamiento y uso en farmacias (por ejemplo, farmacias de hospitales y farmacias de compuestos).

50 En algunas realizaciones, la presente divulgación también se refiere a un kit farmacéutico que comprende uno o más recipientes que comprenden un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Opcionalmente asociado con dicho recipiente o recipientes puede haber una advertencia en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos, cuya advertencia refleja la aprobación de la agencia para la fabricación, uso o venta para administración humana. Cada componente (si hay más de un componente) puede envasarse en recipientes separados o algunos componentes pueden combinarse en un recipiente donde la reactividad cruzada y la vida útil lo permitan. Los kits pueden estar en formas de dosificación unitaria, envases a granel (por ejemplo, envases de dosis múltiples) o dosis de subunidades. Los kits también pueden incluir múltiples dosis unitarias de los compuestos e instrucciones de uso y se pueden envasar en cantidades suficientes para su almacenamiento y uso en farmacias (por ejemplo, farmacias de hospitales y farmacias de compuestos).

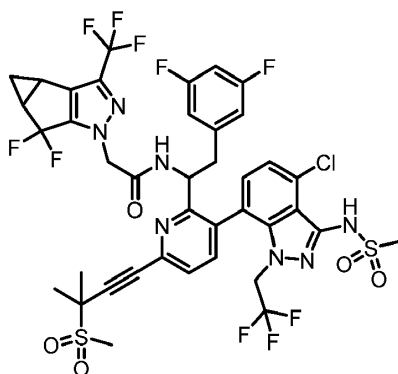
También se desvelan artículos de fabricación que comprenden una dosis unitaria de un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en un envase adecuado para su uso en los procedimientos descritos en el presente documento. Los envases adecuados son conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo,

viales, recipientes, ampollas, botellas, frascos, envases flexibles y similares. Un artículo de fabricación puede además esterilizarse y/o sellarse.

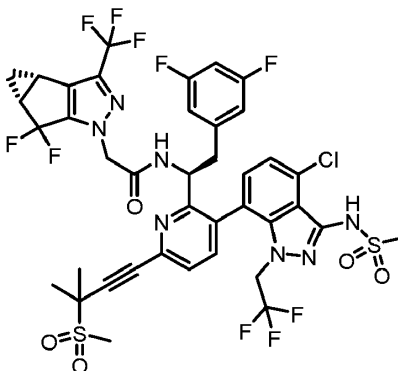
- 5 En algunas realizaciones, en el presente documento se desvelan artículos de fabricación que comprenden una dosis unitaria de un compuesto de Fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y/o (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en un envase adecuado para su uso en los procedimientos descritos en el presente documento. Los envases adecuados son conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, viales, recipientes, ampollas, botellas, frascos, envases flexibles y similares. Un artículo de fabricación puede además esterilizarse y/o sellarse.

10 **Nomenclatura**

El nombre del compuesto de fórmula (Ia) y (Ib) de la presente divulgación tal como se generó usando ChemBioDraw Ultra 11

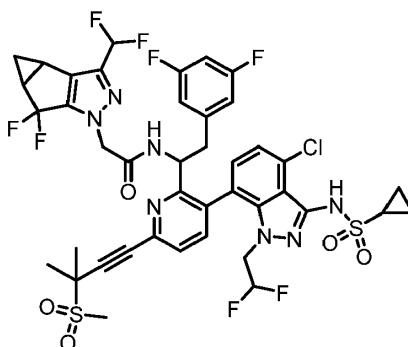


15 es N-(1-(3-(4-cloro-3-(metilsulfonamido)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-7-il)-6-(3-metil-3-(metilsulfonyl)but-1-in-1-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida.



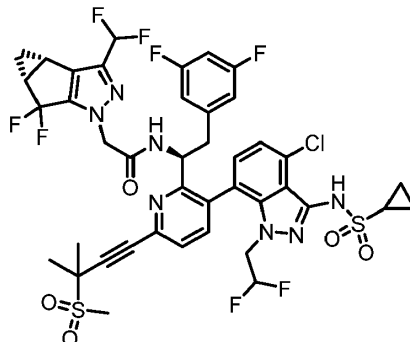
25 es N-((S)-1-(3-(4-cloro-3-(metilsulfonamido)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-7-il)-6-(3-metil-3-(metilsulfonyl)but-1-in-1-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida.

El nombre del compuesto de fórmula (IIa) y (IIb) de la presente divulgación tal como se generó usando ChemBioDraw Ultra 14.



es N-(1-(3-(4-cloro-3-(ciclopropanosulfonamido)-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-7-il)-6-(3-metil-3-(metilsulfonilo)but-1-in-1-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-(3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida.

5



es N-((S)-1-(3-(4-cloro-3-(ciclopropanosulfonamido)-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-7-il)-6-(3-metil-3-(metilsulfonilo)but-1-in-1-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida.

10

Síntesis del compuesto de fórmula (Ia), (Ib), (IIa) y (IIb)

La presente divulgación también se refiere a procesos e intermedios útiles para preparar el compuesto objeto o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

15

Salvo que se indique lo contrario, los procedimientos y técnicas de la presente divulgación se realizan generalmente de acuerdo con procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica y como se describe en varias referencias generales y más específicas que se citan y tratan a lo largo de la presente memoria descriptiva. Véase, por ejemplo, London, Organic Chemistry, 5ª edición, New York: Oxford University Press, 2009; Smith, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 7ª edición, Wiley-Interscience, 2013.

20

En ciertos casos, los procesos descritos en el presente documento implican una etapa de formar una sal de un compuesto de la presente divulgación.

25

En ciertos casos, se proporciona el intermedio 12 útil para preparar un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) de la presente divulgación. También se desvela uno cualquiera o una combinación de los Compuestos 1 a 23 o una sal de los mismos. Por ejemplo, los intermedios desvelados se seleccionan de entre los compuestos 8a, 14, 19, 20, 21, 22, 23 y/o 23b, combinaciones de los mismos o sales de los mismos.

30

En algunas realizaciones, se proporciona el intermedio 34 útil para preparar un compuesto de fórmula (IIa) o (IIb) de la presente divulgación. También se desvela uno cualquiera o una combinación de los Compuestos 1, 10, 20 y 25-37 o una sal de los mismos. Por ejemplo, los intermedios desvelados se seleccionan de los Compuestos 20, 32, 35, 36 y/o 37, combinaciones de los mismos o sales de los mismos.

35

Los compuestos como se describen en el presente documento pueden purificarse por cualquiera de los medios conocidos en la técnica, incluidos medios cromatográficos, tales como cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), cromatografía preparativa de capa fina, cromatografía de columna instantánea, cromatografía de fluido supercrítico (SFC) y cromatografía de intercambio iónico. Se puede usar cualquier fase estacionaria adecuada, incluidas las fases normal e inversa, así como resinas iónicas. Más típicamente, los compuestos desvelados se purifican a través de cromatografía sobre gel de sílice y/o alúmina. Véase, por ejemplo, Introduction to Modern Liquid Chromatography, 2ª ed., ed. L. R. Snyder y J. J. Kirkland, John Wiley y Sons, 1979; y Thin Layer Chromatography, E. Stahl (ed.), Springer-Verlag, New York, 1969.

40

Durante cualquiera de los procesos para la preparación de los compuestos en cuestión, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas en cuestión. Esto se puede lograr por medio de grupos protectores convencionales como se describe en trabajos estándar, tales como T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis," 4ª ed., Wiley, New York 2006. Los grupos protectores pueden ser eliminados en una fase posterior conveniente usando procedimientos conocidos en la técnica.

50

Las entidades químicas de ejemplo útiles en los métodos de las realizaciones se describirán a continuación mediante referencia a esquemas sintéticos ilustrativos para su preparación general en el presente documento y los ejemplos específicos que siguen. Un experto en la técnica reconocerá que las transformaciones mostradas en los esquemas siguientes se pueden realizar en cualquier orden que sea compatible con la funcionalidad de los grupos

pendientes particulares. Cada una de las reacciones representadas en los esquemas generales se realiza preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 0 °C a la temperatura de reflujo del disolvente orgánico utilizado.

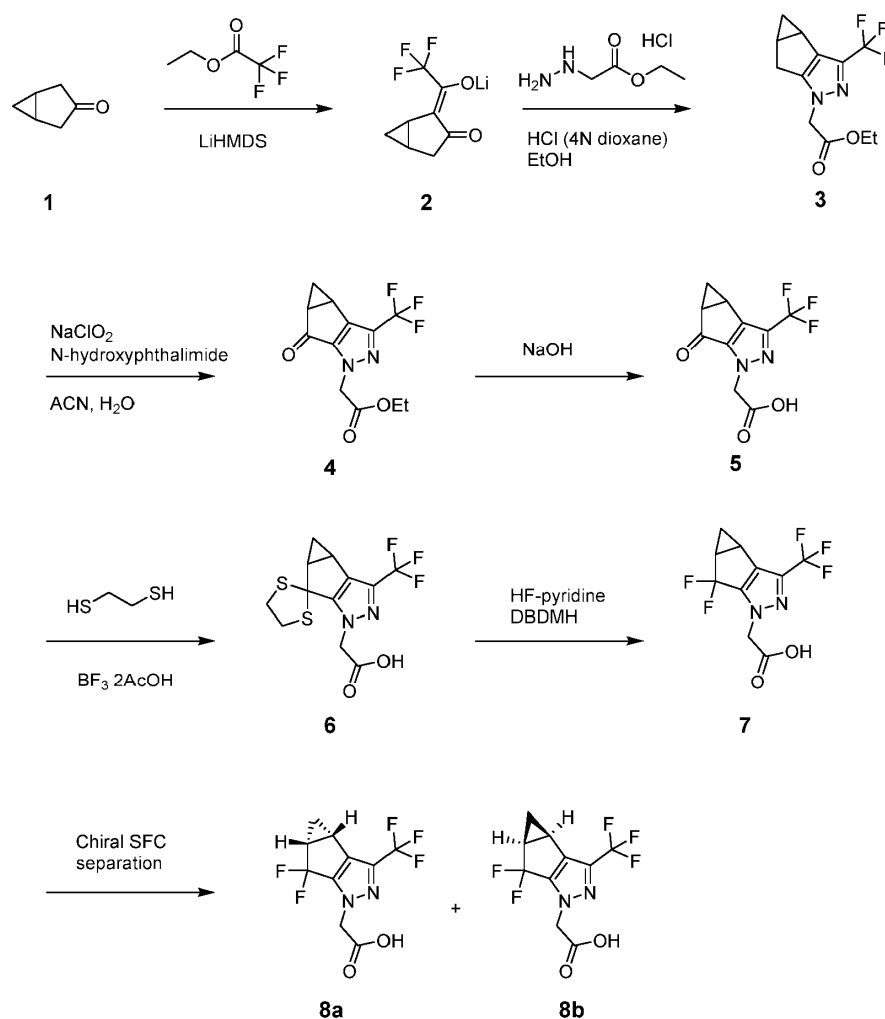
- 5 Los compuestos desvelados en el presente documento pueden mostrar atropisomerismo resultante de un impedimento estérico que afecta a la velocidad de rotación axial alrededor de un enlace sencillo. Los isómeros conformacionales resultantes pueden observarse como entidades distintas mediante técnicas de caracterización tales como RMN y HPLC. Los compuestos desvelados en el presente documento pueden existir como una mezcla de atropisómeros. Sin embargo, la detección de atropisómeros depende de factores tales como la temperatura, el disolvente, las condiciones de purificación y la escala temporal de la técnica espectroscópica. La tasa de interconversión a temperatura ambiente tiene una semivida de minutos a horas, horas a días o días a años. La proporción de atropisómeros en equilibrio puede no ser la unidad. Los datos de caracterización presentados en el presente documento pueden no representar el estado de equilibrio dependiendo de las condiciones de aislamiento y caracterización que pueden incluir, aunque sin limitaciones, la manipulación, los disolventes utilizados y la temperatura.

Las síntesis representativas de los compuestos de la presente divulgación se describen en los esquemas siguientes y los ejemplos particulares que siguen. Los siguientes ejemplos son meramente ilustrativos y no pretenden limitar esta divulgación de ninguna manera.

Preparación de ácido 2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acético (8a) y ácido 2-((3bR, 4aS)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acético (8b):

Ejemplo 1

Preparación de los Compuestos 8a y 8b



Síntesis de 2,2,2-trifluoro-1-(3-oxobicyclo[3.1.0]hexan-2-iliden)etan-1-olato de litio (2):

Se cargó un reactor con bicyclo[3.1.0]hexan-3-ona (95,6 g, 0,99 mol) y 2,2,2-trifluoroacetato de etilo (113,2 ml, 0,95 mol) y THF (50 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Se añadió LiHMDS (bis(trimetilsilil)amida de litio) (1 litro de solución 1,0 M en THF, 1 mol) a través de un embudo de adición a una velocidad para mantener la temperatura interna a ≤ 1 °C. Una vez completada la adición, se añadieron hexanos (235 ml) en una corriente constante a través de un embudo de adición y se agitó durante 15 minutos. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con hexanos (3 x 400 ml) y se secaron para proporcionar el compuesto del título.

Síntesis de 2-(3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetato de etilo (3):

Se cargó un reactor con litio 2,2,2-trifluoro-1-(3-oxobicyclo[3.1.0]hexan-2-iliden)etan-1-olato (177,2 g, 0,89 mol) y EtOH (etanol) (779 ml). La temperatura se llevó a 0 °C y se mantuvo. Se añadió HCl en dioxano (4,0 N, 443 ml) mediante un embudo de adición seguido de la adición de sal de HCl hidrazinoacetato de etilo sólido (138,4 g, 0,90 mol). La temperatura de reacción se ajustó a 35 °C. Después de 1 h, el volumen de reacción se redujo en ~40 % por destilación a presión reducida. Se añadió agua (1,3 l) con agitación enérgica y la temperatura se ajustó a 15 °C. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con agua (3 x 500 ml), hexanos (3 x 400 ml) y se secaron para proporcionar el compuesto del título. MS (*m/z*) 275,1 [M+H]⁺.

Síntesis de 2-(5-oxo-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c] pirazol-1-il)acetato de etilo (4):

Se cargó un reactor con 2-(3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c] pirazol-1-il)acetato de etilo (291,2 g, 1,06 mol), acetonitrilo (1,65 l) y agua (825 ml) a los que se añadieron N-hidroxifitalimida (17,4 g, 0,103 mol) y NaClO₂ (41,0 g, 0,45 mol, ~20 % de la cantidad total a añadir). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C y el NaClO₂ restante (163,0 g, 1,80 mol) se añadió en cinco porciones durante 2 horas. Después del consumo de material de partida, la temperatura se ajustó a 20 °C y se añadió bisulfito de sodio acuoso (40 % p/p, 350 ml) a través de un embudo de adición. Se añadió acetato de etilo (1,75 l) y las capas se separaron. La capa acuosa se volvió a extraer con EtOAc (acetato de etilo) (500 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado (500 ml) y 1:1 de agua/salmuera (500 ml). La capa orgánica se concentró a presión reducida y se evaporó juntamente con IPAc (acetato de isopropilo) (300 ml). El sólido bruto se cristalizó a partir de una mezcla de IPAc/heptano. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con heptano y se secaron para proporcionar el compuesto del título. MS (*m/z*) 289,0 [M+H]⁺.

Síntesis de ácido 2-(5-oxo-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c] pirazol-1-il) acético (5):

A una solución de 2-(5-oxo-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetato de etilo (80,40 g, 278,95 mmol) en 2-MeTHF (2-metiltetrahidrofurano) (167 ml) se añadió hidróxido de sodio acuoso 2 M (167 ml). Después de 25 minutos de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con 2-MeTHF y se acidificó lentamente mediante la adición gota a gota de HCl concentrado. La capa orgánica se aisló y la capa acuosa se extrajo con una porción adicional de 2-MeTHF. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado, luego se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El aceite resultante se suspendió en acetato de etilo. Se añadieron hexanos con agitación enérgica hasta que se observó una formación sólida. El sólido se aisló por filtración y se secó para proporcionar el compuesto del título. MS (*m/z*) 259,00 [M-H]⁻.

Síntesis de ácido 2-(3-(trifluorometil)-4,4a-dihidrospiro[ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c] pirazol-5,2'-[1,3]ditiolano]-1(3bH)-il)acético (6):

A una solución de ácido 2-(5-oxo-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acético (3,0 g, 11,5 mmol) en DCM (diclorometano) (25 ml) se añadió 1,2-etanoditiol (1,07 ml, 12,68 mmol) seguido de complejo de trifluoruro de boro-ácido acético (4,0 ml, 28,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. A la mezcla de reacción se añadió agua (60 ml) y 2-MeTHF (60 ml). La capa orgánica se aisló, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El producto crudo se disolvió en acetato de etilo (2 ml) y la solución se diluyó con hexanos (12 ml) con agitación enérgica para proporcionar un sólido. El sólido se aisló por filtración y se secó para proporcionar el compuesto del título. MS (*m/z*) 337,12 [M+H]⁺.

Síntesis de ácido 2-(5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c] pirazol-1-il) acético (7):

A una suspensión de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (12,75 g, 44,6 mmol) en DCM (35 ml) se añadió hidrofuro de piridina (5,0 ml) a 0 °C. La suspensión se agitó a 0 °C durante 10 minutos. A la suspensión se añadió una solución de ácido 2-(3-(trifluorometil)-4,4a-dihidrospiro [ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c] pirazol-5,2'-[1,3]ditiolano]-1(3bH)-il)acético (5,00 g, 14,9 mmol) gota a gota. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0

°C durante 15 minutos adicionales. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (300 ml) con agitación enérgica. La capa orgánica se eliminó y la capa acuosa se acidificó a pH ~1 con HCl concentrado. La fase acuosa se extrajo con tres porciones de MTBE (éter de metil-*terc*-butilo). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El sólido resultante se tomó en MTBE (16 ml) y se filtró para eliminar cualquier sólido resultante. A continuación, la solución se extrajo con NaOH 2 N (16 ml). La capa acuosa se diluyó con agua (16 ml) con agitación enérgica y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. El sólido resultante se eliminó por filtración. La capa acuosa se acidificó mediante la adición lenta y gota a gota de HCl concentrado a pH ~1 con agitación enérgica para proporcionar un precipitado sólido. El sólido se aisló por filtración para proporcionar el compuesto del título. MS (*m/z*) 281,12 [M+H]⁺.

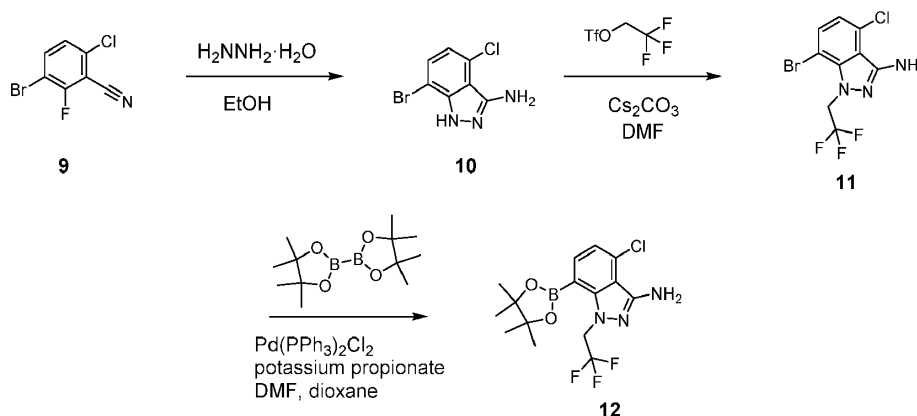
Síntesis de ácido 2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il) ácido acético (8a) y 2-((3bR, 4aS)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acético (8b):

Se separó el ácido (5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acético EN sus enantiómeros constituyentes, los compuestos del título, por SFC quiral en las siguientes condiciones: Instrumento: SFC preparativo Thar 350; Columna: ChiralPak IC-10 u, D.I. 300 × 50 mm; Fase móvil: 35 % de isopropanol (0,1 % de NH₃·H₂O) y CO₂; Caudal: 200 ml/min; temperatura de la columna: 38 °C; detección UV: 220 nm; Preparación de la muestra: El compuesto se disolvió en isopropanol a ~ 45 mg/ml; Inyección: 6,5 ml por inyección. SFC analítica [fase móvil: A para CO₂ y B para isopropanol (0,05 % de DEA); Gradiente: B 20 %; A; caudal: 2,35 ml/min; Columna: Chiralpak IC-3, 150 × 4,6 mm, 3 µm; Longitud de onda: 254 nm] **8a**: t = 3,39 min, **8b**: t = 2,17 min.

Compuesto **8a** - RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 4,93 (s, 2H), 2,52-2,43 (m, 2H), 1,44-1,38 (m, 1H), 1,15 (m, 1H).

Ejemplo 2

Preparación del Compuesto 12



Síntesis de 7-bromo-4-cloro-1H-indazol-3-amina (10):

A 3-bromo-6-cloro-2-fluorobenzonitrilo (13,9 g, 59,3 mmol) en EtOH (etanol) (60 ml) se añadió monohidrato de hidrazina (5,77 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió EtOH (20 ml) para permitir la agitación. Los sólidos se aislaron por filtración, se lavaron con EtOH frío y se secaron para proporcionar el compuesto del título. MS (*m/z*) 247,9 [M+H]⁺.

Síntesis de 7-bromo-4-cloro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-amina (11):

Se cargó un reactor con 7-bromo-4-cloro-1H-indazol-3-amina (397,2 g, 1,6 mol) y Cs₂CO₃ (1052 g, 3,2 mol), después se diluyó con DMF (dimetilformamida) (4000 ml). A esto se le añadió lentamente 2,2,2-trifluoroetil trifluorometanosulfonato (463,2 g, 1,9 mol) a través del embudo de adición. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se dejó agitar durante 1 hora, momento en el cual se añadió lentamente H₂O (16 l). Una vez completada la adición, la mezcla se dejó agitar durante 12 horas a 15 °C. La suspensión se filtró y los sólidos recogidos se suspendieron en DMF (800 ml). A esto se añadió H₂O (4800 ml) y los sólidos resultantes se recogieron por filtración y se secaron para proporcionar el compuesto del título. MS (*m/z*) 330,1 [M+H]⁺.

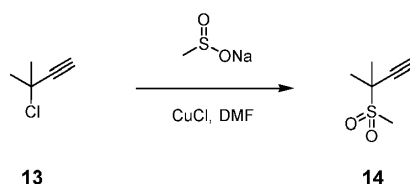
Síntesis de 4-cloro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-amina(12):

Un recipiente de reacción se cargó con 7-bromo-4-cloro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-amina (15,00 g, 45,66 mmol), bis(pinacolato)diboro (17,39 g, 68,49 mmol), propionato de potasio (15,36 g, 136,98 mmol), dioxano (90 ml) y

DMF (dimetilformamida) (30 ml). Se añadió dicloruro de bis (trifenilfosfina) paladio (II) (0,64 g, 0,91 mmol) y la solución de reacción se desgasificó burbujeando argón durante 2 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 105 °C durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y gel de sílice lavando con EtOAc. El filtrado se lavó con solución de LiCl al 5 % y salmuera. Las capas orgánicas se separaron, se secaron y se concentraron a presión reducida. El residuo se trató con IPAc/heptano (1/10) a 60 °C, luego se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 15 horas. Los sólidos se recogieron por filtración y se secaron para proporcionar el compuesto del título. MS (*m/z*) 376,7 [*M* + *H*]⁺ ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,69 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 5,55 (s, 2H), 5,45 (q, 2H), 1,32 (s, 12H).

Ejemplo 3

Preparación del Compuesto 14

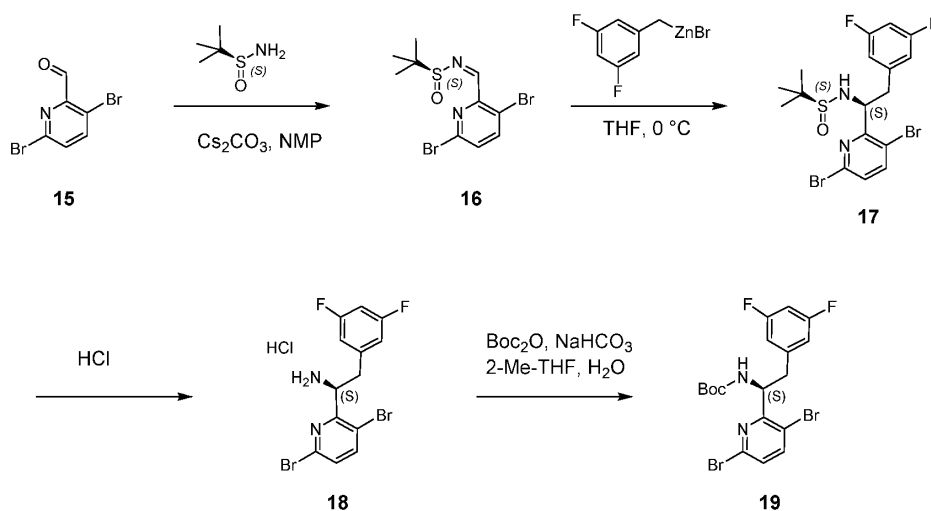


Síntesis de 3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-eno (14):

A una suspensión agitada de metanosulfonato de sodio (18,47 g, 175,5 mmol) y cloruro de cobre (I) (1,45 g, 14,6 mmol) en DMF (dimetilformamida) (50 ml) se añadió 3-cloro-3-metilbut-1-eno (15,00 g, 146,3 mmol, 16,4 ml) gota a gota. La mezcla de reacción resultante se calentó a 40 °C y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. La solución se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se recogió y se secó sobre sulfato de sodio, luego se filtró. La solución se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título. Pf: 114,8-115,5 °C. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 3,04 (s, 3H), 2,58 (s, 1H), 1,67 (s, 6H).

Ejemplo 4

Preparación del Compuesto 19



Síntesis de (S)-N-((3,6-dibromopiridin-2-il) metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (16):

3,6-Dibromopicolinaldehído (76,0g, 0,287 mol) y (S)-2-metilpropano-2-sulfinamida (36,51g, 0,301 mol) se combinaron en NMP (*N*-metil-2-pirrolidona) (200 ml). A la mezcla de reacción se añadió Cs₂CO₃ (41,94g, 0,316 mol) como un sólido en una porción. La mezcla de reacción se agitó 2 horas, luego se enfrió a 5 °C. Se añadió agua (1,3 l) a la mezcla de reacción. La suspensión resultante se agitó durante 1 hora, los sólidos se aislaron por filtración, se lavaron con agua (5x100 ml) y se secaron para proporcionar el compuesto del título. MS (*m/z*) 368,9 [*M*+*H*]⁺.

Síntesis de (S)-N-((S)-1-(3,6-dibromopiridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (17):

Un vaso de reacción se cargó con (S)-N-((3,6-dibromopiridin-2-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (65,5 g, 177,95 mmol), seguido de DMF (dimetilformamida) (260 ml). La mezcla se agitó durante 5 minutos hasta

homogeneidad y la solución se enfrió a 8 °C. A la mezcla de reacción se añadió bromuro de (3,5-difluorobencil)cinc (0,5 M in THF (tetrahydrofurano), 516,04 ml) gota a gota durante 90 minutos. La mezcla se agitó durante 2,5 horas adicionales. A la mezcla de reacción, se añadió AcOH al 5 % (ácido acético) en agua (640 ml) durante 10 minutos, seguido de CPME (éter de ciclopentilmetilo) (320 ml) en una porción. La mezcla se agitó durante 5 minutos, se calentó a temperatura ambiente y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con AcOH al 5 % (320 ml), luego se trató con NaOH 0,5 M (330 ml) y se lavó con salmuera. La capa orgánica se recogió, se secó con Na₂SO₄ y se filtró. A la mezcla cruda se añadió MeOH (metanol) (33 ml). A la mezcla de agitación se añadió gota a gota HCl 3 M en CPME (128 ml) durante 15 minutos. Después de agitar durante 1 hora, el precipitado se eliminó por filtración. El filtrado se diluyó con hexano (300 ml) y el producto se extrajo con agua (450 ml). La capa acuosa se basificó con NaOH 8 M y se extrajo con CPME (375 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró para proporcionar el compuesto del título en solución que se usó directamente en la siguiente reacción. MS (*m/z*) 497,0 [M+H]⁺.

Síntesis de (S)-1-(3,6-dibromopiridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etan-1-amina (18):

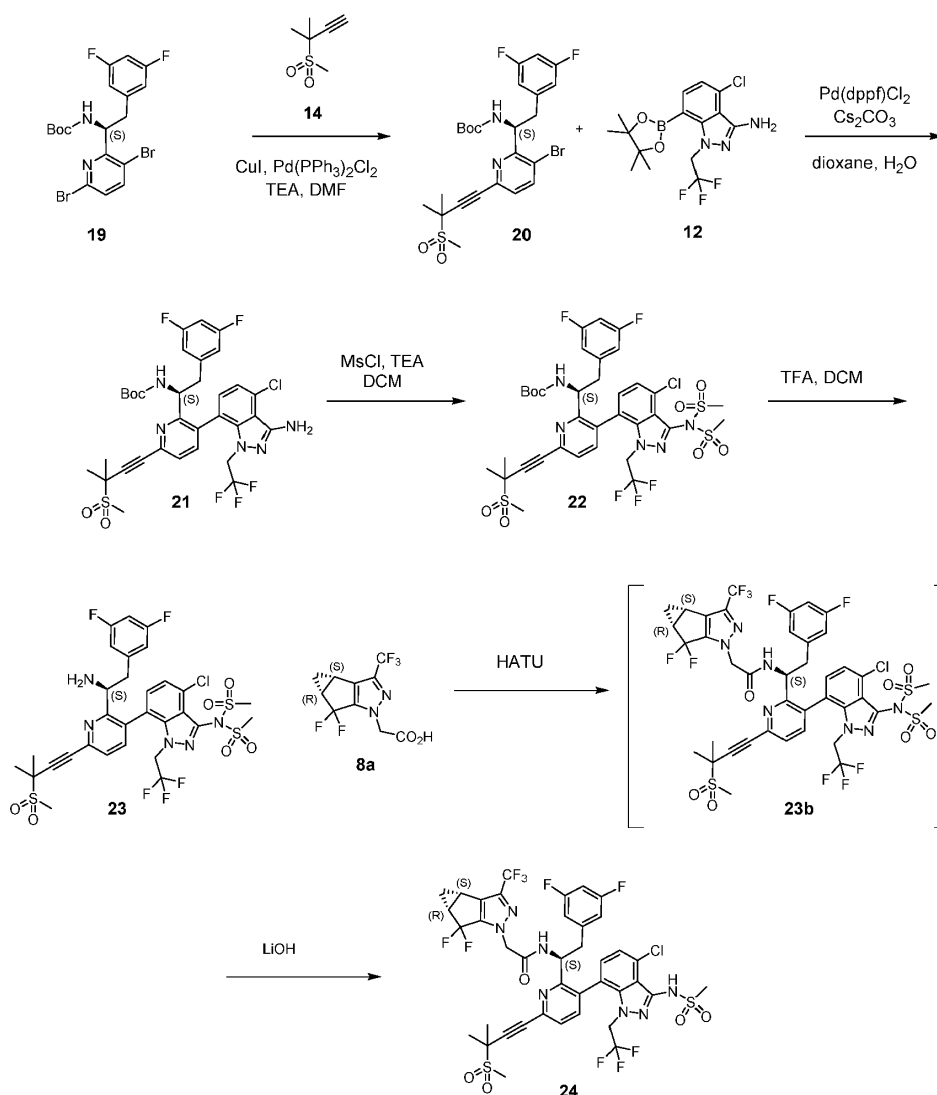
La solución resultante de (S)-N-((S)-1-(3,6-dibromopiridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida se diluyó con CPME a un volumen de 700 ml al que se añadió acetonitrilo (350 ml). A la mezcla en agitación, se añadió HCl concentrado (37 %, 16,4 ml) gota a gota durante 10 minutos a temperatura ambiente. La suspensión espesa se agitó enérgicamente durante 4 horas. Los sólidos se filtraron y se lavaron con 2:1 de CPME (éter de ciclopropilmetilo):ACN para proporcionar el compuesto del título. MS (*m/z*) 393,3 [M+H]⁺.

Síntesis de (S)-1-(3,6-dibromopiridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)carbamato de terc-butilo (19):

Se cargó un vaso de reacción con 2-MeTHF (190 ml), agua (190 ml) y (S)-1-(3,6-dibromopiridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etan-1-amina (46,9 g, 0,11 mol) seguido de la adición en porciones de NaHCO₃ (30,34 g, 0,36 mol). La mezcla de reacción se enfrió a 5 °C y se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (27,47 g, 0,13 mol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas y a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MTBE (éter de metil-terc-butilo). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El compuesto crudo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice para proporcionar el compuesto del título. MS (*m/z*) 492,8 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 7,85 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 6,90-6,72 (m, 3H), 5,33 (dd, 1H), 3,10 (dd, 1H), 2,92 (dd, 1H), 1,36 (s, 9H).

Ejemplo 5

Preparación de Fórmula (Ib) (Compuesto 24)



Síntesis de (S)-(1-(3-bromo-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-ino-1-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)carbamato de terc-butilo (20)

Se cargó un reactor con (S)-(1-(3,6-dibromopiridin-2-il)-2-(3, S-difluorofenil)etil)carbamato de terc-butilo (50,00 g, 101,8 mmol), 3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-ino (17,86 g, 122,2 mmol), DMF (dimetilformamida) (90 ml) y Et₃N (trimetilamina) (42,5 ml, 305,4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C. Se añadieron dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (2,14 g, 3,1 mmol) y yoduro de cobre (I) (0,58 g, 3,1 mmol). Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con MeCN (acetonitrilo) (200 ml) y, a continuación, se añadió gota a gota 7 % de NH₄Cl (200 ml). Se formó una suspensión espesa y se ajustó a temperatura ambiente. Después de 3 horas, los sólidos se recogieron por filtración. La torta se lavó con MeCN/agua (1:1, 75 ml) dos veces y MTBE (éter metil *terc*-butilo) (75 ml). El sólido se secó para proporcionar el compuesto del título. MS (*m/z*) 556 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,84 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,29 -7,15 (m, 1H), 6,70 -6,55 (m, 2H), 5,79 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5,57 -5.45 (m, 1H), 3.21 -3.05 (m, 4H), 2.99 -2.88 (m, 1H), 1,80 (s, 6H), 1,40* (s, 7H), 1,30* (s, 2H). *indica la presencia de atropoisómeros en una relación 4,6:1.

Síntesis de (S)-(1-(3-(3-amino-4-cloro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-7-il)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)carbamato de terc-butilo (21):

Se cargaron (S)-(1-(3-bromo-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-2-il)-2-(3,5 -difluorofenil)etil)carbamato de terc-butilo (1000,0 mg, 1,79 mmol), 4-cloro-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-amina (808,5 mg, 2,15 mmol), [1,1'-bis (difenilfosfina) ferroceno] dicloropaladio (II) (65,6 mg, 0,09 mmol) y carbonato de cesio (876,7 mg, 2,69 mmol) en un matraz de fondo redondo y se colocaron en argón. Se añadieron dioxano (10 ml) y agua (2 ml), y la suspensión se desgasificó burbujeando argón durante 60 segundos. Después de la desgasificación, el matraz de reacción se equipó con un condensador de reflujo y se calentó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y la capa acuosa se eliminó. La capa orgánica se

concentró al vacío, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título. MS (*m/z*) 726,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,69-7,55 (m), 7,55-7,42 (m), 7,16-7,06 (m), 7,07-6,96 (m), 6,89 (d), 6,60 (tt), 6,44 (dd), 6,20 (d), 6,16 (d), 6,08 (s), 5,69-5,53 (m), 5,29 (s), 5,26 (d), 4,95-4,85 (m), 4,64 (c), 4,59-4,46 (m), 4,36-4,19 (m), 3,94-3,76 (m), 3,64-3,54 (m), 3,18 (s), 3,17 (s), 3,01-2,84 (m), 2,78-2,68 (m), 1,86-1,82 (m), 1,38 (s), 1,34 (s), 1,26 (s), 1,23 (s), 1,15 (s).

Síntesis de (S)-1-(3-(4-cloro-3-(N-(metilsulfonil) metilsulfonamido)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-7-il)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)carbamato de terc-butilo (22):

Se disolvió (S)-1-(3-(4-cloro-3-(N-(metilsulfonil) metilsulfonamido)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-7-il)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)carbamato de terc-butilo (37,89 g, 52,18 mmol) en cloruro de metileno (380 ml) con agitación a temperatura ambiente. Se le añadió trietilamina (21,82 ml, 156,54 mmol) seguido de la adición lenta de cloruro de metanosulfonilo (8,08 ml, 104,36 mmol). Cuando se completó la reacción, se añadió agua (200 ml) y se agitó durante 0,5 horas. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno una vez. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a un volumen pequeño. Se añadieron hexanos. La suspensión líquida se decantó. El sólido restante se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título. MS (*m/z*): 882,69 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 7,87 (d), 7,83 (d), 7,76 (s), 7,74 (s), 7,69 (s), 7,67 (s), 7,65 (s), 7,52-7,47 (m), 7,46 (s), 7,37 (d), 7,33 (d), 7,11-7,03 (m), 4,79-4,55 (m), 4,51 (t), 4,36 (dt), 4,20-4,05 (m), 3,64 (s), 3,62 (s), 3,60 (s), 3,59 (s), 3,23 (s), 3,04 (d), 3,01 (d), 2,95-2,83 (m), 1,81 (s), 1,34 (s), 1,29 (s), 0,98 (s).

Síntesis de (S)-N-(7-(2-(1-amino-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-4-cloro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)-N-(metilsulfonil) metanosulfonamida (23):

A (S)-1-(3-(4-cloro-3-(N-(metilsulfonil) metilsulfonamido)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-7-il)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)carbamato de terc-butilo (39 g, 44 mmol) disuelto en cloruro de metileno (120 ml) se añadió ácido trifluoroacético (80 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 50 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno y se vertió lentamente en NaHCO₃ acuoso saturado enfriado con hielo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título. MS (*m/z*): 782,84 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,61 (d), 7,54-7,44 (m), 7,40 (d), 7,33 (d), 7,20 (d), 6,66-6,57 (m), 6,44 (d), 6,33 (d), 6,17 (d), 4,64 (s), 3,68 (s), 3,64 (s), 3,61 (s), 3,55 (s), 3,19 (s), 3,05 (dd), 2,85-2,72 (m), 1,86 (s), 1,62 (s).

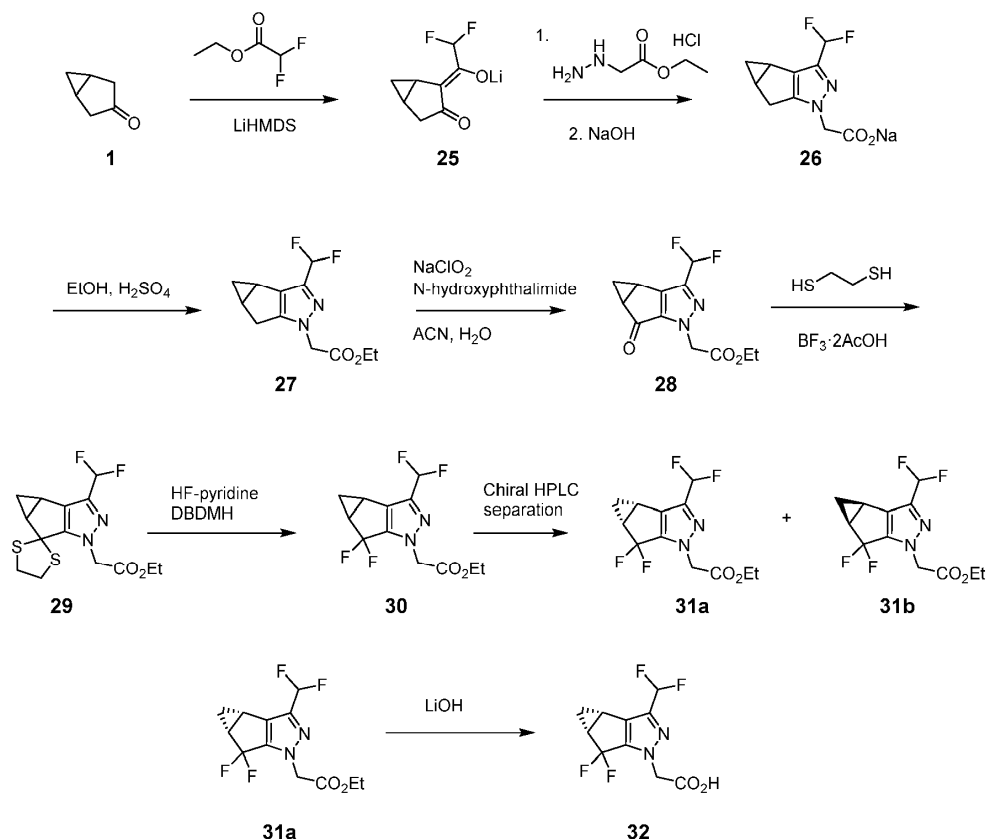
Síntesis de N-((S)-1-(3-(4-cloro-3-(metilsulfonamido)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-7-il)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetamida (24):

Se cargaron (S)-N-(7-(2-(1-amino-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-4-cloro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-il)-N-(metilsulfonil)metanosulfonamida (1757 mg, 2,25 mmol), ácido 2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acético (666 mg, 2,36 mmol) y HATU (3-óxido-hexafluorofosfato de 1-bis (dimetilamino) metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio) (854 mg, 2,25 mmol) en un matraz de fondo redondo y se disolvieron en DMF (dimetilformamida) (10,0 ml). A la solución se le añadió N,N-diisopropiletilamina (0,80 ml, 4,49 mmol) a una velocidad rápida gota a gota. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos para proporcionar el intermedio **23b** que no estaba aislado (MS (*m/z*) 1046,65 [M + H]⁺). A la solución se añadió una solución de hidróxido de sodio acuoso 2N (5,0 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se recogió y se lavó con dos porciones de solución de cloruro de litio al 5 % seguido de salmuera. La capa orgánica se aisló, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título como un sólido amorfo. MS (*m/z*) 968,24 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 7,87-7,57 (m), 7,33-7,09 (m), 6,80-6,70 (m), 6,54 (d), 6,47 (d), 6,37-6,19 (m), 5,02-4,94 (m), 4,90-4,70 (m), 4,70-4,51 (m), 3,94 (dc), 3,32-3,28 (m), 3,23 (d), 3,07 (dd, *J* = 13,1, 7,6 Hz), 2,93 (dd), 2,68-2,35 (m), 1,81 (s), 1,41 (q), 1,12-1,00 (m). RMN ¹⁹F (377 MHz, metanol-*d*₄) δ -63,65, -71,78 (t), -72,35 (t), -82,75 (dd), -105,70 (ddd), -111,73--113,10 (m).

Para caracterizar más completamente **23B**, se aisló dicho compuesto. RMN¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,20 (d), 8,99 (d), 7,96 (d), 7,83 (d), 7,80 (d), 7,76 (d), 7,45 (d), 7,41 (d), 7,31 (d), 7,02 (tt), 6,92 (m), 6,91 (d), 6,48 (m), 4,92 (m), 4,88 (d), 4,79 (d), 4,73 (d), 4,71 (m), 4,69 (m), 4,62 (m), 4,60 (m), 4,38 (dc), 4,12 (dc), 3,68 (s), 3,66 (s), 3,63 (s), 3,58 (s), 3,26 (s), 3,12 (dd), 3,05 (dd), 2,97 (dd), 2,78 (dd), 2,59 (m), 2,53 (m), 1,75 (s), 1,39 (m), 0,98 (m).

Preparación de ácido 2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acético (32)

Ejemplo 6

Compuesto de preparación 32**5 Síntesis de 2,2-difluoro-1-(3-oxobicyclo [3.1.0] hexan-2-iliden)etan-1-olato de litio (25):**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento presentado para la síntesis del compuesto 2 utilizando 2,2-difluoroacetato de etilo. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6,17 (t, $J = 53.6$ Hz, 1H), 2,78-2,73 (m, 1H), 2,44-2,39 (m, 1H), 2,25-2,24 (m, 1H), 1,70-1,69 (m, 1H), 1,22-1,14 (m, 1H), 0,31-0,27 (m, 1H).

10 Síntesis de 2-(3-(difluorometil)-3b,4,4a,5-tetrtidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta [1,2-c] pirazol-1-il)acetato de sodio (26):

Se añadió Me-THF (1,32 l) a un reactor de 4 l seguido de 2,2-difluoro-1-(3-oxobicyclo [3.1.0] hexan-2-iliden)etan-1-olato de litio (247 g, 1,32 mol). Lentamente se añadió a la mezcla HCl (4N en dioxano) (0,685 l, 2,74 mol) manteniendo una temperatura interna de aproximadamente 20 °C. Tras la adición de hidrócloruro de hidrazinoacetato de etilo (212,05 g, 1,372 mol), la mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante la noche. Se añadió lentamente NaOH acuoso 10 N (0,548 l, 5,48 mol) a la mezcla de reacción y la temperatura interna se mantuvo a 20 °C. Después de la adición, se añadieron 300 ml de MeTHF y la suspensión resultante se agitó a 20 °C durante 3 horas. La suspensión se drenó y se filtró. La torta del filtro se lavó con hexano (1 l) y se secó en un horno de vacío a 56 °C para obtener el compuesto del título que se usó directamente en la siguiente etapa. MS (m/z) 229,1 $[\text{M}-\text{Na} + \text{H}]^+$.

25 Síntesis de 2-(3-(difluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta [1,2-c] pirazol-1-il)acetato de etilo (27):

Se cargó el 2-(3-(difluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetato de etilo de la etapa anterior en un reactor de 4 l y se siguió de la adición de EtOH (3,5 l) y H_2SO_4 concentrado (152 ml, 2,74 mol). La mezcla resultante se agitó a reflujo durante 2 horas. El EtOH se redujo al vacío a 150 ml. Se añadió lentamente H_2O (500 ml). Los sólidos se recogieron y se lavaron con H_2O y NaHCO_3 y seguido de hexano (500 ml). El sólido se secó en horno a 45 °C para obtener el compuesto del título. MS (m/z) 257,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

35 Síntesis de 2-(3-(difluorometil)-5-oxo-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c] pirazol-1-il)acetato de etilo (28):

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento presentado para la síntesis del compuesto **4** utilizando 2-(3-(difluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetato de etilo. MS (m/z) 271,1 [M+H]⁺.

5 Síntesis de 2-(3-(difluorometil)-4,4a-dihidrospiro [ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-5,2'-[1,3]ditiolan]-1(3bH)-il)acetato de etilo (29):

A 2-(3-(difluorometil)-5-oxo-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetato de etilo (148,5 g, 0,55 mol) en DCM (2,0 l) se añadió etano-1,2-ditiol (88,0 g, 0,94 mol) en una porción, seguido de BF₃•2AcOH (175,8 g, 0,94 mol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. El sistema se enfrió a 0 °C y se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado (1000 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (500 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. Los disolventes se eliminaron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título. MS (m/z): 347,1 [M+H]⁺.

15 Síntesis de 2-(3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetato de etilo (30):

Una solución de DBDMH (99 g, 0,35 mol) en DCM (120 ml) se enfrió a -8 °C en una botella de teflón. Se añadió HF/Py (120 ml) gota a gota durante un período de 30 minutos. La reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Gota a gota se añadió una solución de 2-(3-(difluorometil)-4,4a-dihidrospiro [ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-5,2'-[1,3]ditiolan]-1(3bH)-il)acetato de etilo (40 g, 0,12 mol) en DCM (80 ml) durante un período de 15 minutos a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, después se calentó lentamente a -30 °C y se agitó durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se vertió lentamente en NaHCO₃ acuoso (500 ml) y se extrajo con EA (500 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con 10 % de Na₂S₂O₃ acuoso (500 ml), salmuera (500 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. Los disolventes se eliminaron al vacío para proporcionar el producto bruto, que se purificó adicionalmente por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título. MS (m/z): 293,2 [M+H]⁺.

30 Separación de 2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetato de etilo (31a) y 2-((3bR, 4aS)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetato de etilo (31b):

El 2-(3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetato de etilo se separó en sus enantiómeros constituyentes, los compuestos del título, mediante HPLC quiral en las siguientes condiciones: Columna ChiralPak AD; Fase móvil: Hex/3C EtOH = 95/5; Temperatura ambiente; Detección UV: 250 nm. HPLC analítica [fase móvil: Hex/3C EtOH = 95/5; Caudal: 0,75 ml/min; Columna: Chiralpak AD-H, 150 × 4,6 mm, 5 µm; Longitud de onda: 220 nm] **31a**: t = 5,30 min, **31b**: t = 7,00 min.

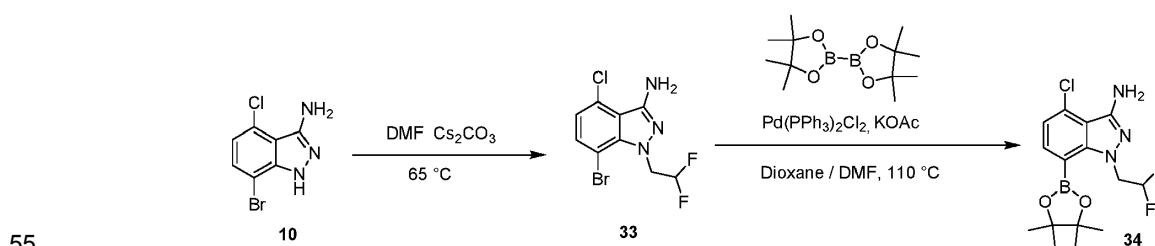
Compuesto **31a** -RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 6,63 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.24 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.48-2.45 (m, 2H), 1.38-1.36 (m, 1H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.13-1.12 (m, 1H).

40 Síntesis de ácido 2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acético (32):

A una solución de 2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acetato de etilo (26 g, 89,0 mmol) en THF (180 ml), MeOH (90 ml) y agua (90 ml) se añadió LiOH (5,13 g, 213,5 mmol). La mezcla se agitó durante 4 horas. La mezcla se concentró para eliminar la mayor parte de THF y MeOH, la fase acuosa se acidificó con HCl 1 N para ajustar el pH a 2-3, luego se extrajo con EA (600 ml x 2). La fase orgánica se separó y combinó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título. MS (m/z) 265,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 7

Preparación del Compuesto 34



Síntesis de 7-bromo-4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-3-amina (33)

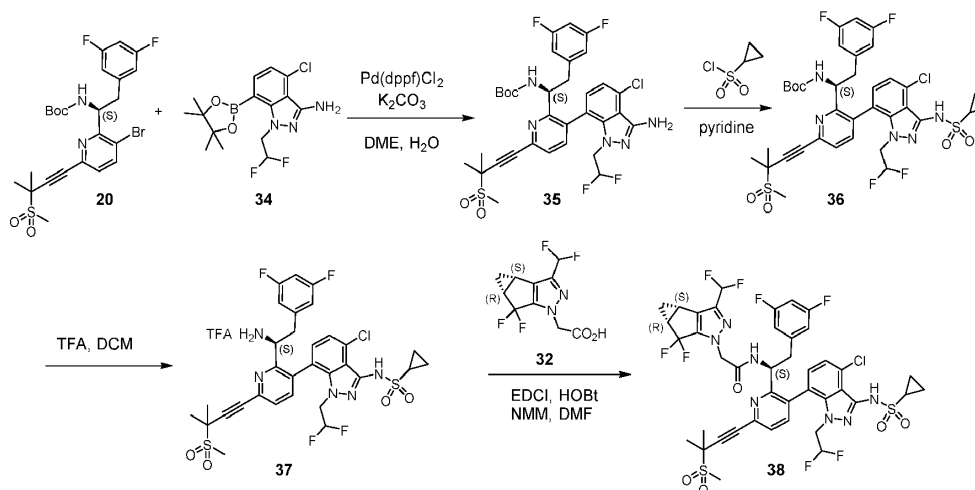
En un matraz de fondo redondo de 4 bocas de 2000 ml se colocó 7-bromo-4-cloro-1H-indazol-3-amina (130 g, 527,40 mmol, 1,00 equiv.), N, N-dimetilformamida (1300 ml), Cs_2CO_3 (260 g, 797,99 mmol, 1,50 equiv.) con agitación durante 20 minutos, seguido de la adición de 1,1-difluoro-2-yodoetano (122 g, 635,59 mmol, 1,20 equiv.). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 65 °C, luego se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó mediante la adición de 3 l de agua/hielo, se extrajo con 3x1,5 l de acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con 1x1,5 l de H_2O , 1x1,5 l de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró al vacío y se recristalizó en etanol, para proporcionar el compuesto del título. MS (m/z) 312,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis de 4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-amina (34):

En un matraz de fondo redondo de 4 bocas de 3000 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se colocó 7-bromo-4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-3-amina (80 g, 257,63 mmol, 1,00 equiv), 1,4-dioxano (800 ml), N, N-dimetilformamida (800 ml), KOAc (76 g, 774,40 mmol, 3,00 equiv), 4,4,5,5-tetrametil-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (197 g, 775,78 mmol, 3,00 equiv) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (8 g, 11,40 mmol, 0,04 equiv). La mezcla se agitó durante 4 horas a 110 °C, luego se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó mediante la adición de 5 l de agua/hielo, se extrajo con 2x2 l de acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con 1x1 l de H_2O , 1x1 l de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10) para proporcionar el compuesto del título. MS (m/z): 358 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN ^1H : (DMSO- d_6 , 300MHz, ppm): δ 7,63-7,66 (1H, d), 7,00-7,03 (1H, d), 6,06-6,43 (1H, t), 5,46 (2H, s), 4,90-5,01 (2H, t), 1,34 (12H, s).

Ejemplo 8

Preparación de la fórmula (IIb) (Compuesto 38)



Síntesis de (S)-(1-(3-(3-amino-4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-7-il)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)carbamato de terc-butilo (35):

Se cargaron (S)-(1-(3-bromo-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-2-il)-2-(3,5 -difluorofenil)etil)carbamato de terc-butilo (300 mg, 0,53 mmol), 4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2 -il)-1H-indazol-3-amina (250 mg, 0,7 mmol), [1,1'-bis (difenilfosfino)ferroceno]dicloropalladio (II) (14 mg, 0,016 mmol) y carbonato de potasio (186 mg, 1,35 mmol) en un tubo de microondas y se colocaron en argón. Se añadieron dimetoxietano (2,5 ml) y agua (0,3 ml), y la mezcla de reacción se calentó a 130 °C en un reactor de microondas (Biotage® Initiator +) durante 7 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc y HCl 0,1 N. La capa acuosa se eliminó y la capa orgánica se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título. MS (m/z) 708,20 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,91 -7,50 (m), 7,28 -6,89 (m), 6,88 -6,65 (m), 6,56 (dd), 6,46 -6,17 (m), 6,08 -5,60 (m), 4,76 -4,47 (m), 4,04 -3,73 (m), 3,73-3,41 (m), 3,22 (s), 3,17 -2,69 (m), 1,80 (s), 1,29 (d), 0,98 (d).

Síntesis de (S)-(1-(3-(4-cloro-3-(ciclopropanosulfonamido)-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-7-il)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)carbamato de terc-butilo (36):

(S)-(1-(3-(3-amino-4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-7-il)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)carbamato de terc-butilo (700 mg, 0,99 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (24 mg, 0,2 mmol) se disolvieron en piridina (2 ml) con agitación a temperatura ambiente. Se le añadió cloruro de ciclopropano-1-sulfonilo (222 μL , 2,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C hasta que se completó la reacción. Se añadió agua y se agitó durante 1 hora, y el precipitado resultante se recogió por filtración al vacío, luego se disolvió en cloruro de

metileno, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice para proporcionar el compuesto del título. MS (m/z): 812,44 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,93-7,58 (m), 7,50-7,15 (m), 7,00 (dd), 6,82-6,51 (m), 6,47-6,29 (m), 6,18-5,65 (m), 4,77-4,43 (m), 4,31-4,08 (m), 3,99-3,63 (m), 3,22 (s), 3,18-2,71 (m), 1,80 (s), 1,28 (s), 1,20-0,76 (m).

Síntesis de (S)-N-(7-(2-(1-amino-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-3-il) ciclopropanosulfonamida (37):

A una solución de (S)-(1-(3-(4-cloro-3-(ciclopropanosulfonamido)-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-7-il)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)carbamato de terc-butilo (705 mg, 0,87 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) se añadió ácido trifluoroacético (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y luego se vertió lentamente en una solución saturada de bicarbonato de sodio. Se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título. MS (m/z): 712,34 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,93-7,58 (m), 7,50-7,15 (m), 7,00 (dd), 6,82-6,51 (m), 6,47-6,29 (m), 6,18-5,65 (m), 4,77-4,43 (m), 4,31-4,08 (m), 3,99-3,63 (m), 3,22 (d), 3,18-2,71 (m), 1,80 (d), 1,28 (s), 1,20-0,76 (m).

Síntesis de N-((S)-1-(3-(4-cloro-3-(ciclopropanosulfonamido)-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-7-il)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-2-il)-2-(3,5-difluorofenil)etil)-2-((3bS,4aR)-5,5-difluoro-3-(trifluorometil)-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-gyclopropa [3,4]ciclopenta [1,2-c] pirazol-1-il)acetamida (38):

Se cargaron ácido (S)-N-(7-(2-(1-amino-2-(3,5-difluorofenil)etil)-6-(3-metil-3-(metilsulfonil)but-1-in-1-il)piridin-3-il)-4-cloro-1-(2,2-difluoroetil)-1H-indazol-3-il) ciclopropanosulfonamida (514 mg, 0,72 mmol), ácido 2-((3bS,4aR)-3-(difluorometil)-5,5-difluoro-3b,4,4a,5-tetrahidro-1H-ciclopropa[3,4]ciclopenta[1,2-c]pirazol-1-il)acético (191 mg, 0,72 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (49 mg, 0,36 mmol) y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida clorhidrato (180 mg, 0,94 mmol) en un matraz de fondo redondo y se disolvieron en DMF (10 ml). Se añadió N-metilmorfolina (0,20 ml, 1,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió agua y se agitó durante 1 hora. El precipitado resultante se recogió por filtración al vacío, luego se disolvió en cloruro de metileno, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por RP-HPLC para producir el compuesto del título como una sal de TFA. MS (m/z) 958,88 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN ^1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,90 - 7,56 (m), 7,30 - 7,07 (m), 6,91 - 6,54 (m), 6,54 - 6,39 (m), 6,37 - 6,21 (m), 6,16 - 5,70 (m), 4,85 - 4,57 (m), 4,34 - 4,12 (m), 3,87 - 3,41 (m), 3,23 (s), 3,17 - 3,02 (m), 3,00 - 2,77 (m), 2,57 - 2,37 (m), 1,81 (s), 1,50 - 0,84 (m).

Ejemplos biológicos

Ejemplo A

Prueba A: Ensayo antiviral en células MT4

Para el ensayo antiviral, se añadieron 0,4 μl de la concentración de prueba 189X de compuesto diluido en serie 3 veces en DMSO a 40 μl de medio de crecimiento celular (RPMI 1640, 10 % de FBS, 1 % de penicilina-estreptomicina, 1 % de L-glutamina, 1 % de HEPES) en cada pocillo de la placa de 384 pocillos (10 concentraciones) por cuadruplicado. Alícuotas de 1 ml de células MT4 se preinfectaron durante 3 horas a 37 °C con 25 μl de medio de crecimiento celular (infectado de forma simulada) o una dilución 1:250 fresca de una reserva de ABI concentrado de VIH-IIIb (0,004 mdi). Las células infectadas y no infectadas se diluyeron en medios de crecimiento celular y se añadieron 35 μl (2000 células) a cada pocillo de las placas de ensayo.

Las placas de ensayo se mantuvieron después en un incubador a 5 % de CO_2 humidificado a 37 °C. Después de 5 días de incubación, se añadieron 25 μl de reactivo CellTiter-Glo™ concentrado 2X (n.º catálogo G7573, Promega Biosciences, Inc., Madison, WI) a cada pocillo de la placa de ensayo. La lisis celular se realizó incubando a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego se leyó la quimioluminiscencia usando un lector de placas Envision (PerkinElmer). Los valores de CE_{50} se calcularon como la concentración del compuesto que causó una disminución del 50 % en la señal de luminiscencia, una medida de la replicación del VIH-1.

Ejemplo B

Prueba B: Ensayo de citotoxicidad

La citotoxicidad del compuesto y los correspondientes valores de la CC_{50} se determinaron usando el mismo protocolo que se describe en el ensayo antiviral (Prueba A), excepto que se usaron células no infectadas. El compuesto de la presente divulgación demuestra actividad antiviral (Prueba A) como se representa en la tabla a continuación en comparación con el Compuesto A y el Compuesto B.

Compuesto	CE ₅₀ (nM)	CC ₅₀ (nM)
Compuesto 24	0,185	30068
Compuesto 38	0,399	55218
Compuesto A	1,715	21839
Compuesto B	2,991	14491

Ejemplo C

5 **Prueba C. Análisis farmacocinético después de la administración intravenosa a ratas Sprague-Dawley y perros beagle y monos cinomolgos**

Artículo de prueba y formulación

10 La administración IV de los compuestos 24 y 38 se formuló en etanol al 5 %, PG al 20 %, PEG 300 al 45 %, agua con pH 2 al 30 % (HCl 0,01 N) a 0,5 mg/ml. Las dosis de infusión intravenosa del Compuesto A y el Compuesto B se formularon en una solución estéril de etanol al 5 %, PEG 400 al 45 % y agua al 50 % (pH 2,0) a 0,5 mg/ml. Todas las formulaciones IV estaban en solución.

15 **Animales utilizados**

Cada grupo de dosificación IV de ratas consistió en 3 ratas SD macho. A la hora de la dosificación, los animales generalmente pesaban entre 0,317 y 0,355 kg. Se mantuvo a los animales en ayunas durante la noche antes de la administración de la dosis y hasta 4 horas después de la dosificación. Cada grupo de dosificación IV de perros consistió en 3 perros beagle macho no expuestos previamente. En el momento de la dosificación, los animales pesaban ~ 10-12 kg. Se mantuvo a los animales en ayunas durante la noche antes de la administración de la dosis y hasta 2 horas después de la dosificación.

25 Cada grupo de dosificación IV de monos cinomolgos (cyno) consistió en 3 monos cyno no expuestos previamente. En el momento de la dosificación, los animales pesaban ~3,2-4 kg. Se mantuvo a los animales en ayunas durante la noche antes de la administración de la dosis y hasta 2 horas después de la dosificación.

Posología

30 Para el grupo de infusión IV, el compuesto de prueba se administró por infusión intravenosa durante 30 minutos. La velocidad de infusión se ajustó según el peso corporal de cada animal para administrar una dosis de 1 mg/kg a 2 ml/kg.

Obtención de la muestra

35 Se tomaron muestras de sangre venosa en serie (aproximadamente 0,4 ml cada una para ratas y 1,0 ml para perros) en puntos de tiempo específicos después de la dosificación de cada animal. Las muestras de sangre se recogieron en tubos Vacutainer™ (Becton-Discinson Corp, Nueva Jersey, EE.UU) que contenían EDTA como anticoagulante y se colocaron inmediatamente en hielo húmedo hasta la centrifugación para obtener el plasma. La centrifugación comenzó 1 hora después de la recolección. Todas las muestras se colocaron en tubos de 96 pocillos y se mantuvieron en hielo seco antes del almacenamiento a aproximadamente -70 °C.

Determinación de las concentraciones del Compuesto de Fórmula (I) en plasma

45 Se usó un procedimiento LC/MS/MS para medir la concentración de compuestos de prueba en plasma.

Cálculos

50 El análisis farmacocinético no compartimental se realizó en los datos de concentración plasmática-tiempo. Un resumen de los parámetros farmacocinéticos se muestra en las tablas siguientes.

55

Compuesto	CL de rata (l/h/kg)	V _{ss} de rata (l/kg)	t _{1/2} de rata (h)	CL de perro (l/h/kg)	V _{ss} de perro (l/kg)	t _{1/2} de perro (h)	CL de cyno (l/h/kg)	V _{ss} de cyno (l/kg)	t _{1/2} de cyno (h)
Compuesto 24	0,05	1,8	28	0,07	1,6	22	0,24	2,7	12
Compuesto 38	0,08	1,8	19	0,33	1,77	7	0,21	2,1	9,5
Compuesto A	0,50	1,0	2	0,25	0,8	4	0,45	1,18	2,3
Compuesto B	0,43	1,4	3	0,28	1,3	6	0,42	1,59	3,4

CL: aclaramiento observado; V_{ss}: volumen de distribución en estado estacionario; t_{1/2}: semivida terminal

Compuesto	C _{max} de rata	AUC _{inf} de (μM·h)	C _{max} de perro	AUC _{inf} de (μM·h)	C _{max} de cyno	AUC _{inf} de (μM·h)
Compuesto 24	1,8	19	2,2	14,8	1,3	4,5
Compuesto 38	2,4	13	1,6	3,3	1,3	4,9
Compuesto A	1,4	2,7	2,1	5	1,8	2,6
Compuesto B	1,1	2,7	1,4	4,3	1,4	2,9

AUC_{inf}: Área bajo la curva de t = 0 a infinito; C_{max}: Concentración plasmática máxima.

Ejemplo D

5

Prueba D. Estabilidad metabólica en hepatocitos de hígado humano cultivados

Los compuestos de prueba radiomarcados, en los que se introdujo tritio en la estructura en lugar de uno o más hidrógenos, se prepararon de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica.

10

Los compuestos radiomarcados se incubaron en hepatocitos criopreservados agrupados a una concentración de sustrato de 0,25 μM y una concentración de radiactividad de 10 uCi/ml. La concentración final de hepatocitos fue de 1 millón de células/ml. La mezcla de reacción hepatocito/compuesto se disolvió en tampón InVitroGRO™ KHB (nº de catálogo Z99074, Bioreclamation/VT, Inc., Baltimore, MD) a pH 7,4. Las incubaciones se realizaron por duplicado.

15

Un control libre de células y un control positivo se incluyeron en las incubaciones. Las incubaciones se llevaron a cabo con agitación suave en una incubadora a 37 °C bajo una atmósfera húmeda de 95 % de aire/5 % de CO₂ (v/v). Se extrajeron alícuotas (100 ml) después de 0, 1, 3 y 6 horas y se añadieron a 200 ml de solución de inactivación que comprendía 0,1 % (v/v) de TFA en 5 % de agua/95 % de acetonitrilo (v/v). Las muestras se colocaron en un agitador durante 10 minutos, seguido de centrifugación a 3000 g durante 30 minutos. Las muestras del sobrenadante se analizaron en un Dionex HPLC/PerkinElmer Flow Scintillation Analyzer como se describe a continuación.

20

Cromatografía de líquidos-Radiocromatografía

25

La cuantificación se realizó mediante la comparación de metabolitos radiomarcados y los picos principales medidos en un analizador de centelleo de flujo Radiomatic 625TR acoplado a un sistema de cromatografía Dionex/Chromeleon. La columna era un Phenomenex Synergi fusion RP (150 x 4,6 mm, 4 mm) mantenida a 32 grados centígrados. La fase móvil A consistió en 0,1 % (v/v) de TFA en 99 % de agua/1 % de acetonitrilo (v/v). La fase móvil B consistió en 0,1 % (v/v) de TFA en 5 % de agua/95 % de acetonitrilo (v/v). El caudal fue 1 ml/min y el volumen de inyección de la muestra fue 100 μl. El gradiente fue el siguiente: la fase móvil B se incrementó linealmente del 75 % durante 47 minutos, se mantuvo al 75 % durante 3 minutos, se volvió a cambiar al 2 %, se mantuvo al 2 % durante 10 minutos.

30

La estabilidad metabólica se determinó midiendo el cambio en la abundancia relativa de metabolitos y progenitores a lo largo del tiempo y calculando a partir de él la tasa de desaparición del compuesto original. Los datos de estabilidad se utilizaron para calcular los valores predichos de aclaramiento hepático humano de acuerdo con los procedimientos conocidos en la técnica. Los valores predichos de aclaramiento hepático humano se muestran en la tabla a continuación.

35

	Aclaramiento hepático humano previsto (l/h/kg)
Compuesto 24	0,01
Compuesto 38	0,02
Compuesto A	0,09
Compuesto B	0,04

Lo siguiente se puede deducir de los datos comparativos anteriores:

- 5 El compuesto 24 es más potente en un ensayo antiviral del VIH en relación con los compuestos A y B (aproximadamente 9 y aproximadamente 16 veces más potente, respectivamente). El compuesto 24 tiene una semivida terminal *in vivo* en ratas en relación con los compuestos A y B (aproximadamente 14 y aproximadamente 9 veces más, respectivamente). El compuesto 24 tiene un aclaramiento *in vivo* menor en ratas en relación con los compuestos A y B (aproximadamente 10 y aproximadamente 8,6 veces menor, respectivamente). El compuesto 24
- 10 tiene una semivida terminal *in vivo* más larga en perros en relación con los compuestos A y B (aproximadamente 5 y aproximadamente 4 veces más, respectivamente). El compuesto 24 tiene un aclaramiento *in vivo* menor en perros en relación con los compuestos A y B (aproximadamente 3 y aproximadamente 4 veces menor, respectivamente). El compuesto 24 es más estable en los hepatocitos humanos con un aclaramiento hepático previsto más bajo en relación con los compuestos A y B (aproximadamente 9 y aproximadamente 4 veces más estable, respectivamente).
- 15 Los datos anteriores demuestran que el compuesto 24 tiene una potencia antiviral mejorada y un perfil farmacocinético mejorado (que se demuestra por una semivida más larga en ratas y perros y un aclaramiento humano previsto más bajo) en comparación con los compuestos A y B.
- 20 Además, el compuesto 38 es más potente en un ensayo antiviral del VIH en relación con los compuestos A y B (aproximadamente 4 y aproximadamente 8 veces más potente, respectivamente). El compuesto 38 tiene una semivida terminal *in vivo* en ratas en relación con los compuestos A y B (aproximadamente 9,5 y aproximadamente 6,3 veces más, respectivamente). El compuesto 38 tiene un aclaramiento *in vivo* menor en ratas en relación con los compuestos A y B (aproximadamente 6,3 y aproximadamente 5,4 veces menor, respectivamente). El compuesto 38
- 25 tiene un aclaramiento *in vivo* y una semivida terminal en perros similares en comparación con los compuestos A y B. El compuesto 38 es más estable en hepatocitos humanos con un aclaramiento hepático previsto más bajo en relación con los compuestos A y B (aproximadamente 4,5 y aproximadamente 2 veces más estable, respectivamente).
- 30 Los datos anteriores demuestran que el compuesto 38 tiene una potencia antiviral mejorada y un perfil farmacocinético mejorado (que se demuestra por una semivida más larga en ratas y perros y un aclaramiento humano previsto más bajo) en comparación con los compuestos A y B.
- 35 Las respuestas farmacológicas específicas observadas pueden variar según y dependiendo del compuesto activo particular seleccionado o si hay vehículos farmacéuticos presentes, así como el tipo de formulación y modo de administración empleados, y dichas variaciones o diferencias esperadas en los resultados se contemplan en de acuerdo con la práctica de la presente divulgación.
- 40 Los ejemplos desvelados en el presente documento describen la síntesis de los compuestos desvelados en el presente documento, así como productos intermedios utilizados para preparar los compuestos. Debe entenderse que las etapas individuales descritas en el presente documento pueden combinarse. También debe entenderse que los lotes separados de un compuesto pueden combinarse y luego llevarse a cabo en la siguiente etapa de síntesis.

Ejemplo de formulación

- 45 El compuesto 38 (aproximadamente 30 mg/kg) se formuló como una suspensión acuosa en 2 % de poloxámero 338 en solución salina (aproximadamente 150 mg/ml). Esta formulación se administró después como una inyección subcutánea (SC) única a ratas y se determinó el perfil farmacocinético (PK). Como se puede ver en la Figura 3, el Compuesto 38 mantiene las concentraciones plasmáticas muy por encima de la paCE95 durante > 10 semanas a
- 50 partir de una sola inyección SC. Estos datos demuestran que el Compuesto 38 muestra farmacocinética de liberación prolongada.

- 55 Se preparó una suspensión de un compuesto de Fórmula Ib en 2 % de poloxámero 188 en solución salina (200 mg/ml). La suspensión se administró a perros por vía subcutánea a una dosis de 6 mg/kg y se determinó el perfil farmacocinético (PK). La figura 4 muestra un gráfico de la concentración plasmática del compuesto de Fórmula Ib en función del tiempo. Como muestran los datos en la figura 4, el compuesto de Fórmula Ib tiene concentraciones plasmáticas medibles el día 70 que demuestran la farmacocinética de liberación prolongada.

Se preparó una suspensión de un compuesto de Fórmula Ib en 2 % de poloxámero 188 en solución salina (100 mg/ml). La suspensión se administró a perros por vía subcutánea a una dosis de 6 mg/kg y se determinó el perfil farmacocinético (PK). La figura 5 muestra un gráfico de la concentración plasmática del compuesto de Fórmula Ib en función del tiempo. Como muestran los datos en la figura 5, el compuesto de Fórmula Ib tiene concentraciones plasmáticas medibles el día 70 que demuestran la farmacocinética de liberación prolongada.

Se preparó una suspensión de la sal de sodio de un compuesto de Fórmula Ib en 2 % de poloxámero 188 en solución salina (200 mg/ml). La suspensión se administró a perros por vía subcutánea a una dosis de 6 mg/kg y se determinó el perfil farmacocinético (PK). La figura 6 muestra un gráfico de la concentración plasmática del compuesto de Fórmula Ib en función del tiempo. Como la figura 6 muestra, el compuesto de Fórmula Ib tiene concentraciones plasmáticas medibles el día 70 que demuestran la farmacocinética de liberación prolongada.

Se preparó una solución de un compuesto de Fórmula Ib en NMP (100 mg/ml). La solución se administró a perros por vía subcutánea a una dosis de 6 mg/kg y se determinó el perfil farmacocinético (PK). La figura 7 muestra un gráfico de la concentración plasmática del compuesto de Fórmula Ib en función del tiempo. Como muestran los datos en la figura 7, el compuesto de Fórmula Ib tiene concentraciones plasmáticas medibles el día 70 que demuestran la farmacocinética de liberación prolongada.

Se preparó una solución de un compuesto de Fórmula Ib en NMP (200 mg/ml). La solución se administró a perros por vía subcutánea a una dosis de 6 mg/kg y se determinó el perfil farmacocinético (PK). La figura 8 muestra un gráfico de la concentración plasmática del compuesto de Fórmula Ib en función del tiempo. Como muestran los datos en la figura 8, el compuesto de Fórmula Ib tiene concentraciones plasmáticas medibles el día 70 que demuestran la farmacocinética de liberación prolongada.

Se preparó una solución de la sal de sodio de un compuesto de Fórmula Ib en NMP (200 mg/ml). La solución se administró a perros por vía subcutánea a una dosis de 6 mg/kg y se determinó el perfil farmacocinético (PK). La figura 9 muestra un gráfico de la concentración plasmática del compuesto de Fórmula Ib en función del tiempo. Como muestran los datos en la figura 9, el compuesto de Fórmula Ib tiene concentraciones plasmáticas medibles el día 70 que demuestran la farmacocinética de liberación prolongada.

Se preparó una formulación en solución de un compuesto de Fórmula Ib en etanol al 10 %, agua al 12 % y PEG 200 al 78 % (200 mg/ml). La solución se administró a perros por vía subcutánea a una dosis de 6 mg/kg y se determinó el perfil farmacocinético (PK). La figura 10 muestra un gráfico de la concentración plasmática del compuesto de Fórmula Ib en función del tiempo. Como muestran los datos en la figura 10, el compuesto de Fórmula Ib tiene concentraciones plasmáticas medibles el día 28 que demuestran la farmacocinética de liberación prolongada.

Se proporciona una formulación en solución que contiene 200 mg/ml de Fórmula Ib con 1,2 equivalentes molares de NaOH para formar la sal de sodio *in situ* en 10 % de etanol, 12 % de agua y 77 % de PEG. A los sujetos se administraron las dosis por vía oral con esta formulación a 6 mg/kg. Se preparó una solución del compuesto de fórmula Ib en etanol al 10 %, agua al 12 % y PEG 200 al 7 % (200 mg/ml) con 1,2 equivalentes molares de NaOH para formar sal de sodio *in situ*. La solución se administró a perros por vía subcutánea a una dosis de 6 mg/kg y se determinó el perfil farmacocinético (PK). La figura 11 muestra un gráfico de la concentración plasmática del compuesto de Fórmula Ib en función del tiempo. Como muestran los datos en la figura 11, el compuesto de Fórmula Ib tiene concentraciones plasmáticas medibles el día 28 que demuestran la farmacocinética de liberación prolongada.

Se preparó una formulación en solución del compuesto de Fórmula Ib en etanol al 10 %, agua al 13 % y glicofurol al 77 % (200 mg/ml) con 1,2 equivalentes molares de NaOH para formar sal de sodio *in situ*. La solución se administró a perros por vía subcutánea a una dosis de 6 mg/kg y se determinó el perfil farmacocinético (PK). La figura 12 muestra un gráfico de la concentración plasmática del compuesto de Fórmula Ib en función del tiempo. Como muestran los datos en la figura 12, el compuesto de Fórmula Ib tiene concentraciones plasmáticas medibles el día 28 que demuestran la farmacocinética de liberación prolongada.

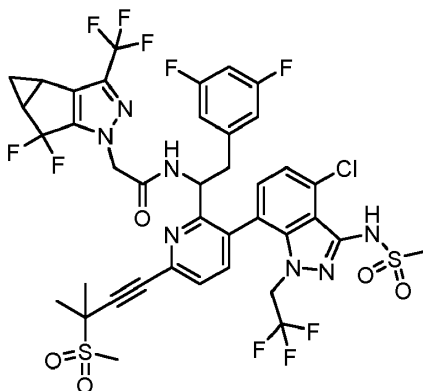
Ejemplo de formulación oral

Se preparó una formulación oral que contenía un compuesto de Fórmula Ib en 10 % de etanol, 20 % de vitamina E TPGS y 70 % de MIGLYOL 812 en cápsulas de gelatina dura. Los perros recibieron por vía oral una dosis fija de 7,5 mg del compuesto de fórmula Ib y se determinó el perfil farmacocinético (PK). La figura 13 muestra el cambio en la concentración plasmática a lo largo del tiempo para el compuesto de Fórmula Ib.

La presente divulgación proporciona referencia a diversas realizaciones y técnicas. Sin embargo, debe entenderse que se pueden hacer muchas variaciones y modificaciones sin dejar de estar dentro del alcance de la presente divulgación como se define en las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

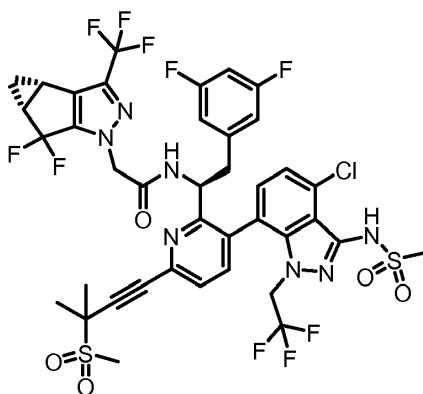
1. Un compuesto de Fórmula (Ia):



(Ia)

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

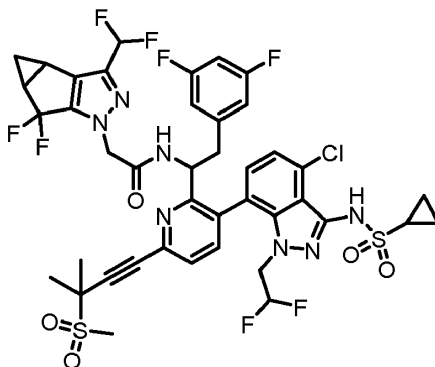
2. El compuesto de la reivindicación 1, que es un compuesto de Fórmula (Ib)



(Ib)

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

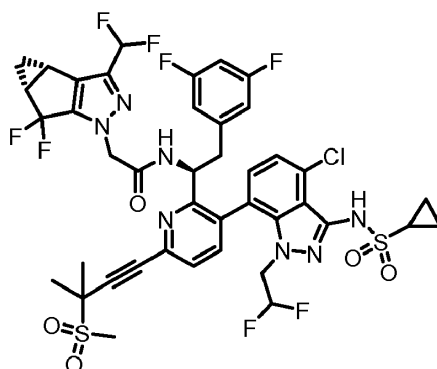
3. Un compuesto de Fórmula (IIa):



(IIa)

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

4. El compuesto de la reivindicación 3, que es un compuesto de Fórmula (IIb):



(IIb)

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 5 5. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable,

comprendiendo opcionalmente dicha composición farmacéutica además uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales, opcionalmente en la que los agentes terapéuticos adicionales se seleccionan del grupo que consiste en fármacos combinados para el VIH, otros fármacos para tratar el VIH, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleosídicos o no nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleosídicos o nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la integrasa del sitio no catalítico (o alostérico) del VIH, inhibidores de la entrada del VIH,

15 inhibidores de la maduración del VIH, agentes de inversión de la latencia, compuestos dirigidos a la cápside del VIH, inmunoterapias, inhibidores de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), anticuerpos del VIH, anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "similares a anticuerpos", inhibidores de la proteína de la matriz p17 del VIH, antagonistas de IL -13, moduladores de la peptidil-prolil cis-trans isomerasa A, inhibidores de la proteína disulfuro isomerasa, antagonistas del receptor del complemento C5a, inhibidor de la ADN metiltransferasa, moduladores del gen vif del VIH, antagonistas de la dimerización de Vif, inhibidores del factor de infectividad viral del VIH-1, inhibidores de la proteína TAT, moduladores de Nef del VIH-1, moduladores de LA tirosina quinasa Hck, inhibidores de la quinasa 3 de linaje mixto (MLK-3), inhibidores de corte y empalme de VIH-1, inhibidores de la proteína Rev, antagonistas de integrinas, inhibidores de nucleoproteínas, moduladores del factor de corte y empalme, moduladores de la proteína 1 que contiene el dominio COMM, inhibidores de la ribonucleasa H del VIH, moduladores de retrociclina, inhibidores de CDK-9, inhibidores dendríticos no integrina 1 que se acoplan a ICAM-3, inhibidores de la proteína GAG del VIH, inhibidores de la proteína POL del VIH, moduladores del factor H del complemento, inhibidores de la ubiquitina ligasa, inhibidores de la desoxicitidina quinasa, inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina, estimuladores de la proproteína convertasa PC9, inhibidores de la ARN helicasa DDX3X dependiente de ATP, inhibidores del complejo de cebado de la transcriptasa inversa, inhibidores de la enzima G6PD y NADH-oxidasa, potenciadores farmacocinéticos, terapia génica contra el VIH y vacunas contra el VIH, o cualquier combinación de los mismos;

opcionalmente en el que los agentes terapéuticos adicionales se seleccionan del grupo que consiste en compuestos inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores no nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la gp41, inhibidores de la CXCR4, inhibidores de la gp120, inhibidores de la CCR5, inhibidores de la polimerización de la cápside, potenciadores farmacocinéticos y otros fármacos para tratar el VIH, o cualquier combinación de los mismos.

- 40 6. La composición farmacéutica de la reivindicación 5, en la que

i) la composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2 y en la que los agentes terapéuticos adicionales se seleccionan del grupo que consiste en GS-9131, GS-9148, sulfato de abacavir, tenofovir, tenofovir disoproxilo, tenofovir disoproxilo fumarato, tenofovir disoproxilo hemifumarato, tenofovir alafenamida, tenofovir alafenamida hemifumarato, 4'-etnil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina y bictegravir o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, opcionalmente en la que los agentes terapéuticos adicionales se seleccionan del grupo que consiste en tenofovir alafenamida, tenofovir alafenamida fumarato y tenofovir alafenamida hemifumarato; o

50 ii) la composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 3 o la reivindicación 4 y en la que los agentes terapéuticos adicionales se seleccionan del grupo que

consiste en GS-9131, GS-9148, 4'-etnil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina, bicitegravir o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, sulfato de abacavir, tenofovir, tenofovir disoproxilo, tenofovir disoproxilo fumarato, tenofovir disoproxilo hemifumarato, tenofovir alafenamida y tenofovir alafenamida hemifumarato, opcionalmente en la que los agentes terapéuticos adicionales se seleccionan del grupo que consiste en 4'-etnil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina, bicitegravir o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, tenofovir alafenamida, tenofovir alafenamida fumarato y tenofovir alafenamida hemifumarato.

7. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.

8. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un procedimiento de tratamiento o prevención de una infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto a un sujeto que lo necesite.

9. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que dicho procedimiento comprende administrar uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales, opcionalmente en el que

i) los agentes terapéuticos adicionales se administran simultáneamente con el compuesto de fórmula (Ia), (Ib), (IIa) o (IIb) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente en el que el compuesto de fórmula (Ia), (Ib), (IIa) o (IIb) se combina con los agentes terapéuticos adicionales en una forma de dosificación unitaria para administración simultánea; o

ii) el compuesto de fórmula (Ia), (Ib), (IIa) o (IIb) se administra y los agentes terapéuticos adicionales se administran secuencialmente.

10. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el compuesto es un compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2 y en el que los agentes terapéuticos adicionales se seleccionan del grupo que consiste en fármacos combinados para el VIH, otros fármacos para tratar el VIH, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos o no nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleosídicos o nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la integrasa del sitio no catalítico (o alostérico) del VIH, inhibidores de la entrada del VIH, inhibidores de la maduración del VIH, agentes de inversión de latencia, compuestos dirigidos a la cápside del VIH, inmunoterapias, inhibidores de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), anticuerpos contra el VIH, anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "similares a los anticuerpos", inhibidores de la proteína de la matriz p17 del VIH, antagonistas de IL-13, moduladores de la peptidil-prolil cis-trans isomerasa A, inhibidores de la proteína disulfuro isomerasa, antagonistas del receptor del complemento C5a, inhibidor de la ADN metiltransferasa, moduladores del gen vif del VIH, antagonistas de la dimerización de Vif, inhibidores del factor de infectividad viral del VIH-1, inhibidores de la proteína TAT, moduladores de Nef del VIH-1, moduladores de la tirosina quinasa Hck, inhibidores de la quinasa 3 de linaje mixto (MLK-3), inhibidores del corte y empalme del VIH-1, inhibidores de la proteína Rev, antagonistas de integrinas, inhibidores de la nucleoproteína, moduladores del factor de corte y empalme, moduladores de la proteína 1 que contienen el dominio COMM, inhibidores de la ribonucleasa H del VIH, moduladores de la retrociclina, inhibidores de la CDK-9, inhibidores dendríticos no integrina 1 de acoplamiento a ICAM-3, inhibidores de la proteína GAG del VIH, inhibidores de la proteína POL del VIH, moduladores del factor H del complemento, inhibidores de la ubiquitina ligasa, inhibidores de la desoxicitidina quinasa, inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina, estimuladores de proproteína convertasa PC9, inhibidores de la ARP helicasa DDX3X dependiente de ATP, inhibidores del complejo de cebado de la transcriptasa inversa, inhibidores de la G6PD y NADH-oxidasas, potenciadores farmacocinéticos, terapia génica contra el VIH y vacunas contra el VIH, o cualquier combinación de los mismos, opcionalmente en el que los agentes terapéuticos adicionales se seleccionan del grupo que consiste en inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores no nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de gp41, Inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, inhibidores de CCR5, inhibidores de polimerización de la cápside, potenciadores farmacocinéticos y otros fármacos para tratar el VIH, o cualquier combinación de los mismos,

opcionalmente en el que dicho compuesto se combina con

i) sulfato de abacavir, tenofovir, tenofovir disoproxilo, tenofovir disoproxilo fumarato, tenofovir disoproxilo hemifumarato, tenofovir alafenamida o tenofovir alafenamida hemifumarato; o

ii) 4'-etnil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina, bicitegravir o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o

iii) tenofovir alafenamida, tenofovir alafenamida fumarato o tenofovir alafenamida hemifumarato; o

iv) tenofovir disoproxilo, tenofovir disoproxilo hemifumarato o tenofovir disoproxilo fumarato; o

v) un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en sulfato de abacavir, tenofovir, tenofovir disoproxilo, tenofovir disoproxilo fumarato, tenofovir alafenamida y tenofovir alafenamida hemifumarato, y un segundo agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en emtricitabina y lamivudina; o

5 vi) un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida y tenofovir alafenamida hemifumarato, y un segundo agente terapéutico adicional, en el que el segundo agente terapéutico adicional es emtricitabina; o

10 viii) un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en tenofovir disoproxilo fumarato, tenofovir disoproxilo y tenofovir disoproxilo hemifumarato, y un segundo agente terapéutico adicional, en el que el segundo agente terapéutico adicional es emtricitabina.

11. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el compuesto es un compuesto de la reivindicación 3 o la reivindicación 4 y en el que los agentes terapéuticos adicionales se seleccionan del grupo que
15 consiste en fármacos combinados para el VIH, otros fármacos para tratar el VIH, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleosídicos o no nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleosídicos o nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de la integrasa del sitio no catalítico (o alostérico) del VIH, inhibidores de la entrada del VIH, inhibidores de la maduración del VIH, agentes de inversión de latencia, compuestos dirigidos a la cápside del VIH, inmunoterapias, inhibidores de la
20 fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), anticuerpos contra el VIH, anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "similares a los anticuerpos", inhibidores de la proteína de la matriz p17 del VIH, antagonistas de IL-13, moduladores de la peptidil-prolil cis-trans isomerasa A, inhibidores de la proteína disulfuro isomerasa, antagonistas del receptor del complemento C5a, inhibidor de la ADN metiltransferasa, moduladores del gen vif del VIH, antagonistas de la dimerización de Vif, inhibidores del factor de infectividad viral del VIH-1, inhibidores de la proteína TAT, moduladores
25 de Nef del VIH-1, moduladores de la tirosina quinasa Hck, inhibidores de la quinasa 3 de linaje mixto (MLK-3), inhibidores del corte y empalme del VIH-1, inhibidores de la proteína Rev, antagonistas de integrinas, inhibidores de la nucleoproteína, moduladores del factor de corte y empalme, moduladores de la proteína 1 que contienen el dominio COMM, inhibidores de la ribonucleasa H del VIH, moduladores de la retrociclina, inhibidores de la CDK-9, inhibidores dendríticos no integrina 1 de acoplamiento a ICAM-3, inhibidores de la proteína GAG del VIH, inhibidores
30 de la proteína POL del VIH, moduladores del factor H del complemento, inhibidores de la ubiquitina ligasa, inhibidores de la desoxicitidina quinasa, inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina, estimuladores de proproteína convertasa PC9, inhibidores de la ARP helicasa DDX3X dependiente de ATP, inhibidores del complejo de cebado de la transcriptasa inversa, inhibidores de la G6PD y NADH-oxidasa, potenciadores farmacocinéticos, terapia génica contra el VIH y vacunas contra el VIH, o cualquier combinación de los mismos,

35 opcionalmente en el que los agentes terapéuticos adicionales se seleccionan del grupo que consiste en inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores no nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores nucleotídicos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de gp41, inhibidores
40 de CXCR4, inhibidores de gp120, inhibidores de CCR5, inhibidores de polimerización de la cápside, potenciadores farmacocinéticos y otros fármacos para tratar el VIH, o cualquier combinación de los mismos,

opcionalmente en el que dicho compuesto se combina con

45 vi) 4'-etil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina, bictegravir o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, sulfato de abacavir, tenofovir, tenofovir disoproxilo, tenofovir disoproxilo fumarato, tenofovir disoproxilo hemifumarato, tenofovir alafenamida o tenofovir alafenamida hemifumarato; o

50 ii) 4'-etil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina, bictegravir o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, tenofovir alafenamida, tenofovir alafenamida fumarato o tenofovir alafenamida hemifumarato; o

iii) 4'-etil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina, bictegravir o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, tenofovir disoproxilo, tenofovir disoproxilo hemifumarato o tenofovir disoproxilo fumarato; o

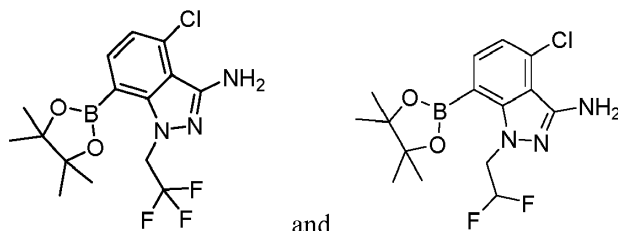
55 v) un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en 4'-etil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina, sulfato de abacavir, tenofovir, tenofovir disoproxilo, tenofovir disoproxilo fumarato, tenofovir alafenamida y tenofovir alafenamida hemifumarato, y un segundo agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en emtricitabina y lamivudina; o

60 vi) un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en 4'-etil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina, tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida y tenofovir alafenamida hemifumarato, y un segundo agente terapéutico adicional, en el que el segundo agente terapéutico adicional es emtricitabina; o

65 vi) un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en 4'-etil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina, tenofovir disoproxilo fumarato, tenofovir disoproxilo y tenofovir disoproxilo hemifumarato, y un segundo agente terapéutico adicional, en el que el segundo agente terapéutico adicional es emtricitabina.

12. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 5-6, en la que la composición es una formulación oral o una formulación parenteral, opcionalmente en la que la formulación parenteral se administra por vía subcutánea o intramuscular a un sujeto que la necesite.

13. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:



14. La formulación parenteral de la reivindicación 12, en la que la formulación comprende

i) solución salina y, opcionalmente, comprende además un poloxámero, opcionalmente en el que dicho poloxámero es el poloxámero 338 o el poloxámero 188, opcionalmente en el que cuando dicho poloxámero es el poloxámero 188, la concentración de poloxámero 188 en solución salina es de aproximadamente 1 % a aproximadamente 10 %, opcionalmente aproximadamente 1 % a aproximadamente 3 %, opcionalmente aproximadamente 2 %; o

ii) N-metil-2-pirrolidona, opcionalmente en la que la formulación consiste esencialmente en N-metil-2-pirrolidona; o

iii) dimetilsulfóxido, opcionalmente en el que la formulación consiste esencialmente en dimetilsulfóxido; o

iv) agua y/o un alcohol, opcionalmente en el que dicho alcohol es etanol, y/o polietilenglicol, opcionalmente en el que el polietilenglicol tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 200 g/mol, y/o una base inorgánica, opcionalmente en el que dicha base inorgánica es hidróxido de sodio.

15. La formulación parenteral de las reivindicaciones 12 y 14, parte iv), en la que la formulación comprende aproximadamente 5 % a aproximadamente 20 % de etanol, aproximadamente 5 % a aproximadamente 20 % de agua y aproximadamente 60 % a aproximadamente 90 % de polietilenglicol 200; comprendiendo opcionalmente

de aproximadamente 10 % a aproximadamente 15 % de etanol, de aproximadamente 10 % a aproximadamente 15 % de agua y de aproximadamente 70 % a aproximadamente 80 % de polietilenglicol 200; comprendiendo opcionalmente

aproximadamente 10 % de etanol, aproximadamente 12 % de agua y aproximadamente 78 % de polietilenglicol 200.

16. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 12, 14 y 16, en la que el compuesto está presente como una sal de sodio.

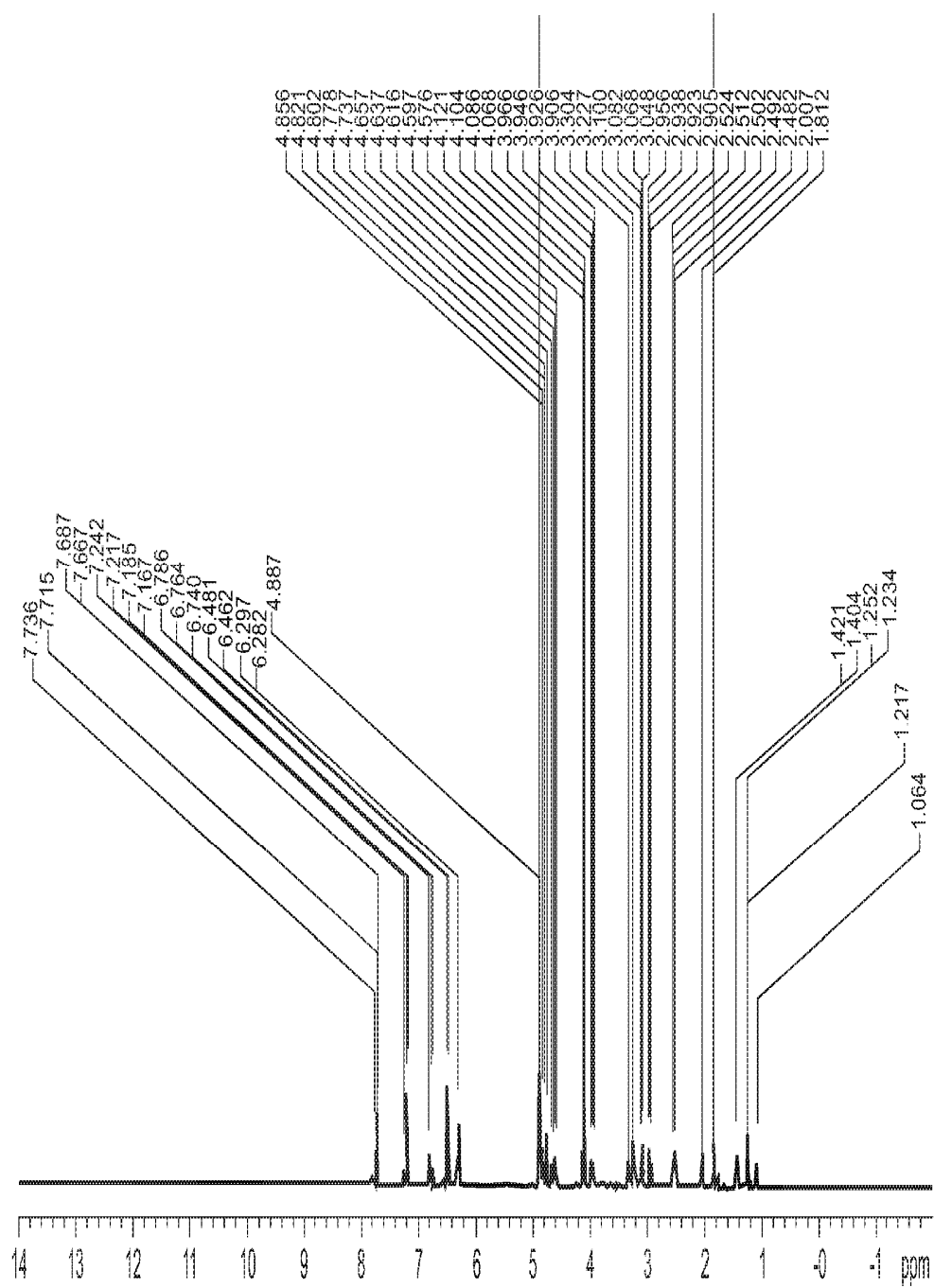


FIG. 1

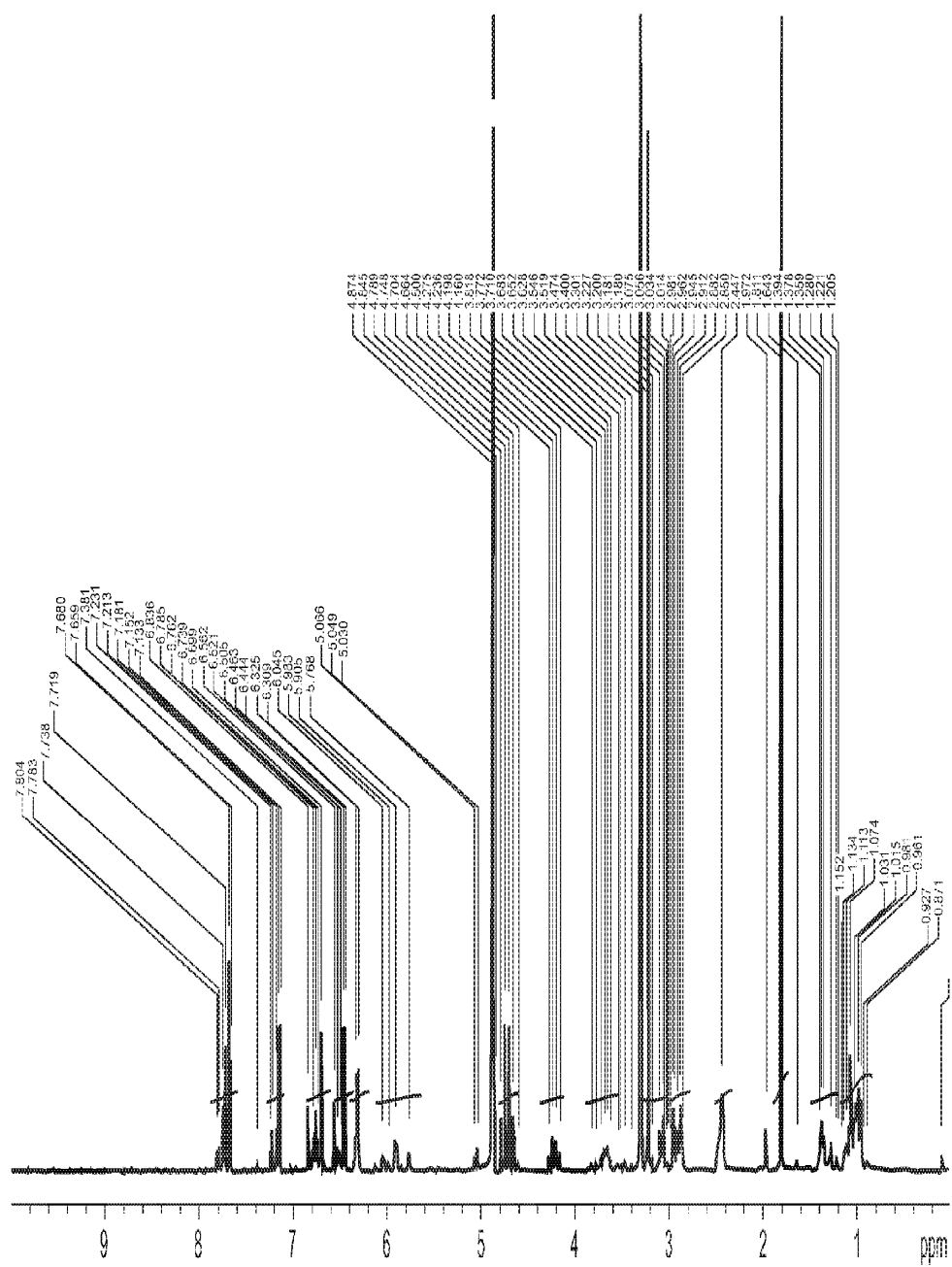
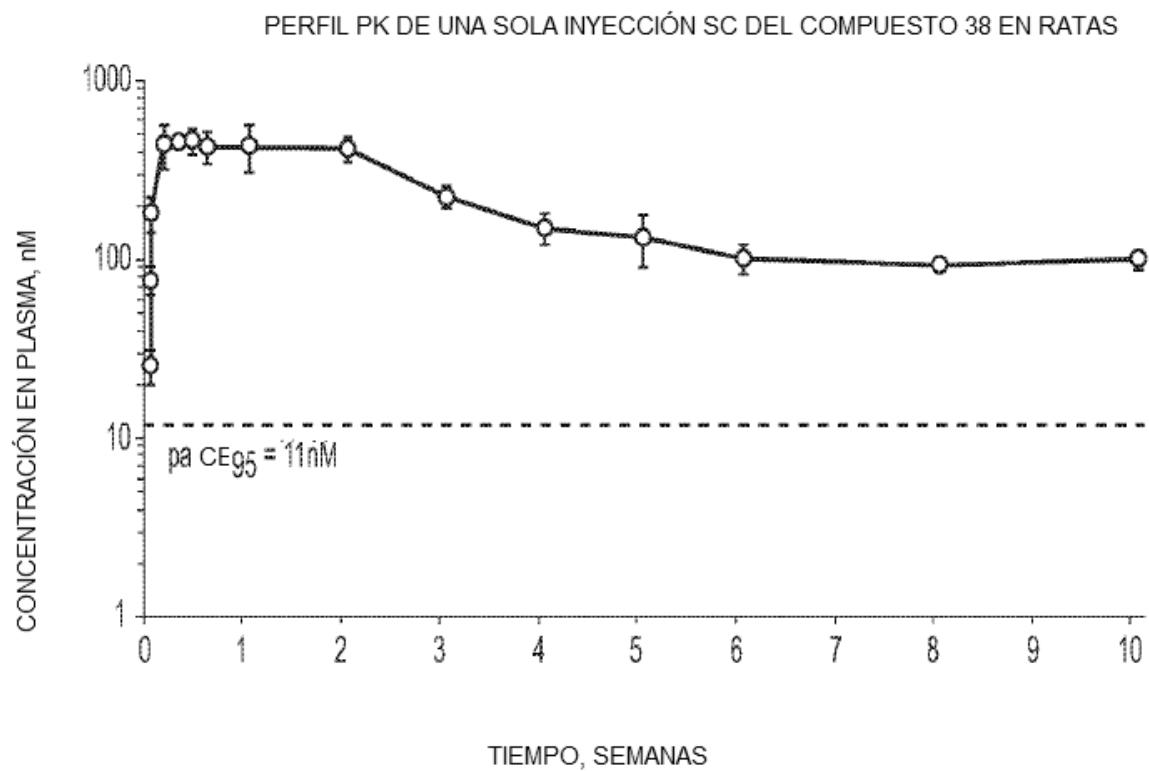


FIG. 2

**FIG. 3**

Concentración en el tiempo de 200 mg/ml de la forma de fórmula Ib sin ácido suspendida en 2 % de poloxámero 188 en formulación de solución salina tras dosificación subcutánea en perros a 6 mg/kg

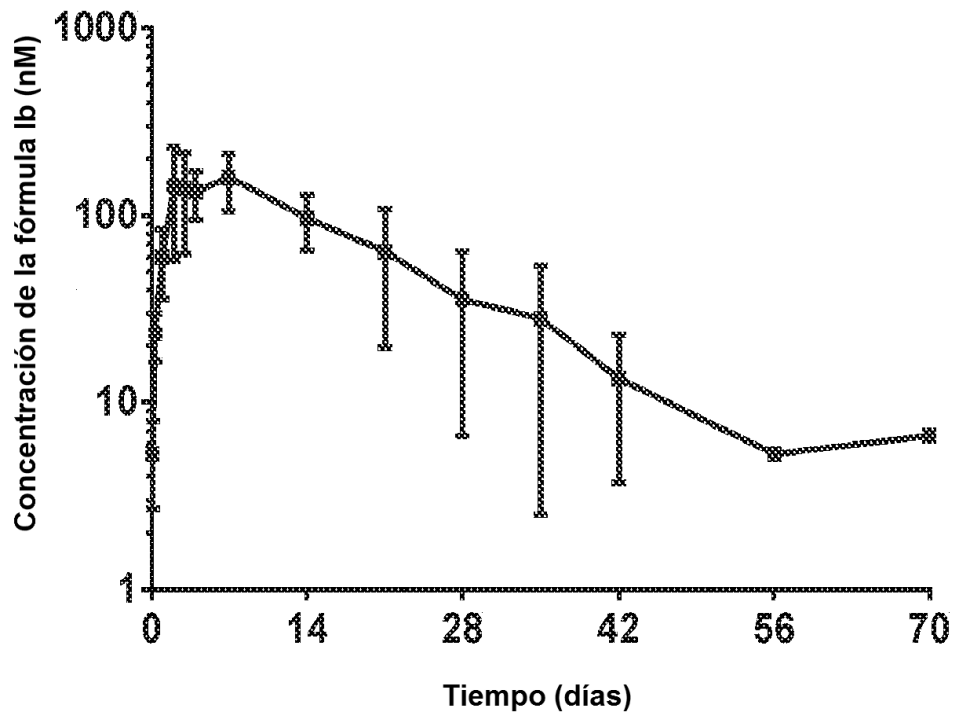


FIG. 4

Concentración en el tiempo de 100 mg/ml de la forma de fórmula lb sin ácido suspendida en 2 % de poloxámero 188 en formulación de solución salina tras dosificación subcutánea en perros a 6 mg/kg

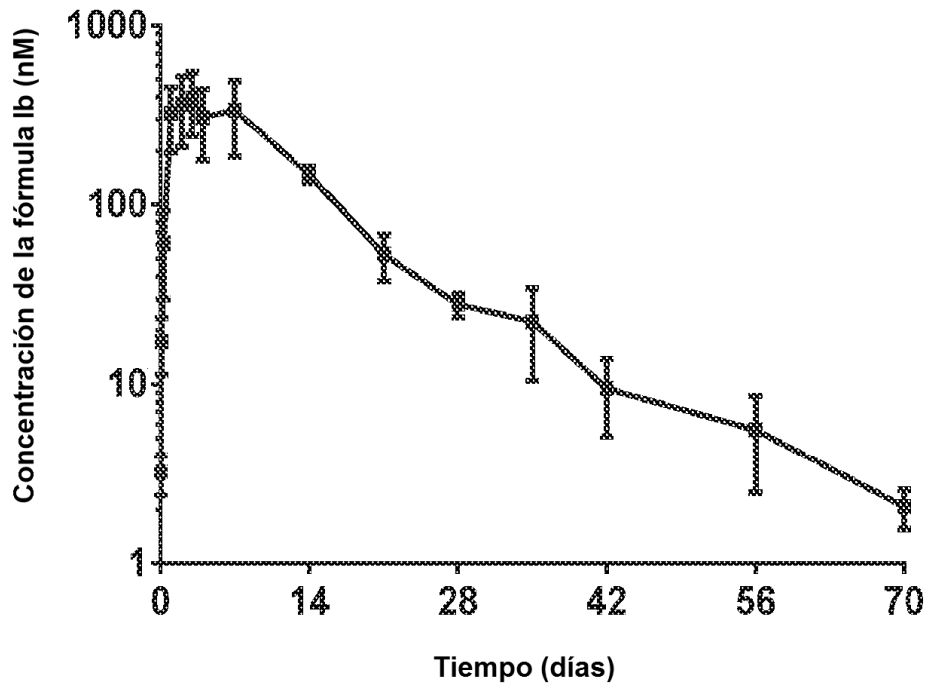


FIG. 5

Concentración en el tiempo de 200 mg/ml de la fórmula lb, forma de sal de sodio suspendida en 2 % de poloxámero 188 en formulación de solución salina, tras la dosis subcutánea en perros a 6 mg/kg

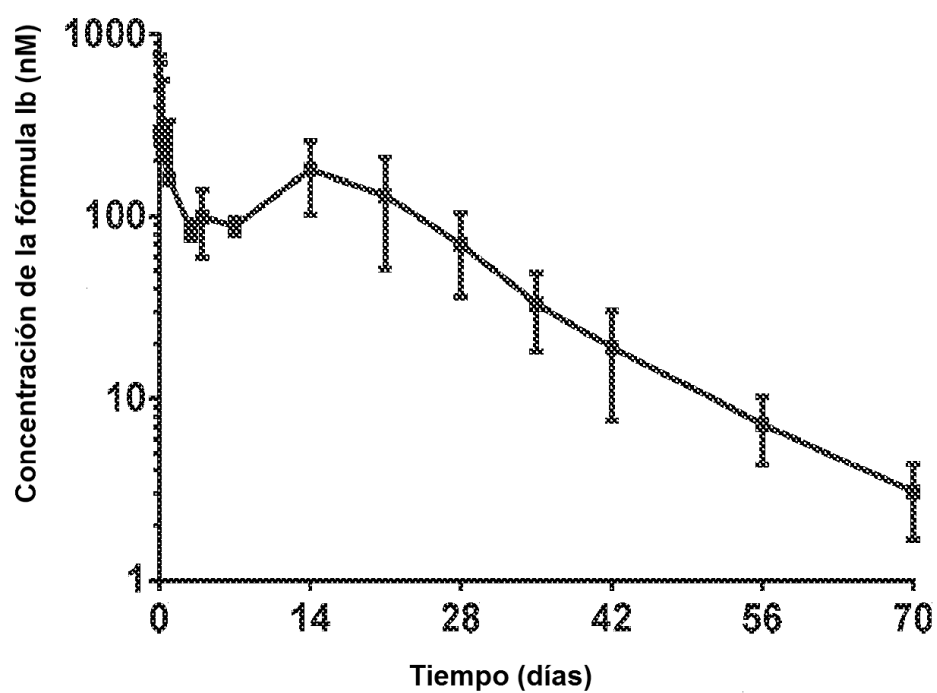


FIG. 6

Concentración en el tiempo de 100 mg/ml de fórmula lb,
forma sin ácido disuelta en NMP, tras la dosis
subcutánea en perros a 6 mg/kg

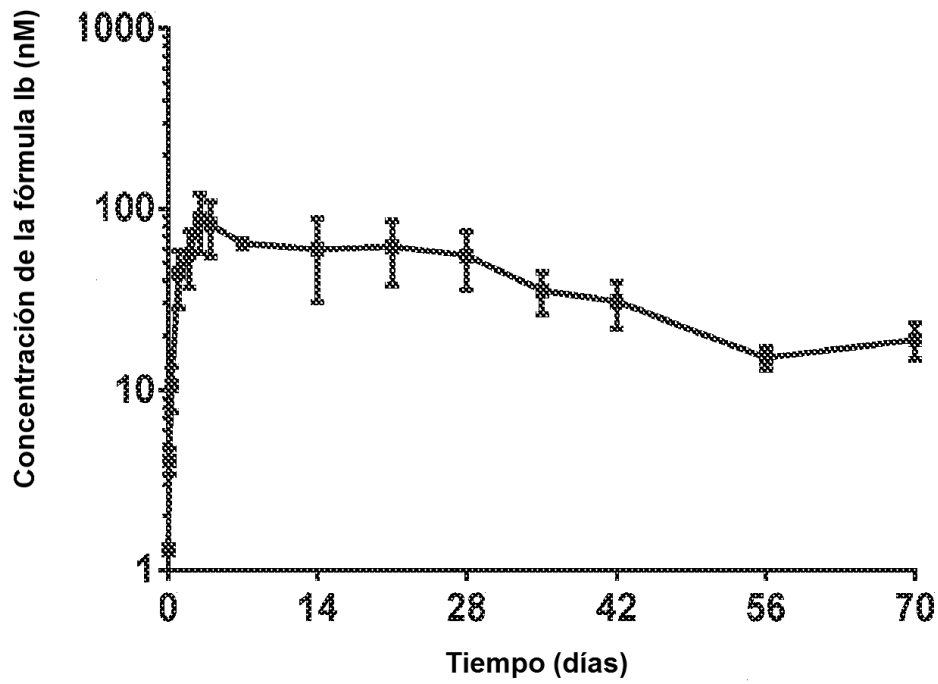


FIG. 7

Concentración en el tiempo de 200 mg/ml de fórmula lb,
forma sin ácido disuelta en NMP, tras la dosis
subcutánea en perros a 6 mg/kg

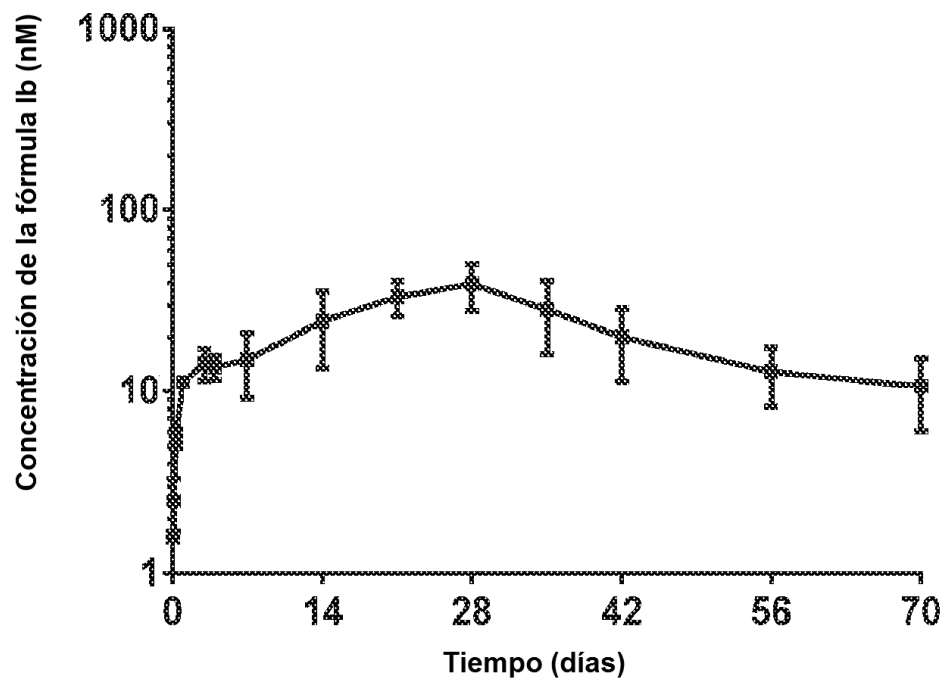


FIG. 8

Concentración en el tiempo de 200 mg/ml de fórmula lb, forma de sal de sodio disuelta en NMP, tras dosis subcutánea en perros a 6 mg/kg

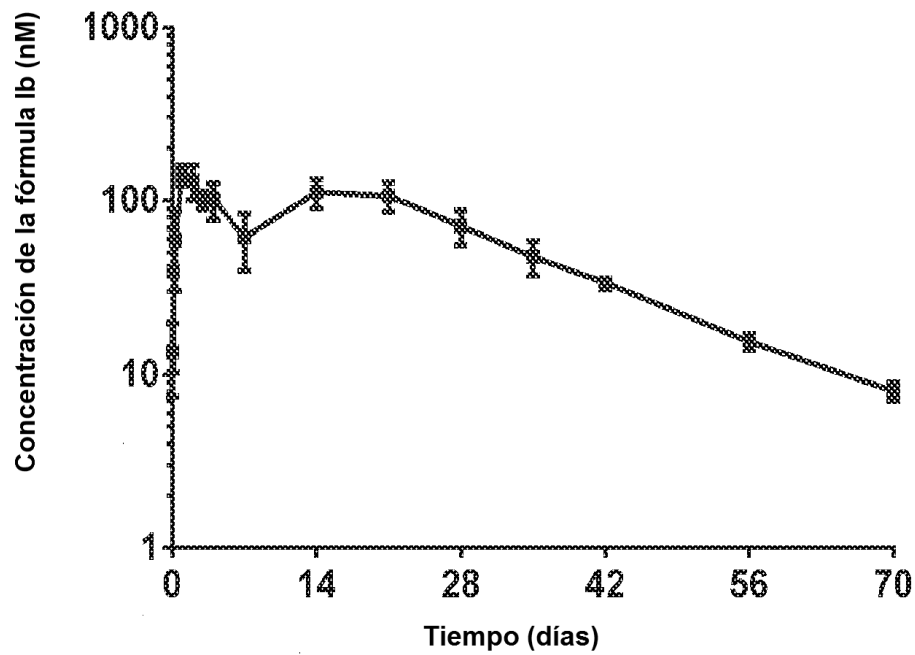


FIG. 9

Concentración en el tiempo de 200 mg/ml de forma sin ácido de la fórmula Ib disuelta en 10 % de etanol, 12 % de agua y 78 % de PEG 200, tras dosis subcutánea en perros a 6 mg/kg

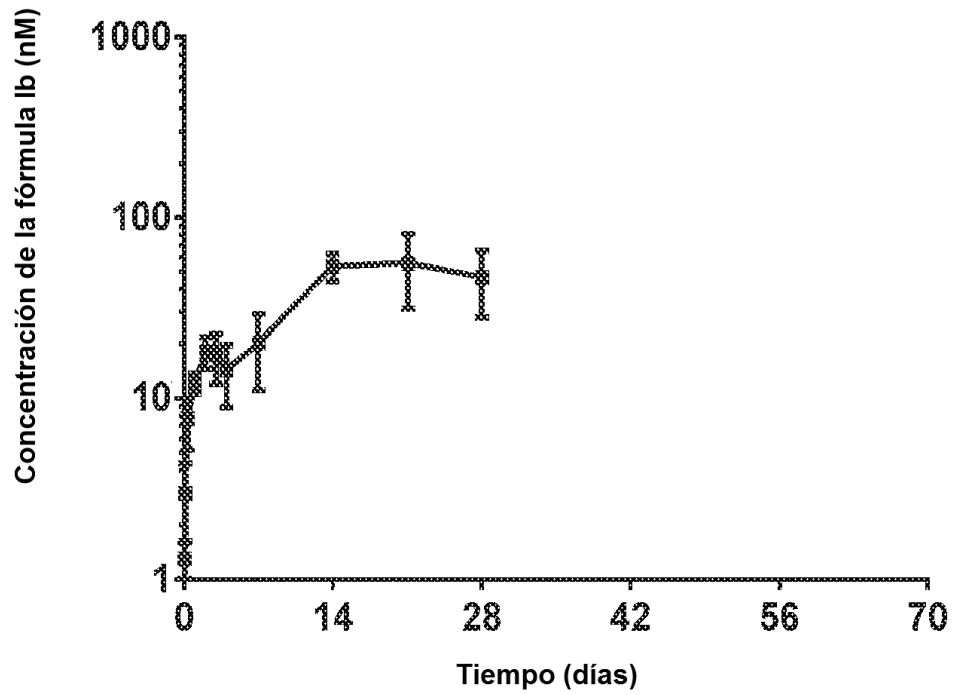


FIG. 10

Concentración en el tiempo de 200 mg/ml de fórmula lb disuelta en 10 % de etanol, 12 % de agua y 77 % de PEG200 con 1,2 eq. mol de hidróxido sódico, tras dosis subcutánea en perros a 6 mg/kg

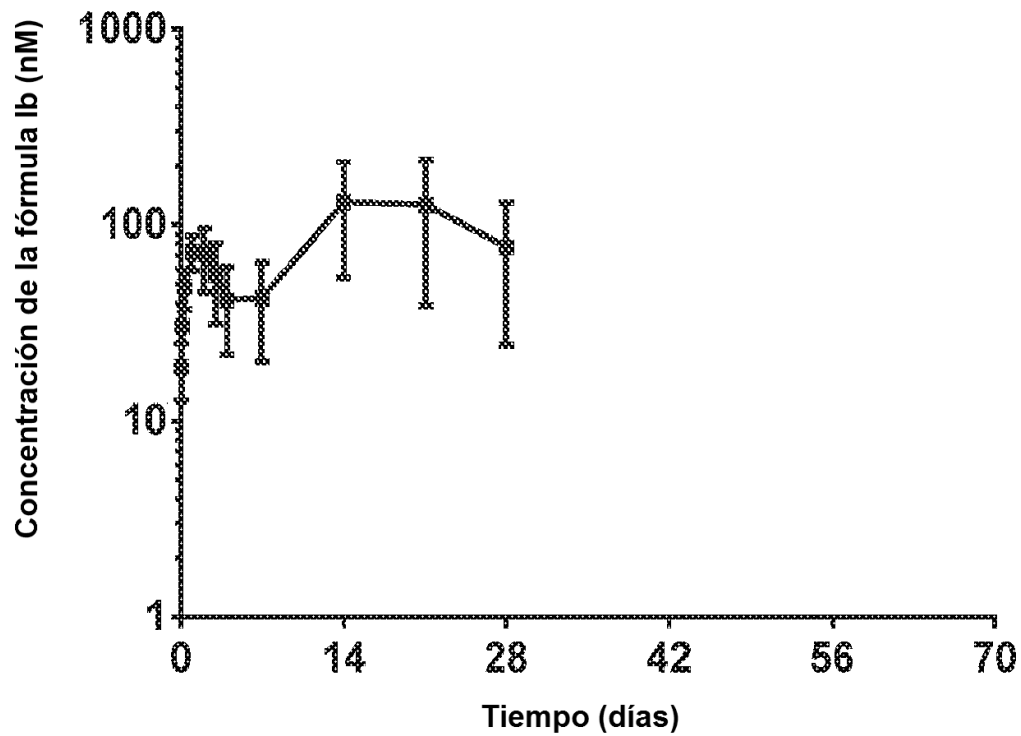


FIG. 11

Concentración en el tiempo de 200 mg/ml de fórmula lb disuelta en 10 % de etanol, 13 % de agua y 77 % de glicofurol, con 1,2 eq. mol de NaOH, tras dosis subcutánea en perros a 6 mg/kg

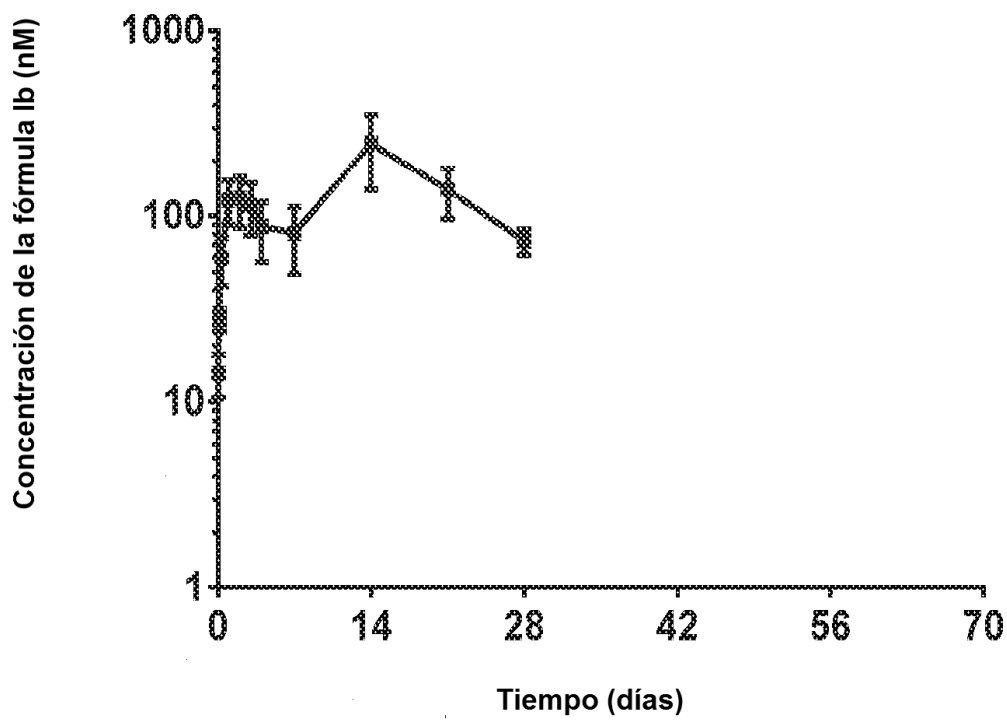


FIG. 12

Concentración en el tiempo de una dosis oral fija de 7,5 mg de forma sin ácido de fórmula lb disuelta en 10 % de etanol, 20 % de vitamina E TPGS, 70 % de Miglyol 812, tras dosis oral en perros

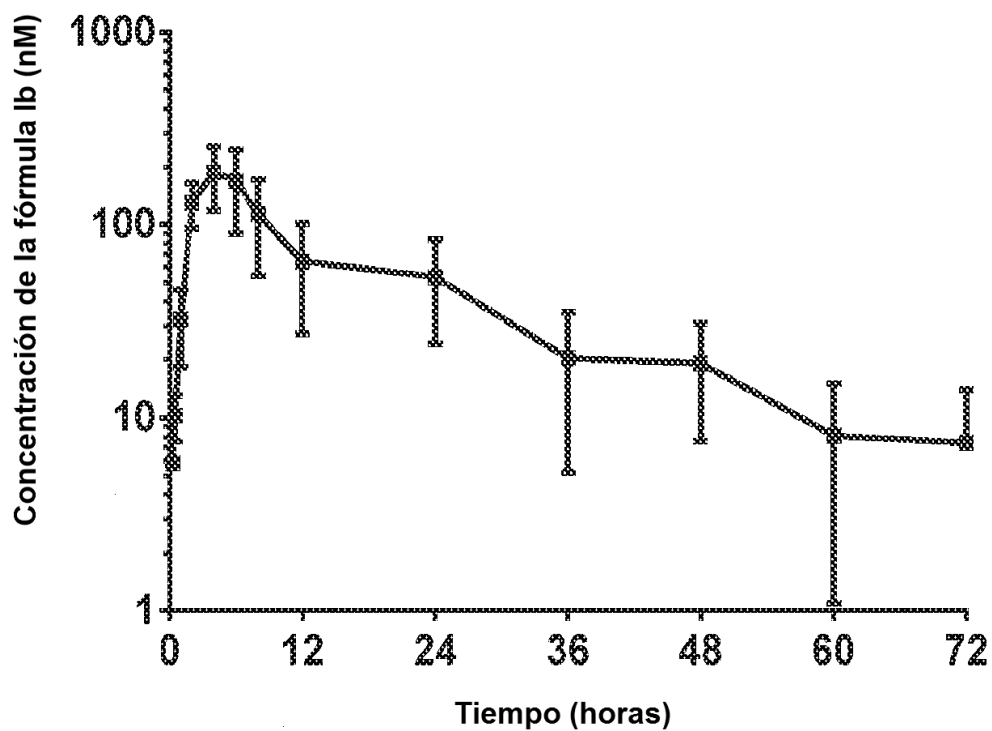


FIG. 13