(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 797 900**

(51) Int. CI.:

C07D 405/12 (2006.01)
C07D 249/10 (2006.01)
A61K 31/4196 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.09.2016 PCT/US2016/054516**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **06.04.2017 WO17059120**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.09.2016 E 16785016 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.05.2020 EP 3356355**

(54) Título: **Compuestos y combinaciones para el tratamiento del VIH**

(30) Prioridad:

30.09.2015 US 201562235302 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.12.2020

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

YU, HELEN;
CIHLAR, TOMAS;
STEPAN, GEORGE;
SLOAN, DEREK, DEAN;
MURRY, JEFFREY, PATRICK;
HU, YUNFENG, ERIC y
GRAUPE, MICHAEL

(74) Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

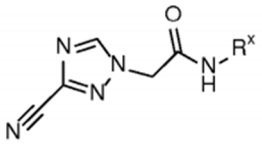
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 y combinaciones para el tratamiento del VIH

Campo de la invención

Se proporcionan compuestos de Fórmula (I):



(I)

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, útiles para tratar el VIH en un ser humano.

También se proporcionan composiciones, combinaciones, kits, usos y métodos para tratar el VIH en un ser humano usando tales compuestos o combinaciones con inhibidores de proteasoma.

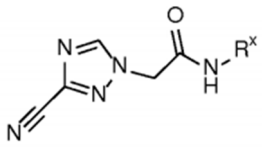
Antecedentes

En todo el mundo, más de treinta millones de personas están infectadas por el virus del VIH. Se han desarrollado numerosas drogas y terapias combinadas para el tratamiento de infecciones por VIH en humanos. Mientras que las terapias antirretrovirales combinadas (cART) y las terapias antirretrovirales altamente activas (HAART) han podido reducir las cargas virales del VIH, a menudo por debajo de 50 copias de ARN del VIH/ml de plasma, ninguna terapia ha proporcionado la eliminación de las células infectadas por el VIH que no se replican activamente VIH, comúnmente conocido como reservorio latente de VIH del paciente. Se han propuesto estrategias de "patear y matar" para la reducción y/o eliminación de yacimientos. Los compuestos con actividad "kick" tienen el potencial de revertir la latencia y aumentar la expresión de la proteína del VIH en las células infectadas, haciéndolas más susceptibles a la muerte mediada por el sistema inmune. Los compuestos con actividad de "matar" tienen el potencial de mejorar la destrucción de las células infectadas por el VIH, *p. ej.,* mejorando la función de las células efectoras inmunes. Los programas "kick" han probado varios agentes, incluidos los inhibidores de histona desacetilasa, el disulfiram, los anticuerpos PD-1 y las vacunas de VIH, como se señala en *Prospects for Treatment of Latent HIV*, Barton et al., Clin. Pharm. & Therap. Vol. 93, número 1, págs. 46-56; *Neutralizing the HIV Reservoir*, Marsden et al., Cell, 158, 28 de agosto de 2014, págs. 971-972; *HIV-1 Latency: An Update of Molecular Mechanisms and Therapeutic Strategies*, Battistini et al., Viruses 2014, 6, 1715-1758; y Quantification of HIV-1 latency reversal in resting CD4+ T cells from patients on suppressive antiretroviral therapy, Cillo et al., PNAS, 13 de mayo de 2014, vol. 111, núm. 19, págs. 7078-7083.

Sigue existiendo la necesidad de nuevos agentes y terapias capaces de ayudar en la activación de las células infectadas por el VIH latentes para mejorar la actividad de las terapias antirretrovirales y las respuestas inmunes.

Sumario de la invención

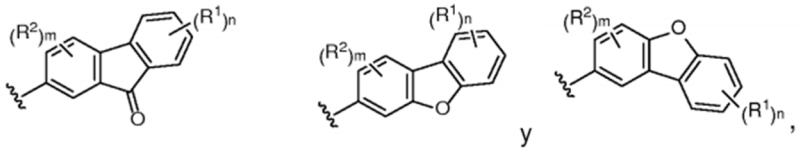
Aquí se proporcionan compuestos de Fórmula (I)



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^x se selecciona del grupo que consiste en



y

cada R^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquinilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{1-6} heteroalquilo, CN, NR^aR^b, SR^a y OR^a,

cada R^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{1-6} heteroalquilo, CN, NH_2, NR^cR^d, SR^c y OR^c,

cada R^a se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquinilo y C_{2-6} alquenilo,

cada R^b se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquinilo, y C_{2-6} alquenilo,

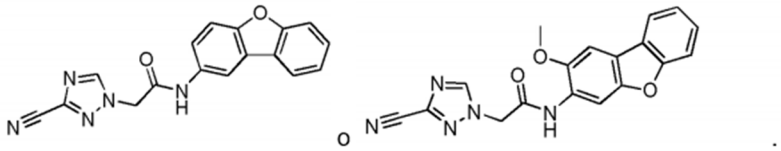
cada R^c se selecciona independientemente del grupo que consiste de C_{1-6} alquilo, y C_{1-6} haloalquilo,

cada R^d se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, C_{1-6} alquilo y C_{1-6} haloalquilo,

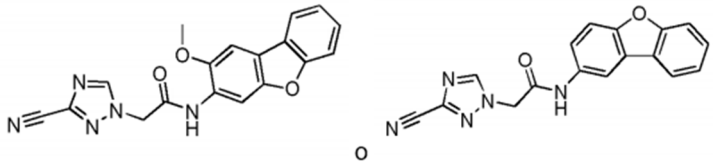
n es 0, 1, 2, 3 o 4, y

m es 0, 1, 2 o 3,

siempre que el compuesto no sea

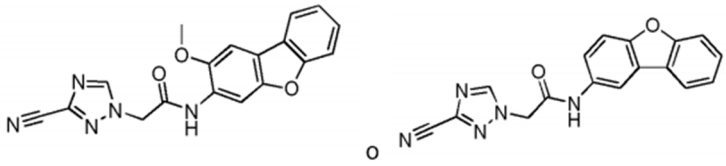


En ciertas realizaciones, se proporciona una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto de Fórmula (I) o un compuesto de Fórmula:



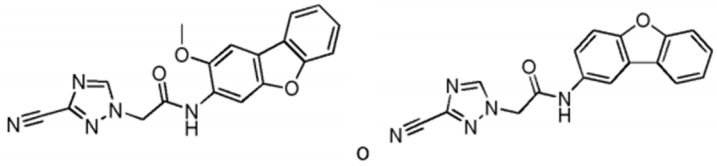
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula (I) o un compuesto de Fórmula:



para uso en el tratamiento de una infección por VIH en un ser humano, en donde dicho uso comprende la administración a un ser humano que lo necesita de una cantidad farmacéuticamente efectiva de dicho compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula (I) o un compuesto de Fórmula:



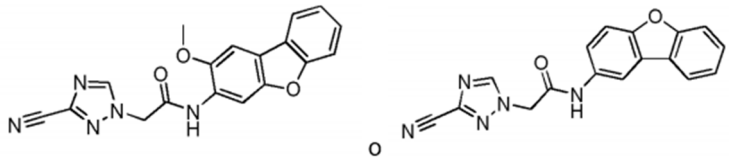
para uso en el tratamiento de una infección de VIH al inducir la expresión del gen del VIH en un humano infectado con VIH, en donde dicho uso comprende la administración al humano de una cantidad farmacéuticamente efectiva de

dicho compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula (I) o uncompuesto de Fórmula:

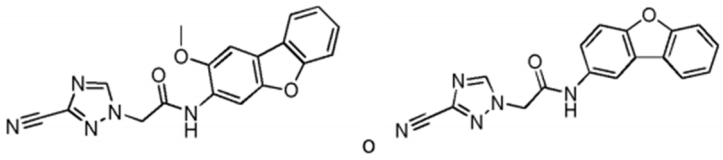
para uso en el tratamiento de una infección por VIH al reducir el reservorio de VIH latente en un humano infectado con VIH, en donde dicho uso comprende la administración a un humano de una cantidad farmacéuticamente efectiva de dicho compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas realizaciones, se proporciona una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto de Fórmula (I) o un compuesto de Fórmula:



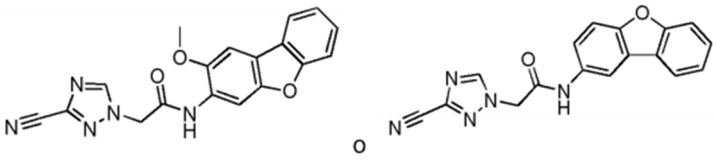
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor de proteasoma o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula (I) o un compuesto de Fórmula:



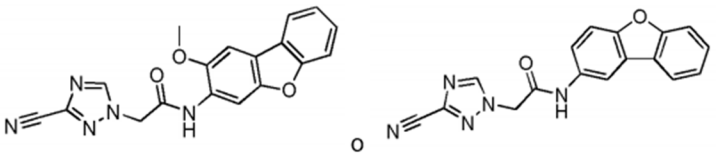
para uso en el tratamiento de una infección de HIV en un humano, en donde dicho método comprende la administración a un humano que lo necesita de una cantidad farmacéuticamente efectiva de dicho compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una cantidad farmacéuticamente efectiva de un inhibidor de proteasoma o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula (I) o un compuesto de Fórmula:



para uso en el tratamiento de una infección de VIH al inducir la expresión del gen del VIH en un humano infectado con VIH, en donde dicho uso comprende la administración al humano de una cantidad farmacéuticamente efectiva de dicho compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una cantidad farmacéuticamente efectiva de un inhibidor de proteasoma o una sal farmacéuticamente aceptable.

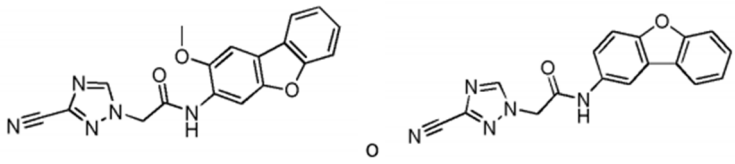
En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula (I) o un compuesto de Fórmula:



para uso en el tratamiento de una infección por VIH al reducir el reservorio de VIH latente en un humano infectado con VIH, en donde dicho uso comprende la administración a un humano de una cantidad farmacéuticamente efectiva de

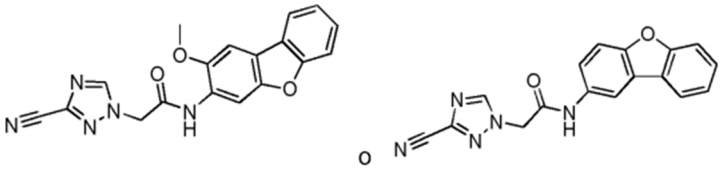
dicho compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una cantidad farmacéuticamente aceptable de un inhibidor de proteasoma o una sal farmacéuticamente aceptable.

En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula (I) o un compuesto de Fórmula:



para uso en la eliminación de una infección de VIH en un humano, en donde dicho uso comprende la administración a un humano que lo necesita de una cantidad farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una cantidad farmacéuticamente aceptable de un inhibidor de proteasoma o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

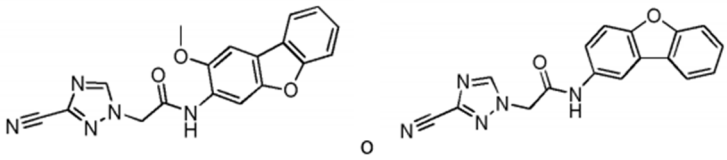
En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula (I) o un compuesto de Fórmula:



para uso en la reducción de la viremia del VIH en un humano infectado con VIH, en donde dicho uso comprende la administración al humano de una cantidad farmacéuticamente efectiva de dicho compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una cantidad farmacéuticamente efectiva de un inhibidor de proteasoma, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas realizaciones, se proporciona un kit que comprende:

(1) una composición que comprende una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I) o un compuesto de Fórmula:

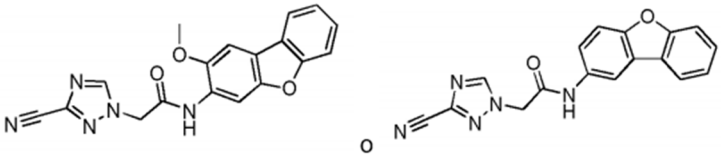


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(2) una composición que comprende una cantidad farmacéuticamente efectiva de un inhibidor de proteasoma, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; e

(3) instrucciones para su coadministración.

En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula (I) o un compuesto de Fórmula:



para uso en el tratamiento de una infección por VIH en un ser humano, en donde dicho uso comprende:

a) administrar al ser humano que lo necesita una cantidad farmacéuticamente efectiva de un régimen combinado de terapia antirretroviral; y
b) administrar al ser humano una cantidad farmacéuticamente efectiva de dicho compuesto

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y se proporciona una cantidad farmacéuticamente efectiva de un

inhibidor de proteasoma, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Definiciones

"Cantidad terapéuticamente efectiva" o "cantidad efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto que se administra que evitará una afección, o aliviará en cierta medida uno o más de los síntomas del trastorno que se está tratando. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para su uso en el presente documento incluyen composiciones en las que los ingredientes activos están contenidos en una cantidad suficiente para lograr el propósito pretendido. La determinación de una cantidad terapéuticamente efectiva está dentro de la capacidad de los expertos en la materia, especialmente a la luz de la divulgación detallada proporcionada en este documento. Como se usa en el presente documento, el tratamiento se refiere a la inhibición, reducción, eliminación o alivio de una enfermedad, así como a la prevención.

El acrónimo "VIH" se refiere al virus de inmunodeficiencia humana que causa el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, "SIDA".

El término "tratar" y sus equivalentes gramaticales, cuando se usan en el contexto del tratamiento del VIH, significa retrasar o detener la progresión de una enfermedad; o mejorar al menos un síntoma de una enfermedad, más preferiblemente mejorar más de un síntoma de una enfermedad; o reducir el reservorio de VIH latente.

Los términos "terapia antirretroviral combinada" ("cART") se refieren a combinaciones o "cócteles" de medicamentos antirretrovirales utilizados para tratar infecciones virales humanas, incluidas las infecciones por VIH. Como se usa en el presente documento, los términos "terapia antirretroviral combinada" y "cART" incluyen combinaciones y regímenes a menudo denominados terapia antirretroviral altamente activa (TARAA). Las combinaciones y regímenes de TARAA y cART incluyen comúnmente múltiples, a menudo dos o más, fármacos como inhibidores de transcriptasa de nucleósido inverso (NRTI), inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (NNRTI), inhibidores de la proteasa (PIs), inhibidores de fusión, agonistas de CCR5 y/o inhibidores de la integrasa.

Los términos "reservorio de VIH latente", "reservorio de VIH latente", "reservorio de VIH", "reservorio latente" e "infección por VIH latente" se refieren a una condición en donde los linfocitos T CD4+ en reposo u otras células están infectados con VIH pero no están infectados produciendo activamente el VIH. Las células infectadas por VIH actualmente inactivas se denominan "células infectadas de forma latente". La terapia antirretroviral (TAR) puede reducir el nivel de VIH en la sangre a un nivel indetectable, mientras que los reservorios latentes de VIH continúan sobreviviendo. Cuando una célula infectada de forma latente se reactiva, la célula comienza a producir VIH (replicación del VIH).

El término "farmacéuticamente aceptable" con respecto a una sustancia como se usa en el presente documento significa aquella sustancia que, dentro del alcance de un juicio médico sólido, es adecuada para usar en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica indebida, y similares, proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable, y efectivos para el uso previsto cuando la sustancia se usa en una composición farmacéutica.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" como se usa en el presente documento pretende significar una sal de un compuesto de acuerdo con la invención que es, dentro del alcance de un juicio médico sólido, adecuado para usar en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica y similares, proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable, generalmente soluble en agua o en aceite o dispersable, y eficaz para su uso previsto. El término incluye, sin limitación, sales farmacéuticamente aceptables de adición de ácido y sales de adición de base farmacéuticamente aceptables. Se encuentran listas de sales adecuadas en, *p. ej.,* S.M. Birge y col. J. Pharm. Sci., 1977, 66, pp. 1-19.

Los términos "cantidad efectiva", "cantidad farmacéuticamente efectiva" y "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a una cantidad que puede ser efectiva para obtener 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. La cantidad efectiva variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad y la edad, peso, etc., del sujeto a tratar. La cantidad efectiva puede incluir un rango de cantidades. Una cantidad farmacéuticamente efectiva incluye cantidades de un agente que son efectivas cuando se combinan con otros agentes.

El "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 Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos como aceptable para uso en humanos o animales domésticos.

Los términos "kit" y "kit farmacéutico" se refieren a un kit o paquete comercial que comprende, en uno o más recipientes adecuados, una o más composiciones farmacéuticas e instrucciones para su uso. Dichos kits también pueden denominarse mediante los términos "paquete" o "paquete farmacéutico".

Los términos "mL" y "ml" se refieren a mililitros.

Los términos "agente antiviral", "agente antirretroviral", "compuesto antirretroviral" se refieren a un compuesto o agente utilizado para tratar una infección por VIH en un ser humano.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en este documento tienen el mismo significado que comúnmente entiende un experto en la materia. Un guión al principio o al final de un grupo químico es una cuestión de conveniencia para indicar el punto de unión a un resto parental; los grupos químicos pueden representarse con o sin uno o más guiones sin perder su significado ordinario. Un prefijo como "C_{u-v}" o (C_u-C_v) indica que el siguiente grupo tiene de u a v átomos de carbono, donde u y v son enteros. Por ejemplo, "C_{1-6} alquilo" indica que el grupo alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

"Alquilo" es un hidrocarburo monovalente saturado lineal o ramificado. Por ejemplo, un grupo alquilo que puede tener de 1 a 10 átomos de carbono (es decir, (C1-$_{10}$) alquilo) o de 1 a 8 átomos de carbono (es decir, (C_{1-8}) alquilo) o de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, (C_{1-6} alquilo) o de 1 a 4 átomos de carbono (es decir, (C_{1-4}) alquilo). Ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a metilo (Me, -CH_3), etilo (Et, -CH_2CH_3), 1-propilo (*n*-Pr, *n*-propilo, -$CH_2CH_2CH_3$), 2-propilo (*i*-Pr, *i*-propilo, -$CH(CH_3)_2$), 1-butilo (*n*-Bu, *n*-butilo, -$CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-metilo-1-propilo (*i*-Bu, *i*-butilo, -$CH_2CH(CH_3)_2$), 2-butilo (*s*-Bu, *s*-butilo, -$CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-metilo-2-propilo (*t*-Bu, *t*-butilo, -$C(CH_3)_3$), 1-pentilo (*n*-pentilo, -$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-pentilo (-$CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 3-pentilo (-$CH(CH_2CH_3)_2$), 2 metilo-2-butilo (-$C(CH_3)_2$ CH_2CH_3), 3-metilo-2-butilo (-$CH(CH_3)$ $CH(CH_3)_2$), 3-metilo-1-butilo (-$CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 2-metilo-1-butilo (-$CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1 -hexilo (-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-hexilo (-$CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3-hexilo (-$CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$), 2-metilo-2-pentilo (-$C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$), 3 metilo-2-pentilo (-$CH(CH_3)$ $CH(CH_3)CH_2CH_3$), 4-metilo-2-pentilo (-$CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$), 3-metilo-3-pentilo (-$C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$), 2-metilo-3-pentilo (-$CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$), 2,3-dimetilo-2-butilo (-$C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$), 3,3-dimetilo-2-butilo (-$CH(CH_3)C(CH_3)_3$, y octilo (-$(CH_2)_7CH_3$).

"Alquenilo" es un radical hidrocarbonado monovalente lineal o ramificado con al menos un doble enlace carbono-carbono. Por ejemplo, un grupo alquenilo que puede tener de 2 a 8 átomos de carbono (es decir, C_{2-8} alquenilo), o 2 a 6 átomos de carbono (es decir, C_{2-6} alquenilo) o de 2 a 4 átomos de carbono (es decir, C_{2-4} alquenilo). Los ejemplos de grupos alquenilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, etileno o vinilo (-$CH=CH_2$), alilo (-$CH_2CH=CH_2$), 5-hexenilo (-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH=CH_2$), y 3-hexenilo (-$CH_2CH_2CH_=CHCH_2CH_2$).

"Alquinilo" es un radical hidrocarbonado monovalente lineal o ramificado con al menos un triple enlace carbono-carbono. Por ejemplo, un grupo alquinilo que puede tener de 2 a 8 átomos de carbono (es decir, C_{2-8} alquino) o 2 a 6 átomos de carbono (es decir, C_{2-6} alquinilo) o de 2 a 4 átomos de carbono (es decir, C_{2-4} alquinilo). Ejemplos de grupos alquinilo incluyen, pero no se limitan a, acetilenilo (-C≡CH), propargilo (-CH_2C≡CH), y -CH_2-C≡C-CH_3.

El término "halo" o "halógeno" como se usa en el presente documento se refiere a flúor (-F), cloro (-Cl), bromo (-Br) y yodo (-I).

El término "haloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un alquilo como se define en el presente documento, en donde uno o más átomos de hidrógeno del alquilo se reemplazan independientemente por un sustituyente halo, que puede ser igual o diferente. Por ejemplo, C_{1-8} haloalquilo es un C_{1-8} alquilo en donde uno o más de los átomos de hidrógeno del C_{1-8} alquilo han sido reemplazados por un sustituyente halo. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen, pero no se limitan a, fluorometilo, fluorocloprometilo, difluorometilo, difluorocloprometilo, trifluorometilo, 1,1,1-trifluoroetilo y pentafluoroetilo.

El término "heteroalquilo" como se usa en el presente documento se refiere a un alquilo como se define en el presente documento, en donde uno o más de los átomos de carbono del alquilo se reemplazan por un O, S o NR^q, en donde cada R^q es independientemente H o C_{1-6} alquilo. Por ejemplo, el C_{1-8} heteroalquilo se refiere a un heteroalquilo de uno a ocho carbonos en donde uno o más átomos de carbono se reemplazan por un heteroátomo (p. ej., O, S, NR^q, OH, SH o $N(R^q)_2$), que puede igual o diferente. Los ejemplos de heteroalquilos incluyen, pero sin limitación, metoximetilo, etoximetilo, metoxi, 2-hidroxietilo y N,N'-dimetilpropilamina. Un heteroátomo de un heteroalquilo puede estar opcionalmente oxidado o alquilado. Se puede colocar un heteroátomo en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo o en una posición en donde el grupo está unido al resto de la molécula. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, -CH_2OCH_3, -$CH_2CH_2NHCH_3$, -$CH_2CH_2N(CH_3)$-CH_3, -$CH_2SCH_2CH_3$, -$S(O)CH_3$, -$CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, -$CHCHOCH_3$, -$CH_2CHNOCH_3$, -$CHCHN(CH_3)CH_3$, -CH_2NHOCH_3 y -$CH_2OS(CH_3)_3$.

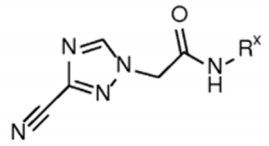
Las realizaciones descritas en el presente documento también pretenden abarcar todos los compuestos farmacéuticamente aceptables de Fórmula (I), o compuesto 1, o compuesto 2, o compuesto 3 o compuesto 4, que se marcan isotópicamente al tener uno o más átomos reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos descritos incluyen isótopos

de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, cloro y yodo, tales como ^{2}H, ^{3}H, ^{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. Estos compuestos radiomarcados podrían ser útiles para ayudar a determinar o medir la efectividad de los compuestos, caracterizando, *p. ej.,* el sitio o modo de acción, o la afinidad de unión al sitio de acción farmacológicamente importante. Ciertos compuestos de Fórmula (I) marcados isotópicamente, o compuesto 1, o compuesto 2, o compuesto 3 o compuesto 4, *p. ej.,* aquellos que incorporan un isótopo radioactivo, son útiles en estudios de distribución de fármacos y/o tejidos de sustrato. Los isótopos radiactivos tritio, es decir, ^{3}H, y carbono-14, es decir, ^{14}C, son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y medios de detección listos.

La sustitución con isótopos más pesados como el deuterio, es decir, ^{2}H, puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica. Por ejemplo, la vida media *in vivo* puede aumentar o los requisitos de dosificación pueden reducirse. Por lo tanto, se pueden preferir isótopos más pesados en algunas circunstancias.

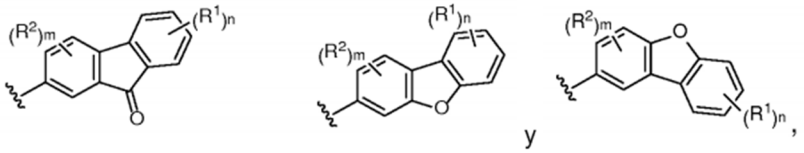
La sustitución con isótopos emisores de positrones, como ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O y ^{13}N, puede ser útil en estudios de topografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor de sustrato. Los compuestos de Fórmula (I) marcados isotópicamente, o el compuesto 1, o el compuesto 2, o el compuesto 3 o el compuesto 4, generalmente se pueden preparar mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en los Ejemplos como se expone a continuación usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.

Aquí se proporcionan compuestos de Fórmula (I)



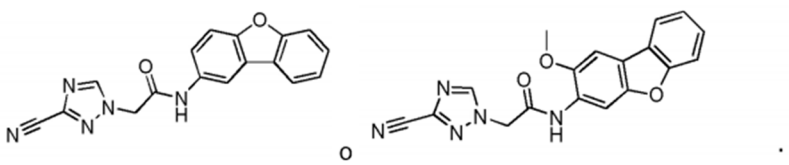
(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:
R^x se selecciona del grupo que consiste en

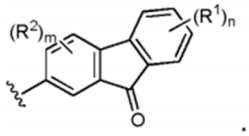


y

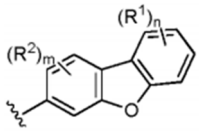
cada R^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquinilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{1-6} heteroalquilo, CN, NR^aR^b, SR^a y OR^a,
cada R^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{1-6} heteroalquilo, CN, NH_2, NR^cR^d, SR^c y OR^c,
cada R^a se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquinilo y C_{2-6} alquenilo,
cada R^b se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquinilo, y C_{2-6} alquenilo,
cada R^c se selecciona independientemente del grupo que consiste de C_{1-6} alquilo, y C_{1-6} haloalquilo,
cada R^d se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, C_{1-6} alquilo y C_{1-6} haloalquilo,
n es 0, 1, 2, 3 o 4, y
m es 0, 1, 2 o 3,
siempre que el compuesto no sea



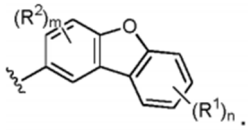
En ciertas realizaciones, R^x es



En ciertas realizaciones, R^x es



En ciertas realizaciones, R^x es



En ciertas realizaciones, cada R^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo y OR^a. En ciertas realizaciones, cada R^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, C_{1-3} alquilo, C_{1-3} haloalquilo, y OR^a. En ciertas realizaciones, cada R^2 es OR^a.

En ciertas realizaciones, cada R^a se selecciona independientemente del grupo que consiste de H, C_{1-6} alquilo, y C_{2-6} alquinilo. En ciertas realizaciones, cada R^a se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, C_{1-3} alquilo, y C_{2-3} alquinilo. En ciertas realizaciones, cada R^a se selecciona independientemente del grupo que consiste en metilo, y C_3 alquinilo. En ciertas realizaciones, R^a se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquinilo.

En ciertas realizaciones, cada R^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo CN, NH_2 y OR^c. En ciertas realizaciones, cada R^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, C_{1-3} alquilo, C_{1-3} haloalquilo, CN, NH_2 y OR^c. En ciertas realizaciones, cada R^1 es OR^c.

En ciertas realizaciones, cada R^c se selecciona independientemente del grupo que consiste de C_{1-6} alquilo y C_{1-6} haloalquilo. En ciertas realizaciones, cada R^c se selecciona independientemente del grupo que consiste de C_{1-3} alquilo, y C_{1-3} haloalquilo. En ciertas realizaciones, cada R^c se selecciona independientemente del grupo que consiste en metilo y C_1 haloalquilo.

En ciertas realizaciones, n es 0 o 1 y m es 0 o 1.

En ciertas realizaciones, m=0.

En ciertas realizaciones, n=0.

En ciertas realizaciones, m=0 y n=0.

En ciertas realizaciones, m=1 y R^2 es $-OR^a$.

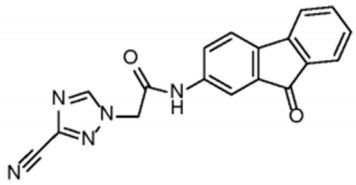
En ciertas realizaciones, m=1, R^2 es $-OR^a$ y n=0.

En ciertas realizaciones, m=1, R^2 es $-OR^a$ y R^a se selecciona independientemente del grupo que consiste de C_{1-6} alquilo, y C_{2-6} alquinilo. En ciertas realizaciones, m=1, R^2 es $-OR^a$ y R^a se selecciona independientemente del grupo que consiste de C_{1-3} alquilo, y C2-3 alquinilo. En ciertas realizaciones, n=0, m=1, R^2 es $-OR^a$ y R^a se selecciona independientemente del grupo que consiste de C_{1-6} alquilo, y C_{2-6} alquinilo. En ciertas realizaciones, m=1, n=0, R^2 es $-OR^a$ y R^a se selecciona independientemente del grupo que consiste de C_{1-3} alquilo, y C_{2-3} alquinilo.

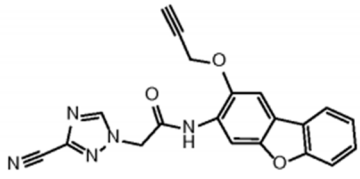
En ciertas realizaciones, m=1, R^2 es $-OR^a$ y R^a es metilo o $-CH_2C{\equiv}CH$.

En ciertas realizaciones, m=1, R^2 es $-OR^a$, R^a es metilo o $-CH_2C{\equiv}CH$, y n=0.

En ciertas realizaciones, el compuesto (I) se selecciona del grupo que consiste en:

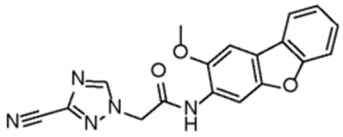


y

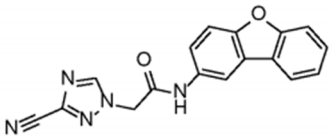


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas realizaciones, una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto de Fórmula (I) o un compuesto de Fórmula:

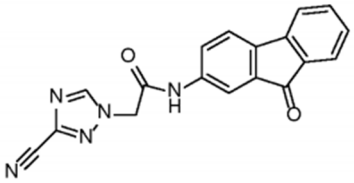


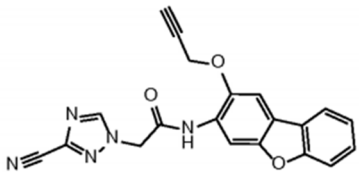
o

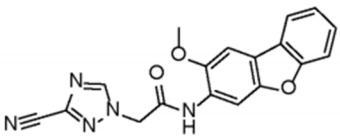


o se proporciona una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

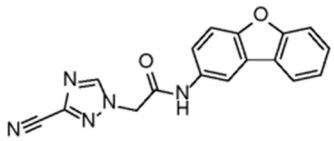
En ciertas realizaciones, una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:







y

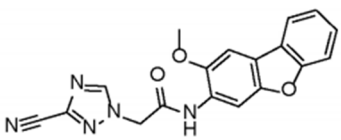


o se proporciona una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

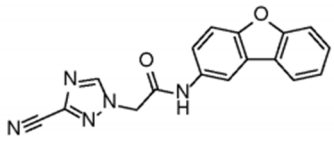
En ciertas realizaciones, la composición comprende además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En ciertas realizaciones, la composición comprende además uno o más agentes anti-VIH. En ciertas realizaciones, la composición comprende además agentes de terapia antirretroviral (que incluyen agentes de terapia antirretroviral combinados o agentes "cART").

En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula (I) o un compuesto de Fórmula:

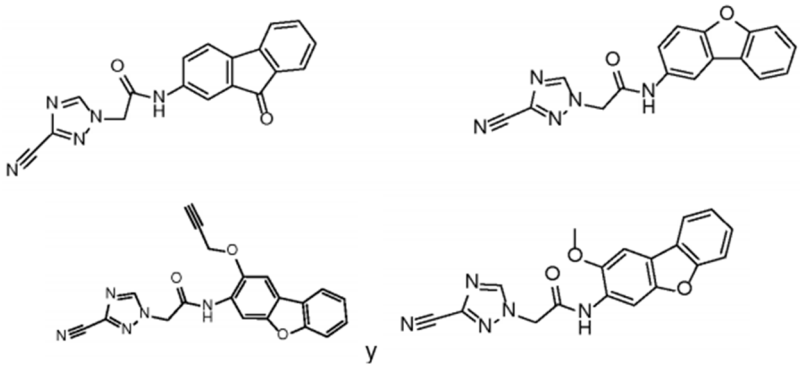


o



para uso en el tratamiento de una infección de VIH en un ser humano, en donde dicho uso comprende la administración a un ser humano que lo necesita de una cantidad farmacéuticamente efectiva de dicho compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas realizaciones, dicho uso comprende la administración de un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:



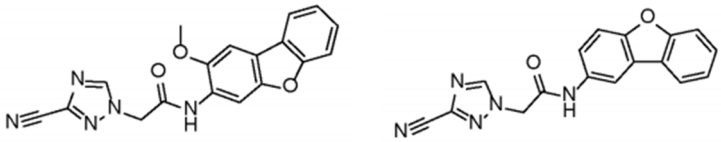
y

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas realizaciones, dicho uso comprende además la administración de uno o más agentes anti-VIH. En ciertas realizaciones, dicho uso comprende además la administración de una terapia antirretroviral (que incluye terapia antirretroviral combinada" o "cART").

En ciertas realizaciones, la expresión activa del gen del VIH en el ser humano se ha suprimido mediante la administración de terapia antirretroviral (que incluye la terapia antirretroviral combinada" o "cART").

En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula (I) o un compuesto de Fórmula:



o

para uso en la inducción de la expresión del gen del VIH en un humano infectado con VIH, en donde dicho uso comprende administrar al humano de una cantidad farmacéuticamente efectiva de dicho compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas realizaciones, dicho uso comprende administrar un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

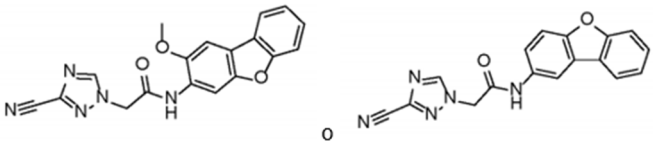
y

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas realizaciones, dicho uso comprende además administrar uno o más agentes anti-VIH. En ciertas realizaciones, el método comprende además administrar terapia antirretroviral (que incluye terapia antirretroviral combinada" o "cART").

En ciertas realizaciones, la expresión activa del gen del VIH en el ser humano se ha suprimido mediante la administración de terapia antirretroviral (que incluye la terapia antirretroviral combinada" o "cART").

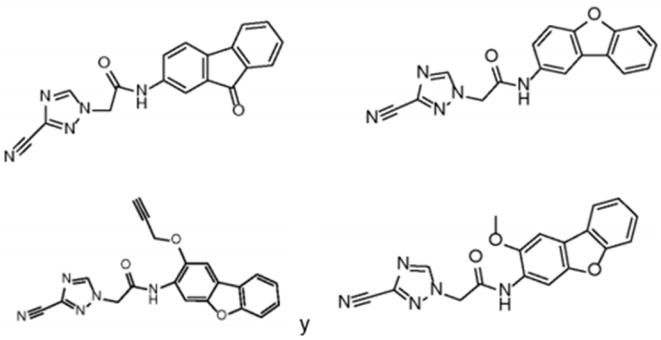
En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula (I) o un compuesto de Fórmula:



o

para uso en la reducción del reservorio de VIH latente en un ser humano infectado con VIH, en donde dicho uso comprende administrar al ser humano una cantidad farmacéuticamente efectiva de dicho compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En ciertas realizaciones, dicho uso comprende administrar un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:



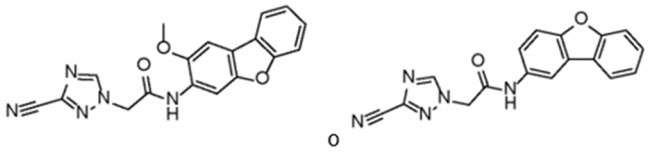
y

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas realizaciones, dicho uso comprende además administrar uno o más agentes anti-VIH. En ciertas realizaciones, el método comprende además administrar terapia antirretroviral (que incluye terapia antirretroviral combinada" o "cART").

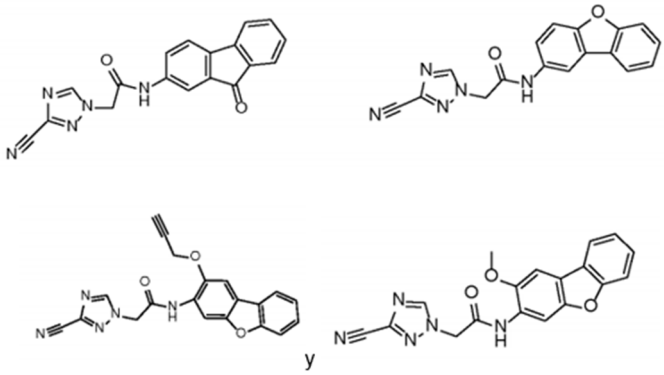
En ciertas realizaciones, la expresión activa del gen del VIH en el ser humano se ha suprimido mediante la administración de terapia antirretroviral (que incluye la terapia antirretroviral combinada" o "cART").

En ciertas realizaciones, se proporciona una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto de Fórmula (I) o un compuesto de Fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor de proteasoma, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas realizaciones, la composición comprende un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:



y

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas realizaciones, el inhibidor de proteasoma se selecciona del grupo que consiste en bortezomib, carfilzomib, ixazomib, oprozomib, marizomib, VLX-1570, FV-214, FV-162, ONYX-0914, G4-1, LC-530110, VL-01, argirina F, VR-23 y UK-202, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

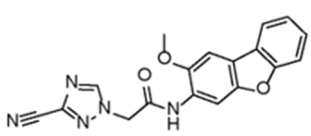
En ciertas realizaciones, el inhibidor de proteasoma se selecciona del grupo que consiste en bortezomib, carfilzomib y oprozomib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, el inhibidor de proteasoma

es bortezomib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

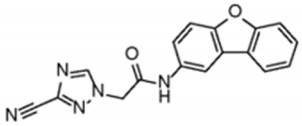
En ciertas realizaciones, la composición comprende además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En ciertas realizaciones, la composición comprende además uno o más agentes anti-VIH. En ciertas realizaciones, la composición comprende además agentes de terapia antirretroviral (que incluyen agentes de terapia antirretroviral combinados o agentes "cART").

En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula (I) o un compuesto de Fórmula:

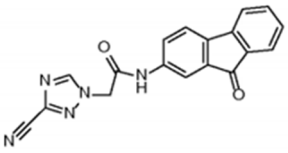


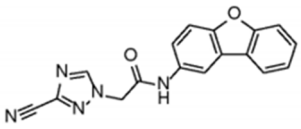
o

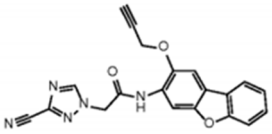


para uso en el tratamiento de una infección por VIH en un ser humano, en donde dicho uso comprende administrar a un ser humano que lo necesita una cantidad farmacéuticamente efectiva de dicho compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y se proporciona una cantidad farmacéuticamente efectiva de un inhibidor de proteasoma, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

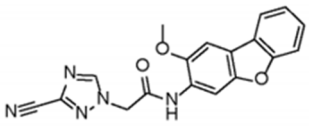
En ciertas realizaciones, dicho uso comprende administrar un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:







y



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

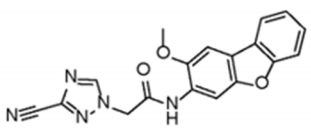
En ciertas realizaciones, el inhibidor de proteasoma se selecciona del grupo que consiste en bortezomib, carfilzomib, ixazomib, oprozomib, marizomib, VLX-1570, FV-214, FV-162, ONYX-0914, G4-1, LC-5301 10, VL-01, argirina F, VR-23 y UK-202, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En ciertas realizaciones, el inhibidor de proteasoma se selecciona del grupo que consiste en bortezomib, carfilzomib y oprozomib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, el inhibidor de proteasoma es bortezomib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

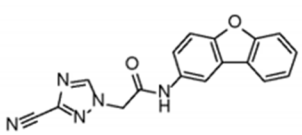
En ciertas realizaciones, dicho uso comprende además administrar uno o más agentes anti-VIH. En ciertas realizaciones, el método comprende además administrar terapia antirretroviral (que incluye terapia antirretroviral combinada" o "cART").

En ciertas realizaciones, la expresión activa del gen del VIH en el ser humano se ha suprimido mediante la administración de terapia antirretroviral (que incluye la terapia antirretroviral combinada" o "cART").

En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula (I) o un compuesto de Fórmula:



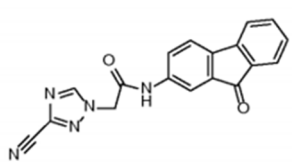
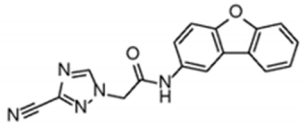
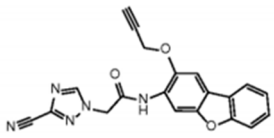
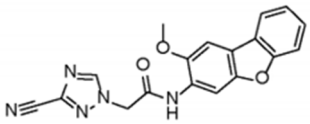
o



para uso en la inducción de la expresión del gen del VIH en un humano infectado con VIH, en donde dicho uso comprende administrar al humano infectado con VIH una cantidad farmacéuticamente efectiva de dicho compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y se proporciona una cantidad farmacéuticamente efectiva de un

inhibidor de proteasoma, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas realizaciones, dicho uso comprende administrar un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

y

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

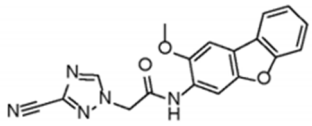
En ciertas realizaciones, el inhibidor de proteasoma se selecciona del grupo que consiste en bortezomib, carfilzomib, ixazomib, oprozomib, marizomib, VLX-1570, FV-214, FV-162, ONYX-0914, G4-1, LC-530110, VL-01, argirina F, VR-23 y UK-202, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En ciertas realizaciones, el inhibidor de proteasoma se selecciona del grupo que consiste en bortezomib, carfilzomib y oprozomib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, el inhibidor de proteasoma es bortezomib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

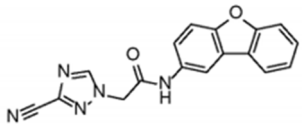
En ciertas realizaciones, el método comprende además administrar uno o más agentes anti-VIH. En ciertas realizaciones, el método comprende además administrar terapia antirretroviral (que incluye terapia antirretroviral combinada" o "cART").

En ciertas realizaciones, la expresión activa del gen del VIH en el ser humano se ha suprimido mediante la administración de terapia antirretroviral (incluida la terapia antirretroviral combinada" o "cART").

En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula (I) o un compuesto de Fórmula:

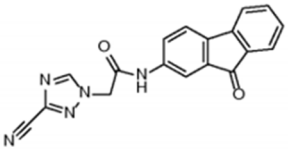
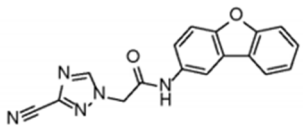
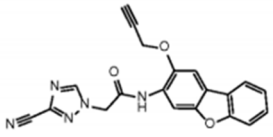
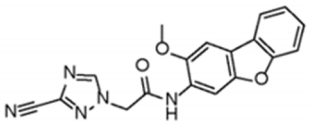


o



para uso en la reducción del reservorio de VIH latente en un humano infectado con VIH, en donde dicho uso comprende administrar al ser humano una cantidad farmacéuticamente efectiva de dicho compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y se proporciona una cantidad farmacéuticamente efectiva de un inhibidor de proteasoma, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas realizaciones, el método comprende administrar un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

y

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

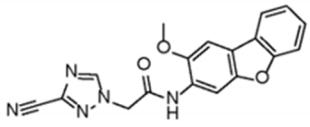
En ciertas realizaciones, el inhibidor de proteasoma se selecciona del grupo que consiste en bortezomib, carfilzomib, ixazomib, oprozomib, marizomib, VLX-1570, FV-214, FV-162, ONYX-0914, G4-1, LC-530110, VL-01, argirina F, VR-23 y UK-202, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En ciertas realizaciones, el inhibidor de proteasoma se selecciona del grupo que consiste en bortezomib, carfilzomib y oprozomib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, el inhibidor de proteasoma es bortezomib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

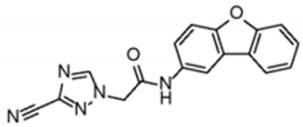
En ciertas realizaciones, dicho uso comprende además administrar uno o más agentes anti-VIH. En ciertas realizaciones, dicho uso comprende además administrar terapia antirretroviral (incluida la terapia antirretroviral combinada" o "cART").

En ciertas realizaciones, la expresión activa del gen del VIH en el ser humano se ha suprimido mediante la administración de terapia antirretroviral (incluida la terapia antirretroviral combinada" o "cART").

En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula (I) o un compuesto de Fórmula:

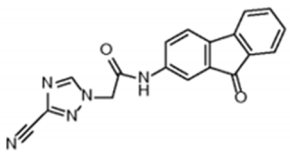


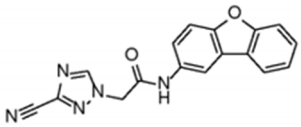
o

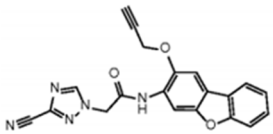


para uso en la eliminación de una infección por VIH en un ser humano, en donde dicho uso comprende administrar a un ser humano que lo necesita una cantidad farmacéuticamente efectiva de dicho compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y se proporciona una cantidad farmacéuticamente efectiva de un inhibidor de proteasoma, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

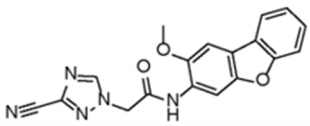
En ciertas realizaciones, dicho uso comprende administrar un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:







y



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

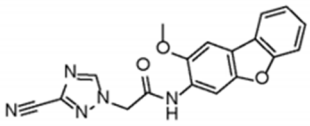
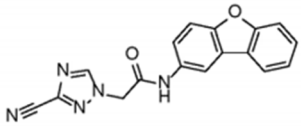
En ciertas realizaciones, el inhibidor de proteasoma se selecciona del grupo que consiste en bortezomib, carfilzomib, ixazomib, oprozomib, marizomib, VLX-1570, FV-214, FV-162, ONYX-0914, G4-1, LC-530110, VL-01, argirina F, VR-23 y UK-202, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En ciertas realizaciones, el inhibidor de proteasoma se selecciona del grupo que consiste en bortezomib, carfilzomib y oprozomib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, el inhibidor de proteasoma es bortezomib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas realizaciones, dicho uso comprende además administrar uno o más agentes anti-VIH. En ciertas realizaciones, el método comprende además administrar terapia antirretroviral (que incluye terapia antirretroviral combinada" o "cART").

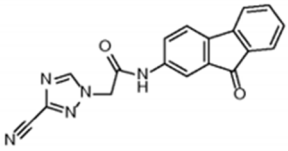
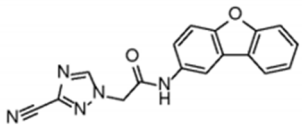
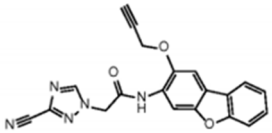
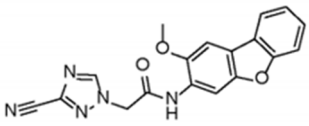
En ciertas realizaciones, la expresión activa del gen del VIH en el ser humano se ha suprimido mediante la administración de terapia antirretroviral (que incluye la terapia antirretroviral combinada" o "cART").

En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula (I) o un compuesto de Fórmula:


o


para uso en la reducción de la viremia del VIH en un humano infectado con VIH, en donde dicho uso comprende administrar al humano una cantidad farmacéuticamente efectiva de dicho compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y se proporciona una cantidad farmacéuticamente efectiva de un inhibidor de proteasoma, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas realizaciones, dicho uso comprende administrar un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:




y


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas realizaciones, el inhibidor de proteasoma se selecciona del grupo que consiste en bortezomib, carfilzomib, ixazomib, oprozomib, marizomib, VLX-1570, FV-214, FV-162, ONYX-0914, G4-1, LC-530110, VL-01, argirina F, VR-23 y UK-202, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

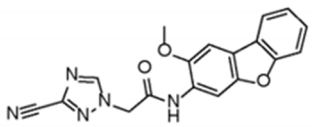
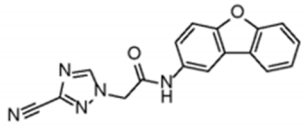
En ciertas realizaciones, el inhibidor de proteasoma se selecciona del grupo que consiste en bortezomib, carfilzomib y oprozomib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, el inhibidor de proteasoma es bortezomib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas realizaciones, el método comprende además administrar uno o más agentes anti-VIH. En ciertas realizaciones, el método comprende además administrar terapia antirretroviral (que incluye terapia antirretroviral combinada" o "cART").

En ciertas realizaciones, la expresión activa del gen del VIH en el ser humano se ha suprimido mediante la administración de terapia antirretroviral (que incluye la terapia antirretroviral combinada" o "cART").

En ciertas realizaciones, se proporciona un kit que comprende:

(1) una composición que comprende una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I) o un compuesto de Fórmula:

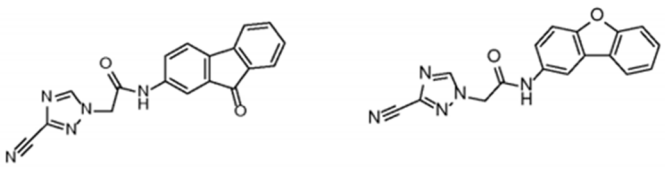

o


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

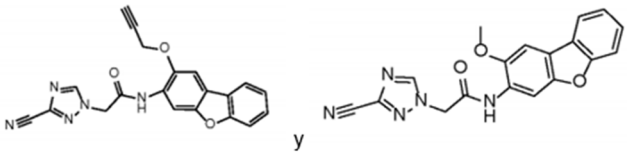
(2) una composición que comprende una cantidad farmacéuticamente efectiva del inhibidor de proteasoma, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

(3) instrucciones para su coadministración.

En ciertas realizaciones, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:



y



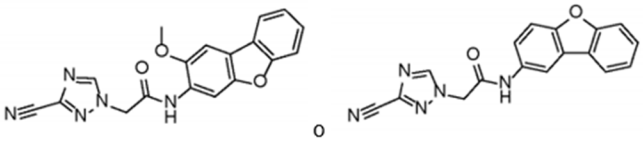
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas realizaciones, el inhibidor de proteasoma se selecciona del grupo que consiste en bortezomib, carfilzomib, ixazomib, oprozomib, marizomib, VLX-1570, FV-214, FV-162, ONYX-0914, G4-1, LC-530110, VL-01, argirina F, VR-23 y UK-202, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En ciertas realizaciones, el inhibidor de proteasoma se selecciona del grupo que consiste en bortezomib, carfilzomib y oprozomib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, el inhibidor de proteasoma es bortezomib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas realizaciones, la expresión activa del gen del VIH en el ser humano se ha suprimido mediante la administración de terapia antirretroviral (que incluye la terapia antirretroviral combinada" o "cART").

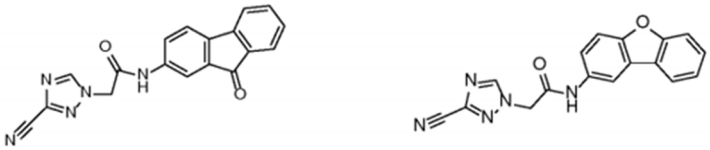
En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula (I) o un compuesto de Fórmula:



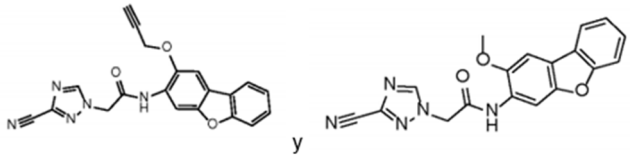
o

para uso en el tratamiento de una infección de VIH en un ser humano, en donde dicho uso comprende:

a) administrar al ser humano que lo necesita una cantidad farmacéuticamente efectiva de un régimen combinado de terapia antirretroviral suficiente para reducir el nivel de VIH detectado en la sangre o plasma del ser humano desde un primer nivel a un segundo nivel, comprendiendo el segundo nivel una concentración más baja del VIH en la sangre o plasma del ser humano que la concentración de VIH en la sangre o plasma del ser humano en el primer nivel; y
b) administrar al ser humano una cantidad farmacéuticamente efectiva de dicho compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y se proporciona una cantidad farmacéuticamente efectiva de un inhibidor de proteasoma, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



y



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas realizaciones, el inhibidor de proteasoma se selecciona del grupo que consiste en bortezomib, carfilzomib, ixazomib, oprozomib, marizomib, VLX-1570, FV-214, FV-162, ONYX-0914, G4-1, LC-530110, VL-01, argirina F, VR-23 y UK-202, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

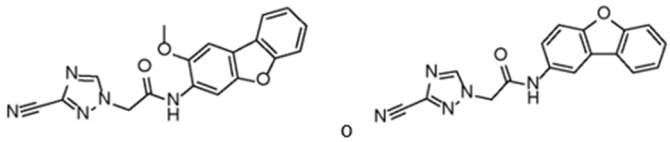
En ciertas realizaciones, el inhibidor de proteasoma se selecciona del grupo que consiste en bortezomib, carfilzomib y oprozomib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, el inhibidor de proteasoma

es bortezomib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas realizaciones, el paso a) y el paso b) se llevan a cabo secuencialmente.

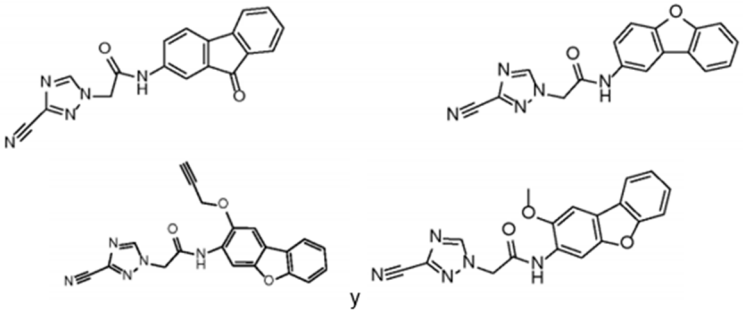
En ciertas realizaciones, el paso a) y el paso b) se llevan a cabo simultáneamente.

En ciertas realizaciones, el uso de una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I) o un compuesto de Fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y se proporciona una cantidad farmacéuticamente efectiva de un inhibidor de proteasoma, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de una infección por VIH en un humano que lo necesite.

En ciertas realizaciones, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

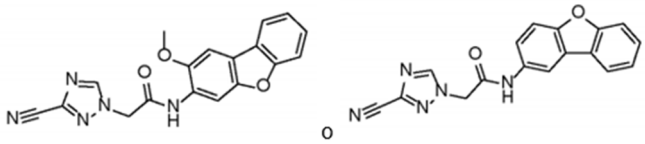


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas realizaciones, el inhibidor de proteasoma se selecciona del grupo que consiste en bortezomib, carfilzomib, ixazomib, oprozomib, marizomib, VLX-1570, FV-214, FV-162, ONYX-0914, G4-1, LC-530110, VL-01, argirina F, VR-23 y UK-202, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

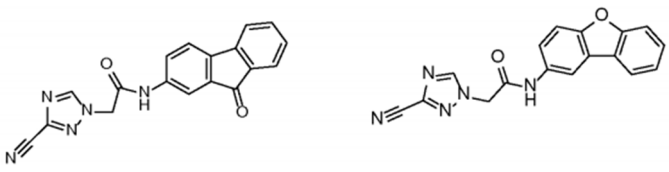
En ciertas realizaciones, el inhibidor de proteasoma se selecciona del grupo que consiste en bortezomib, carfilzomib y oprozomib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, el inhibidor de proteasoma es bortezomib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

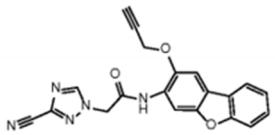
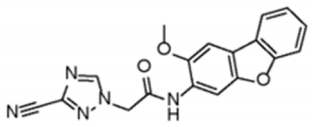
En ciertas realizaciones, se proporciona una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I) o un compuesto de Fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una cantidad farmacéuticamente efectiva de un inhibidor de proteasoma o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento del VIH en un humano que lo necesita.

En ciertas realizaciones, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:



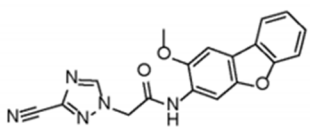
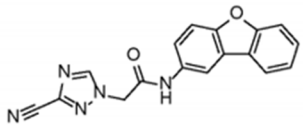

y


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas realizaciones, el inhibidor de proteasoma se selecciona del grupo que consiste en bortezomib, carfilzomib, ixazomib, oprozomib, marizomib, VLX-1570, FV-214, FV-162, ONYX-0914, G4-1, LC-530110, VL-01, argirina F, VR-23 y UK-202, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

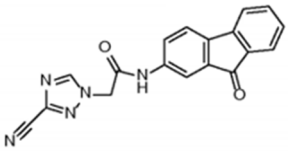
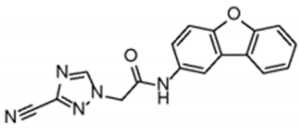
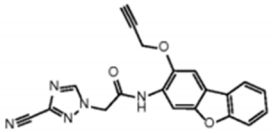
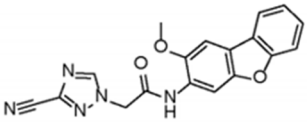
En ciertas realizaciones, el inhibidor de proteasoma se selecciona del grupo que consiste en bortezomib, carfilzomib y oprozomib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, el inhibidor de proteasoma es bortezomib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas realizaciones, se proporciona una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I) o un compuesto de Fórmula:


o


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y se proporciona una cantidad farmacéuticamente efectiva de un inhibidor de proteasoma, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la inducción de la expresión del gen del VIH en un humano infectado con VIH.

En ciertas realizaciones, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

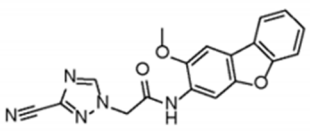
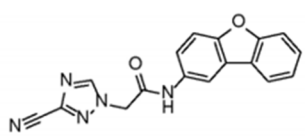



y


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas realizaciones, el inhibidor de proteasoma se selecciona del grupo que consiste en bortezomib, carfilzomib, ixazomib, oprozomib, marizomib, VLX-1570, FV-214, FV-162, ONYX-0914, G4-1, LC-530110, VL-01, argirina F, VR-23 y UK-202, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

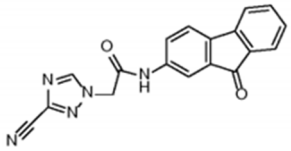
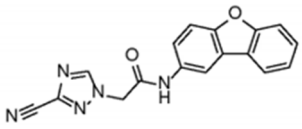
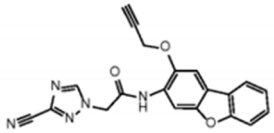
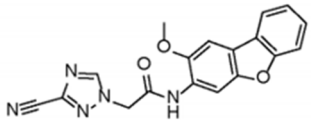
En ciertas realizaciones, el inhibidor de proteasoma se selecciona del grupo que consiste en bortezomib, carfilzomib y oprozomib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, el inhibidor de proteasoma es bortezomib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas realizaciones, se proporciona una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I) o un compuesto de Fórmula:


o


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y se proporciona una cantidad farmacéuticamente efectiva de un inhibidor de proteasoma, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para reducir el reservorio de VIH latente en un humano infectado con VIH.

En ciertas realizaciones, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

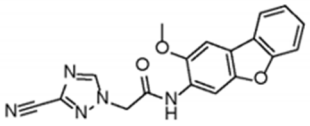
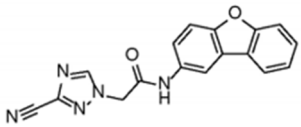



y


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas realizaciones, el inhibidor de proteasoma se selecciona del grupo que consiste en bortezomib, carfilzomib, ixazomib, oprozomib, marizomib, VLX-1570, FV-214, FV-162, ONYX-0914, G4-1, LC-530110, VL-01, argirina F, VR-23 y UK-202, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

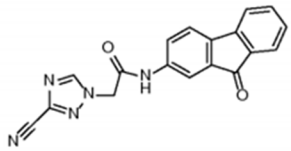
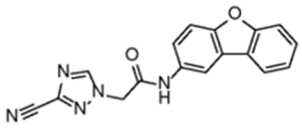
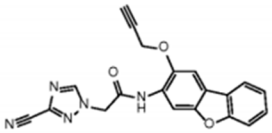
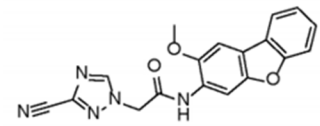
En ciertas realizaciones, el inhibidor de proteasoma se selecciona del grupo que consiste en bortezomib, carfilzomib y oprozomib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, el inhibidor de proteasoma es bortezomib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas realizaciones, se proporciona una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I) o un compuesto de Fórmula:


o


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una cantidad farmacéuticamente efectiva de un inhibidor de proteasoma, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para eliminar se proporciona una infección por VIH en un humano.

En ciertas realizaciones, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:




y


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

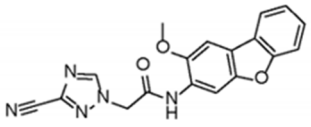
En ciertas realizaciones, el inhibidor de proteasoma se selecciona del grupo que consiste en bortezomib, carfilzomib, ixazomib, oprozomib, marizomib, VLX-1570, FV-214, FV-162, ONYX-0914, G4-1, LC-530110, VL-01, argirina F, VR-23 y UK-202, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En ciertas realizaciones, el inhibidor de proteasoma se selecciona del grupo que consiste en bortezomib, carfilzomib y oprozomib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, el inhibidor de proteasoma es bortezomib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

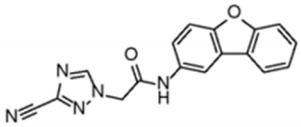
En ciertas realizaciones, se proporciona:

una a) cantidad farmacéuticamente efectiva de un régimen combinado de terapia antirretroviral suficiente para reducir el nivel de VIH detectado en la sangre o plasma humano de un primer nivel a un segundo nivel, el segundo nivel comprende una concentración menor de VIH en la sangre o plasma humano que la concentración de VIH en la sangre o plasma humano en el primer nivel; y

una b) cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I) o un compuesto de Fórmula:



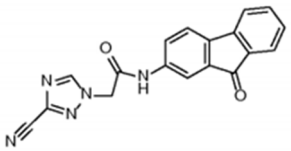
o

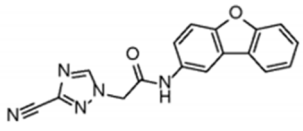


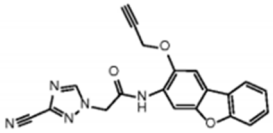
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una cantidad farmacéuticamente efectiva de un inhibidor de proteasoma, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

para uso en el tratamiento de una infección por VIH en un humano.

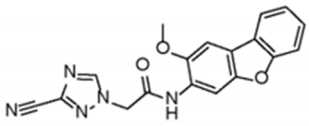
En ciertas realizaciones, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en







y



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

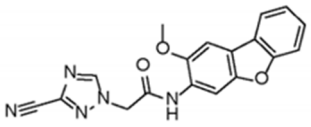
En ciertas realizaciones, el inhibidor de proteasoma se selecciona del grupo que consiste en bortezomib, carfilzomib, ixazomib, oprozomib, marizomib, VLX-1570, FV-214, FV-162, ONYX-0914, G4-1, LC-530110, VL-01, argirina F, VR-23 y UK-202, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En ciertas realizaciones, el inhibidor de proteasoma se selecciona del grupo que consiste en bortezomib, carfilzomib y oprozomib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, el inhibidor de proteasoma es bortezomib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

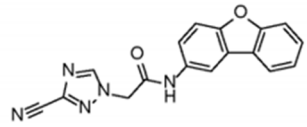
En ciertas realizaciones, a) se administra antes que b).

En ciertas realizaciones, a) y b) se administran simultáneamente.

En ciertas realizaciones, se proporciona una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I) o un compuesto de Fórmula:

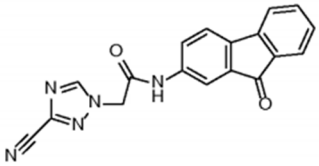


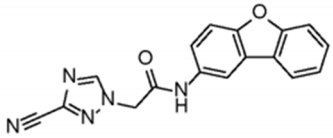
o

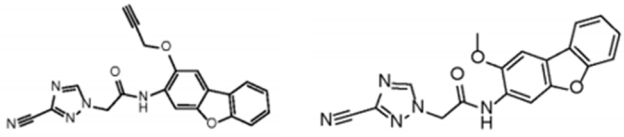


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para tratar una infección por VIH en un ser humano.

En ciertas realizaciones, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:



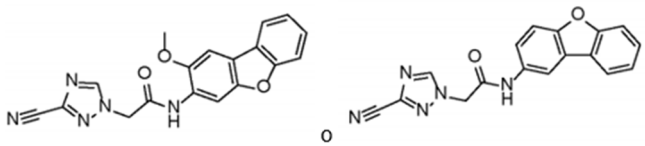




y

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

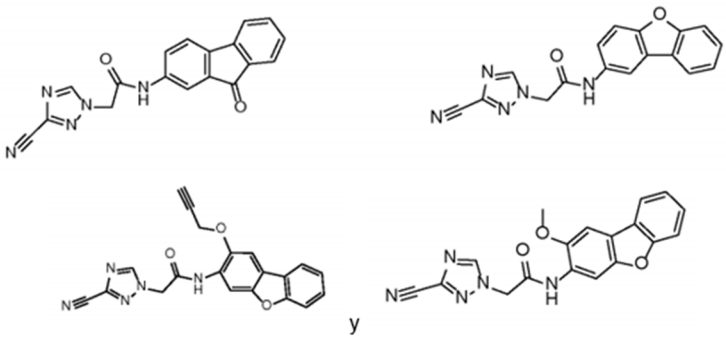
En ciertas realizaciones, se proporciona una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I) o un compuesto de Fórmula:



o

o se proporciona una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la inducción en la expresión del gen del VIH en un humano infectado con VIH.

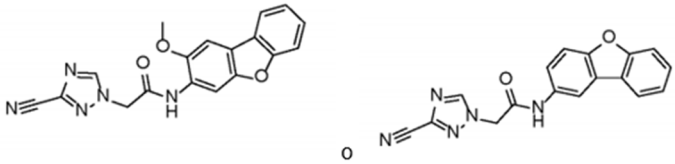
En ciertas realizaciones, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:



y

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

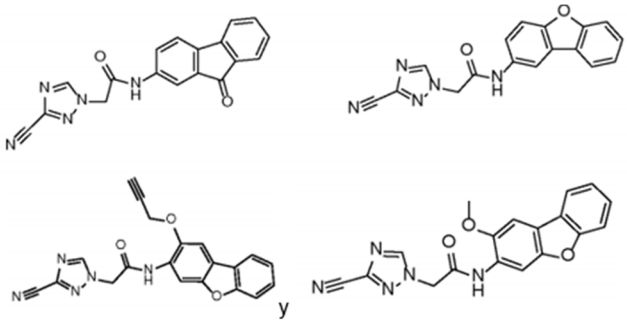
En ciertas realizaciones, se proporciona una cantidad farmacéuticamente efectiva del compuesto de Fórmula (I) o un compuesto de Fórmula:



o

o se proporciona una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la reducción del reservorio de VIH latente en un humano infectado con VIH.

En ciertas realizaciones, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:



y

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se proporcionan sales, hidratos, solvatos y formas tautoméricas farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en el presente documento. "Farmacéuticamente aceptable" o "fisiológicamente aceptable" se refieren a compuestos, sales, composiciones, formas de dosificación y otros materiales que son útiles en la preparación de una composición farmacéutica que es adecuada para uso farmacéutico veterinario o humano.

Los agentes activos pueden administrarse a un humano de cualquier manera convencional. Si bien es posible que los agentes activos se administren como compuestos, se administran preferiblemente como una composición farmacéutica, que puede incluir el contacto con un ácido o base, ya sea en forma de sal iónica o en contacto con la base o el ácido (es decir, co-formadores) sin compartir iones. El co-formador, vehículo o diluyente de sal, ácido o base debe ser aceptable en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes y no perjudicial para el receptor de los mismos. Ejemplos de vehículos o diluyentes para administración oral incluyen el almidón de maíz, lactosa, estearato de magnesio, talco, celulosa microcristalina, ácido esteárico, povidona, crospovidona, fosfato de calcio dibásico, almidón glicolato de sodio, hidroxipropilcelulosa (p. ej., hidroxipropilcelulosa de baja sustitución), hidroxipropilmetilcelulosa (p. ej., hidroxipropilmetilcelulosa 2910), laurilo sulfato de sodio, manitol, estearilo fumarato de sodio y talco. Los ejemplos de sales y formadores de ácido o base incluyen fumarato, hemifumarato, sodio, hidrocloruro y similares.

Las composiciones farmacéuticas pueden prepararse por cualquier método adecuado, como los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia, *p. ej.,* métodos como los descritos en Gennaro et al., Remington's Pharmaceutical Sciences (18ª ed., Mack Publishing Co., 1990), especialmente la Part 8: Pharmaceutical Preparation and their Manufacture. Tales métodos incluyen el paso de asociar los compuestos con el vehículo o diluyente y opcionalmente uno o más ingredientes accesorios. Tales ingredientes accesorios incluyen los convencionales en la técnica, tales como rellenos, aglutinantes, excipientes, desintegrantes, lubricantes, colorantes, agentes aromatizantes, edulcorantes, conservantes (p. ej., conservantes antimicrobianos), agentes de suspensión, agentes espesantes, agentes emulsionantes y/o agentes humectantes.

En la práctica, la cantidad de cada compuesto a administrar varía de aproximadamente 0,001 a 100 mg por kg de peso corporal, administrando dicha dosis total al mismo tiempo o en dosis divididas. Cada compuesto se administrará como una formulación en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Alternativamente, ambos compuestos se combinarán y administrarán como una formulación en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. La elección del excipiente dependerá en gran medida de factores tales como el modo particular de administración, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y la estabilidad, y la naturaleza de la forma de dosificación.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para el suministro de compuestos descritos en el presente documento y los métodos para su preparación serán fácilmente evidentes para los expertos en la materia. Tales composiciones y métodos para su preparación se pueden encontrar, *p. ej.,* en Remington's Pharmaceutical Sciences, 19ª edición (Mack Publishing Company, 1995).

Uno o más compuestos de la invención (un compuesto de Fórmula (I), o compuesto 1, o compuesto 2, o compuesto 3 o compuesto 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con o sin un inhibidor de proteasoma, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos) se administran por cualquier ruta apropiada para la afección a tratar. Las rutas 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 ruta preferida puede variar con, *p. ej.,* la condición del destinatario. En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), o el compuesto 1, o el compuesto 2, o el compuesto 3 o el compuesto 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es administrado por vía oral mientras el inhibidor de proteasoma, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra por vía parenteral (subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica o intratecal). La administración puede ser simultánea o no.

En ciertas realizaciones, se proporciona un método 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 efectiva de un compuesto de Fórmula (I), o compuesto 1, o compuesto 2, o compuesto 3 o compuesto 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con o sin un inhibidor de proteasoma, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más (p. ej., uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres) agentes terapéuticos adicionales. En una realización, se proporciona un método 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 efectiva de un compuesto de Fórmula (I), o compuesto 1, o compuesto 2, o compuesto 3 o compuesto 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con o sin inhibidor de proteasoma, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más (p. ej., uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres) agentes terapéuticos adicionales.

En una realización, las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula (I), o compuesto 1, o compuesto 2, o compuesto 3 o compuesto 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con o sin un

inhibidor de proteasoma, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más (p. ej., uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres) agentes terapéuticos adicionales, y se proporcionan un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En ciertas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para tratar una infección por VIH, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I), o compuesto 1, o compuesto 2, o compuesto 3 o compuesto 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con o sin un inhibidor de proteasoma, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más agentes terapéuticos adicionales que son adecuados para tratar una infección por VIH.

En ciertas realizaciones, se combina un compuesto de Fórmula (I), o compuesto 1, o compuesto 2, o compuesto 3 o compuesto 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con o sin un inhibidor de proteasoma, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. con uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales. En ciertas realizaciones, se combina un compuesto de Fórmula (I), o compuesto 1, o compuesto 2, o compuesto 3 o compuesto 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con o sin un inhibidor de proteasoma, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con un agente terapéutico adicional. En ciertas realizaciones, se combina un compuesto de Fórmula (I), o compuesto 1, o compuesto 2, o compuesto 3 o compuesto 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con o sin un inhibidor de proteasoma, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con dos agentes terapéuticos adicionales. En otras realizaciones, se combina un compuesto de Fórmula (I), o compuesto 1, o compuesto 2, o compuesto 3 o compuesto 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con o sin un inhibidor de proteasoma, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con tres agentes terapéuticos adicionales. En realizaciones adicionales, se combina un compuesto de Fórmula (I), o compuesto 1, o compuesto 2, o compuesto 3 o compuesto 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con o sin un inhibidor de proteasoma, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con cuatro agentes terapéuticos adicionales. El uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales pueden ser diferentes agentes terapéuticos seleccionados de la misma clase de agentes terapéuticos, y/o pueden seleccionarse de diferentes clases de agentes terapéuticos.

Administración de la terapia combinada de VIH

En ciertas realizaciones, se administra un compuesto de Fórmula (I), o compuesto 1, o compuesto 2, o compuesto 3 o compuesto 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con o sin un inhibidor de proteasoma, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con uno o más agentes terapéuticos adicionales. La administración conjunta de un compuesto de Fórmula (I), o compuesto 1, o compuesto 2, o compuesto 3 o compuesto 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con o sin un inhibidor de proteasoma, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con uno o más agentes terapéuticos adicionales generalmente se refieren a la administración simultánea o secuencial de un compuesto de Fórmula (I), o compuesto 1, o compuesto 2, o compuesto 3 o compuesto 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente un inhibidor de proteasoma, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes terapéuticos adicionales, tales como cantidades terapéuticamente efectivas de un compuesto de Fórmula (I), o compuesto 1, o compuesto 2, o compuesto 3 o compuesto 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y opcionalmente, un inhibidor de proteasoma, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el uno o más agentes terapéuticos adicionales están presentes en el cuerpo del paciente. Cuando se administra secuencialmente, la combinación se puede administrar en dos o más administraciones.

La administración conjunta incluye la administración de dosis unitarias de un compuesto de Fórmula (I), o compuesto 1, o compuesto 2, o compuesto 3 o compuesto 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con o sin un inhibidor de proteasoma, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, antes o después de la administración de dosis unitarias de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Por ejemplo, se puede administrar un compuesto de Fórmula (I), o compuesto 1, o compuesto 2, o compuesto 3 o compuesto 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con o sin un inhibidor de proteasoma, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. dentro de segundos, minutos u horas de la administración de uno o más agentes terapéuticos adicionales. En algunas realizaciones, una dosis unitaria de un compuesto descrito en este documento se administra primero, seguido en segundos o minutos por la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Alternativamente, se administra primero una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos adicionales, seguido de la administración de una dosis unitaria de un compuesto de Fórmula (I), o compuesto 1, o compuesto 2, o compuesto 3 o compuesto 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con o sin un inhibidor de proteasoma, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en segundos o minutos. En otras realizaciones, una dosis unitaria de un compuesto de Fórmula (I), o compuesto 1, o compuesto 2, o compuesto 3 o compuesto 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con o sin un inhibidor de proteasoma, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra primero, seguido, después de un período de horas (p. ej., 1-12 horas), mediante 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 (p. ej., 1-12 horas), por la administración de una dosis unitaria de un compuesto de Fórmula (I), o compuesto 1, o compuesto 2, o compuesto 3 o compuesto 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con o sin un inhibidor de proteasoma, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Si está presente, el inhibidor de proteasoma puede administrarse por cualquier vía (incluyendo oral o parenteralmente) antes, al mismo tiempo o más tarde que el compuesto de Fórmula

(I), o el compuesto 1, o el compuesto 2, o el compuesto 3 o el compuesto 4. Si está presente, el inhibidor de proteasoma puede administrarse por cualquier vía (incluyendo oral o parenteralmente) antes, al mismo tiempo o más tarde que el uno o más agentes terapéuticos adicionales.

En ciertas realizaciones, se combina un compuesto de Fórmula (I), o compuesto 1, o compuesto 2, o compuesto 3 o compuesto 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con o sin un inhibidor de proteasoma, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con uno o más agentes terapéuticos adicionales en una forma de dosificación unitaria para administración simultánea a un paciente, *p. ej.,* como una forma de dosificación sólida para administración oral.

En ciertas realizaciones, tales tabletas son adecuadas para una dosificación diaria.

En ciertas realizaciones, se formula un compuesto de Fórmula (I), o compuesto 1, o compuesto 2, o compuesto 3 o compuesto 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con o sin un inhibidor de proteasoma, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como una tableta, que opcionalmente puede contener uno o más compuestos útiles para tratar el VIH. En ciertas realizaciones, la tableta puede contener otro ingrediente activo para tratar el VIH, tal como inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos o no nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa, nucleósidos del VIH o inhibidores nucleótidos de la transcriptasa inversa, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de integrasa del sitio no catalítico (o alostérico) del VIH, potenciadores farmacocinéticos y combinaciones de los mismos.

Terapia combinada de VIH

En las realizaciones anteriores, el agente terapéutico adicional puede ser un agente anti-VIH. Por ejemplo, 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 no nucleósidos o no nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores nucleósidos o nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa, 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 reversión de la latencia, compuestos que se dirigen a la cápside del VIH, terapias inmunes, 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 peptidilo-prolilo cis-trans isomerasa A, inhibidores de la proteína disulfuro isomerasa, antagonistas del receptor del complemento C5a, ADN inhibidor de la 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 de VIH-1, moduladores de tirosina quinasa Hck, inhibidores de linaza mixta cinasa-3 (MLK-3), inhibidores de empalme de VIH-1, inhibidores de proteína Rev, antagonistas de integrinas, inhibidores de nucleoproteína, moduladores de factor de empalme, moduladores de proteína que contiene el dominio COMM 1, inhibidores de la ribonucleasa H del VIH, moduladores de la retrociclina, inhibidores de la CDK-9, inhibidores dendríticos de la ICAM-3 que no agarran inhibidores de la integrina 1, 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 dependientes de la ciclina, estimuladores de la proproteína convertasa PC9, inhibidores DDX3X de la helicasa ARN dependiente de ATP, inhibidores del complejo de cebado de la transcriptasa inversa, inhibidores de la oxidasa G6PD y NADH, potenciadores farmacocinéticos, terapia génica contra el VIH, vacunas contra el VIH y combinaciones de los mismos.

Medicamentos combinados contra el VIH

Los ejemplos de fármacos combinados incluyen ATRIPLA® (efavirenz, fumarato de tenofovir disoproxilo y emtricitabina); COMPLERA® (EVIPLERA®; rilpivirina, fumarato de tenofovir disoproxilo y emtricitabina); STRIBILD® (elvitegravir, cobicistat, fumarato de tenofovir disoproxilo y emtricitabina); TRUVADA® (fumarato de tenofovir disoproxilo y emtricitabina; TDF+FTC); darunavir, tenofovir alafenamida, hemifumarato, emtricitabina y cobicistat; efavirenz, lamivudina y fumarato de tenofovir disoproxilo; lamivudina y fumarato de tenofovir disoproxilo; tenofovir y lamivudina; tenofovir alafenamida y emtricitabina; tenofovir alafenamida, emtricitabina y rilpivirina; tenofovir alafenamida, emtricitabina y bictegravir; hemifumarato de tenofovir alafenamida y emtricitabina; hemifumarato de tenofovir alafenamida, emtricitabina y rilpivirina; hemifumarato de tenofovir alafenamida, emtricitabina, cobicistat y elvitegravir; hemifumarato de tenofovir alafenamida, emtricitabina y bictegravir; hemifumarato de tenofovir alafenamida, emtricitabina y bictegravir sódico; GENVOYA®; DESCOVY®; ODEFSEY®; 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; dolutegravir, sulfato de abacavir y lamivudina; lamivudina, nevirapina y zidovudina; raltegravir y lamivudina; doravirina, lamivudina y fumarato de tenofovir disoproxilo; doravirina, lamivudina y tenofovir disoproxilo; Vacc-4x y romidepsina; y APH-0812.

Otros medicamentos contra el VIH

Los ejemplos de otros medicamentos para tratar el VIH incluyen acemanano, alisporivir, BanLec, deferiprona, Gamimune, metencefalina, naltrexona, Prolastin, REP 9, RPI-MN, VSSP, H1 viral, SB-728-T, ácido 1,5-dicaffeoilquínico, rHIV7-shl-TAR-CCR5RZ, terapia génica AAV-eCD4-lg, terapia génica MazF, BlockAide, ABX-464, AG-1105, BIT-225, CYT-107, HGTV-43, HS-10234, IMO-3100, IND-02, MK-1376, MK-8507, MK-8591, NOV-205, PA-1050040 (PA-040), PGC-007, SCY-635, TR-452, TEV-90110, TEV-90112, TEV-90111, TEV-90113, RN-18, Immuglo y VIR-576.

Inhibidores de la proteasa del VIH

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

Inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH

Los ejemplos de inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos o no nucleótidos del VIH incluyen dapivirina, delavirdina, mesilato de delavirdina, doravirina, efavirenz, etravirina, lentinan, nevirapina, rilpivirina, AIC-292, KM-023 y VM-1500.

Los ejemplos de nucleósidos o inhibidores de nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa incluyen adefovir, adefovir dipivoxilo, emtricitabina, tenofovir, tenofovir alafenamida, fumarato de tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida, tenofovir disoproxilo, fumarato de tenofovir disoproxilo, hemifumarato de tenofovir disoproxilo, VIDEX® y VIDEX EC® (didanosina, ddl), abacavir, sulfato de abacavir, alovudina, apricitabina, censavudina, didanosina, elvucitabina, festinavir, fosalvudina tidoxilo, fozivudina tidoxilo, lamivudina, fosfazida, estavudina, zalcitabina, zidovudina, y KP-1461.

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-dicaffeoilquínico, derivados del ácido 3,5-dicaffeoilquínico, ácido aurintricarboxílico, derivados del ácido aurintricarboxílico, éster fenetílico del ácido cafeico, derivados del éster fenetílico del ácido cafeico, tirfostina, derivados de tirfostina, quercetina, derivados de quercetina, raltegravir, dolutegravir, JTK-351, cabotegravir y bictegravir.

Los ejemplos de inhibidores de la integrasa (NCINI) del sitio no catalítico o alostérico del VIH incluyen CX-05045, CX-05168, T-169 y CX-14442.

Inhibidores de entrada del VIH

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

Los ejemplos de inhibidores de CCR5 incluyen aplaviroc, vicriviroc, maraviroc, cenicriviroc, PRO-140, adaptavir (RAP-101), nifeviroc (TD-0232), TD-0680 y vMIP (Haimipu).

Los ejemplos de inhibidores de gp41 incluyen albuvirtida, enfuvirtida y sifuvirtida.

Los ejemplos de inhibidores de la unión de CD4 incluyen ibalizumab.

Los ejemplos de inhibidores de gp120 incluyen Radha-108 (receptol) y BMS-663068.

Los ejemplos de inhibidores de CXCR4 incluyen plerixafor 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 latencia

Los ejemplos de agentes de reversión de latencia incluyen inhibidores de histona desacetilasa (HDAC), inhibidores de proteasoma tales como velcade, activadores de proteína quinasa C (PKC), inhibidores de BET-bromodominio 4 (BRD4), ionomicina, PMA, SAHA (ácido suberanilohidroxámico, o suberoilo, anilida, y ácido hidroxámico), IL-15, JQ 1, disulfram, anfotericina B y GSK-343.

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

Los ejemplos de activadores de 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 la nucleocápside p7 del VIH (NCp7) como azodicarbonamida e inhibidores de la proteína de la cápside p24 del VIH.

Terapias basadas en el sistema inmune

Los ejemplos de terapias basadas en el sistema inmune incluyen moduladores de receptores tipo toll como tlr1, tlr2, tlr3, tlr4, tlr5, tlr6, tlr7, tlr8, tlr9, tlr10, tlr11, tlr12 y tlr13; moduladores de la proteína de muerte celular programada 1 (Pd-1); moduladores programados de ligando de muerte 1 (Pd-L1); agonistas de IL-15; DermaVir; interleucina-7; plaquenilo (hidroxicloroquina); proleucina (aldesleucina, 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; polietilenimina polimérica (PEI); gepon; rintatolimod; IL-12; WF-10; VGV-1; MOR-22; BMS-936559; e IR-103.

Inhibidores de fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K)

Los ejemplos de inhibidores de PI3K incluyen idelalisib, alpelisib, buparlisib, CAI orotato, copanlisib, duvelisib, gedatolisib, neratinib, panulisib, perifosina, pictilisib, pilaralisib, puquitinib mesilato, rigosertib, rigosertib sódico, sonolisib, taselisib, AMB-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 los anticuerpos" Ejemplos de anticuerpos contra el VIH, anticuerpos biespecíficos y proteínas terapéuticas "similares a los anticuerpos" incluyen DARTs®, DUOBODIES®, BITES®, XmAbs®, TandAbs®, derivados Fab, BMS-936559, TMB-360 y aquellos dirigidos al VIH gp120 o gp41.

Los ejemplos de aquellos dirigidos al VIH gp120 o gp41 incluyen bavituximab, UB-421, C2F5, C2G12, C4E10, C2F5+C2G12+C4E10, 3-BNC-117, PGT145, PGT121, MDX010 (ipilimumab), VRC01, A32, 7B2, 10E8, VRC-07-523 y VRC07.

Potenciadores farmacocinéticos

Los ejemplos de potenciadores farmacocinéticos incluyen cobicistat y ritonavir.

Agentes terapéuticos adicionales

Los ejemplos de agentes terapéuticos adicionales incluyen los compuestos descritos en 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 (Universidad de Pensilvania), US 2014/0221378 (Japan Tobacco), US 2014/0221380 (Japan Tobacco), WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim), WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim), WO 2013/006792 (Recursos farmacéuticos) y WO 2013/091096 (Boehringer Ingelheim).

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 VIH (vCP1521)/AIDSVAX B/E (gp120) (RV144), vacuna monomérica gp120 VIH-1 subtipo C, Remune, ITV-1, Contre Vir, Ad5-ENVA-48, DCVax-001 (CDX-2401), Vacc-4x, Vacc-C5, VAC-3S, adenovirus recombinante de ADN multiclade-5 (rAd5), Pennvax-G, Pennvax-GP, VRC-VIH MAB060-00-AB, vacuna de VIH-TriMix-ARNm, VIH-LAMP-vax, Ad35, Ad35-GRIN, NAcGM3/VSSP ISA-51, vacunas con adyuvante poli-ICLC, TatImmune, GTU-multiVIH (FIT-06), gp140[delta]V2.TV1 + MF-59, vacuna rVSVIN VIH-1 gag, vacuna SeV-Gag, AT-20, DNK-4, ad35-Grin/ENV, TBC-M4, HIVAX, HIVAX-2, NYVAC- VIH-PT1, NYVAC-VIH-PT4, ADN-VIH-PT123, rAAV1-PG9DP, GOVX-B11, GOVX-B21, TVI-VIH-1, Ad-4(Ad4-env Clade C+Ad4-mGag), EN41-UGR7C, EN41-FPA2, PreVaxTat, AE-H, MYM-V101, CombiVIHvac, ADVAX, MYM-V201, MVA-CMDR, ADN-Ad5 gag/pol/nef/nev (HVTN505), MVATG-17401, ETV-01, CDX-1401, rcAD26.MOS1.VIH-Env, vacuna Ad26.Mod.VIH, AGS-004, AVX-101, AVX-201, PEP-6409, SAV-001, ThV-01, TL-01, TUTI-16, VGX-3300 y vacunas de partículas similares a virus, como la vacuna pseudovirión.

Terapia combinada de VIH

En una realización particular, un compuesto de Fórmula (I), o compuesto 1, o compuesto 2, o compuesto 3 o compuesto 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con o sin un inhibidor de proteasoma, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es administrado o combinado con uno, dos, tres, cuatro o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de ATRIPLA® (efavirenz, fumarato de tenofovir disoproxilo y emtricitabina); COMPLERA® (EVIPLERA®; rilpivirina, fumarato de tenofovir disoproxilo y emtricitabina); STRIBILD® (elvitegravir, cobicistat, fumarato de tenofovir disoproxilo y emtricitabina); TRUVADA® (fumarato de tenofovir disoproxilo y emtricitabina; TDF + FTC); adefovir; adefovir dipivoxilo; cobicistat; emtricitabina; tenofovir; tenofovir disoproxilo; fumarato de tenofovir disoproxilo; 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; calcio de fosamprenavir 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); Hlviral; lamivudina y fumarato de tenofovir disoproxilo; efavirenz, lamivudina y fumarato de tenofovir disoproxilo; fosfazida; lamivudina, nevirapina y zidovudina; abacavir; y sulfato de abacavir.

En una realización específica, un compuesto de Fórmula (I), o compuesto 1, o compuesto 2, o compuesto 3 o compuesto 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con o sin un inhibidor de proteasoma, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es administrado o combinado con un nucleósido o inhibidor de nucleótido del VIH de la transcriptasa inversa y un inhibidor no nucleósido del VIH de la transcriptasa inversa. En otra realización específica, un compuesto divulgado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra o combina con un nucleósido del VIH o un inhibidor de nucleótido de la transcriptasa inversa, y un compuesto inhibidor de la proteasa del VIH. En una realización adicional, un compuesto de Fórmula (I), o compuesto 1, o compuesto 2, o compuesto 3 o compuesto 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con o sin un inhibidor de proteasoma, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es administrado o combinado con un nucleósido o inhibidor de nucleótido del VIH de la transcriptasa inversa, un inhibidor no nucleósido del VIH de la transcriptasa inversa y un potenciador farmacocinético. En ciertas realizaciones, se administra un compuesto de Fórmula (I), o compuesto 1, o compuesto 2, o compuesto 3 o compuesto 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con o sin un inhibidor de proteasoma, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o combinado con al menos un inhibidor de nucleósidos de VIH de la transcriptasa inversa, un inhibidor de la integrasa y un potenciador farmacocinético. En ciertas realizaciones, se administra un compuesto de Fórmula (I), o compuesto 1, o compuesto 2, o compuesto 3 o compuesto 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con o sin un inhibidor de proteasoma, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o combinado con al menos un inhibidor de nucleósidos de VIH de la transcriptasa inversa y un inhibidor de integrasa. En otra realización, se administra un compuesto de Fórmula (I), o compuesto 1, o compuesto 2, o compuesto 3 o compuesto 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con o sin un inhibidor de proteasoma, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o combinado con dos nucleósidos de VIH o inhibidores de nucleótidos de la transcriptasa inversa. En ciertas realizaciones, se administra un compuesto de Fórmula (I), o compuesto 1, o compuesto 2, o compuesto 3 o compuesto 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con o sin un inhibidor de proteasoma, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o combinado con al menos dos inhibidores de nucleósidos o nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa y un inhibidor de la integrasa. En ciertas realizaciones, se administra un compuesto de Fórmula (I), o compuesto 1, o compuesto 2, o compuesto 3 o compuesto 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con o sin un inhibidor de proteasoma, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o combinado con dos inhibidores nucleósidos o nucleótidos del VIH de la transcriptasa inversa y un inhibidor de la integrasa.

En una realización particular, un compuesto de Fórmula (I), o compuesto 1, o compuesto 2, o compuesto 3 o compuesto 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con o sin un inhibidor de proteasoma, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es administrado o combinado con sulfato de abacavir, tenofovir, tenofovir disoproxilo, fumarato de tenofovir disoproxilo, hemifumarato de tenofovir disoproxilo, tenofovir alafenamida o hemifumarato de tenofovir alafenamida.

En una realización particular, un compuesto de Fórmula (I), o compuesto 1, o compuesto 2, o compuesto 3 o compuesto 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con o sin un inhibidor de proteasoma, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es administrado o combinado con tenofovir, tenofovir disoproxilo, fumarato de tenofovir disoproxilo, tenofovir alafenamida o hemifumarato de tenofovir alafenamida.

En una realización particular, un compuesto de Fórmula (I), o compuesto 1, o compuesto 2, o compuesto 3 o compuesto 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con o sin un inhibidor de proteasoma, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es administrado o combinado con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en sulfato de abacavir, tenofovir, tenofovir disoproxilo, fumarato de tenofovir disoproxilo, tenofovir alafenamida y hemifumarato de tenofovir alafenamida, y un segundo agente terapéutico adicional

seleccionado del grupo que consiste en emtricitabina y lamivudina.

En una realización particular, un compuesto de Fórmula (I), o compuesto 1, o compuesto 2, o compuesto 3 o compuesto 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con o sin un inhibidor de proteasoma, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es administrado o combinado con un primer agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en tenofovir, tenofovir disoproxilo, fumarato de tenofovir disoproxilo, tenofovir alafenamida y hemifumarato de tenofovir alafenamida, y un segundo agente terapéutico adicional, en donde el segundo agente terapéutico adicional es emtricitabina.

Se puede administrar o combinar un compuesto de Fórmula (I), o compuesto 1, o compuesto 2, o compuesto 3 o compuesto 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con o sin un inhibidor de proteasoma, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con uno o más agentes terapéuticos adicionales en cualquier cantidad de dosificación del compuesto de Fórmula (I), o compuesto 1, o compuesto 2, o compuesto 3 o compuesto 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (p. ej., de 50 mg a 1000 mg de compuesto) y, si está presente, cualquier cantidad de dosificación del inhibidor de proteasoma (p. ej., de 50 mg a 1000 mg de compuesto).

En ciertas realizaciones, se administra un compuesto de Fórmula (I), o compuesto 1, o compuesto 2, o compuesto 3 o compuesto 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con o sin un inhibidor de proteasoma, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o combinado con 5-30 mg de fumarato de tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida o tenofovir alafenamida y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, se administra un compuesto de Fórmula (I), o compuesto 1, o compuesto 2, o compuesto 3 o compuesto 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con o sin un inhibidor de proteasoma, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o combinado con 5-10, 5-15, 5-20, 5-25, 25-30, 20-30, 15-30 o 10-30 mg de fumarato de tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida o tenofovir alafenamida, y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o compuesto 1, o compuesto 2, o compuesto 3 o compuesto 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con o sin un inhibidor de proteasoma, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra o combina con 10 mg de fumarato de tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida, o tenofovir alafenamida y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, se administra un compuesto de Fórmula (I), o compuesto 1, o compuesto 2, o compuesto 3 o compuesto 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con o sin un inhibidor de proteasoma, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o combinado con 25 mg de fumarato de tenofovir alafenamida, hemifumarato de tenofovir alafenamida o tenofovir alafenamida y 200 mg de emtricitabina. Se puede administrar o combinar un compuesto de Fórmula (I), o compuesto 1, o compuesto 2, o compuesto 3 o compuesto 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con o sin un inhibidor de proteasoma, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con los agentes proporcionados aquí en cualquier cantidad de dosificación del compuesto (p. ej., de 50 mg a 500 mg de compuesto) y, si está presente, cualquier cantidad de dosificación de inhibidor de proteasoma (p. ej., de 50 mg a 500 mg de compuesto) igual que si cada combinación de dosis se enumeró específica e individualmente.

En ciertas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o compuesto 1, o compuesto 2, o el compuesto 3 o el compuesto 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con o sin un inhibidor de proteasoma, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra o combina con 200-400 mg de fumarato de tenofovir disoproxilo, hemifumarato de tenofovir disoproxilo o tenofovir disoproxilo y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, se administra un compuesto de Fórmula (I), o compuesto 1, o compuesto 2, o compuesto 3 o compuesto 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con o sin un inhibidor de proteasoma, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o combinado con 200-250, 200-300, 200-350, 250-350, 250-400, 350-400, 300-400, o 250-400 mg de fumarato de tenofovir disoproxilo, hemifumarato de tenofovir disoproxilo, o tenofovir disoproxilo, y 200 mg de emtricitabina. En ciertas realizaciones, se administra un compuesto de Fórmula (I), o compuesto 1, o compuesto 2, o compuesto 3 o compuesto 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con o sin un inhibidor de proteasoma, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. o combinado con 300 mg de fumarato de tenofovir disoproxilo, hemifumarato de tenofovir disoproxilo o tenofovir disoproxilo y 200 mg de emtricitabina. Se puede administrar o combinar un compuesto de Fórmula (I), o compuesto 1, o compuesto 2, o compuesto 3 o compuesto 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con o sin un inhibidor de proteasoma, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. los agentes proporcionados aquí en cualquier cantidad de dosificación del compuesto (p. ej., de 50 mg a 500 mg de compuesto) y, si está presente, cualquier cantidad de dosificación del inhibidor de proteasoma (p. ej., de 50 mg a 500 mg de compuesto) igual que si cada combinación de dosis se enumeró específica e individualmente.

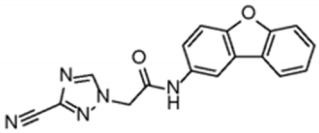
En ciertas realizaciones, se administra un compuesto de Fórmula (I), o compuesto 1, o compuesto 2, o compuesto 3 o compuesto 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con o sin un inhibidor de proteasoma, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o combinado con un tratamiento con cART (terapia antirretroviral combinada). En algunas realizaciones, el tratamiento antirretroviral se selecciona del grupo que consiste de tenofovir disoproxilo/emtricitabina, tenofovir alafenamida/emtricitabina, tenofovir disoproxilo/elvitegravir, tenofovir alafenamida/elvitegravir, tenofovir disoproxilo/elvitegravir, tenofovir alafenamida/elvitegravir, tenofovir disoproxilo/efavirenz, tenofovir alafenamida/efavirenz, tenofovir disoproxilo/atazanavir, tenofovir alafenamida/atazanavir, tenofovir disoproxilo/darunavir, tenofovir alafenamida/darunavir, tenofovir disoproxilo/raltegravir, tenofovir alafenamida/raltegravir, tenofovir disoproxilo/rilpivirina, tenofovir

alafenamida/rilpivirina, tenofovir disoproxilo/dolutegravir, tenofovir alafenamida/dolutegravir, emtricitabina/elvitegravir, emtricitabina/efavirenz, emtricitabina/atazanavir, emtricitabina/darunavir, emtricitabina/raltegravir, emtricitabina/rilpivirina, emtricitabina/dolutegravir, elvitegravir/efavirenz, elvitegravir/atazanavir, elvitegravir/darunavir, elvitegravir/raltegravir, elvitegravir/rilpivirina, efavirenz/atazanavir, efavirenz/darunavir, efavirenz/raltegravir, efavirenz/rilpivirina, atazanavir/darunavir, atazanavir/raltegravir, atazanavir/rilpivirina, darunavir/raltegravir, darunavir/rilpivirina, raltegravir/rilpivirina, darunavir/ritonavir, GSK1265744/rilpivirina, lamivudina/raltegravir, tenofovir disoproxilo/emtricitabina/dolutegravir, tenofovir alafenamida/emtricitabina/dolutegravir, tenofovir disoproxilo/emtricitabina/elvitegravir, tenofovir alafenamida/emtricitabina/elvitegravir, tenofovir disoproxilo/emtricitabina/efavirenz, tenofovir alafenamida/emtricitabina/efavirenz, tenofovir disoproxilo /emtricitabina/atazanavir, tenofovir alafenamida/emtricitabina/atazanavir, tenofovir disoproxilo/emtricitabina/darunavir, tenofovir alafenamida/emtricitabina/darunavir, tenofovir disoproxilo/emtricitabina/raltegravir, tenofovir alafenamida/emtricitabina/raltegravir, tenofovir disoproxilo/emtricitabina/rilpivirina, tenofovir alafenamida/emtricitabina/rilpivirina, tenofovir disoproxilo/elvitegravir/efavirenz, tenofovir alafenamida/elvitegravir/efavirenz, tenofovir disoproxilo/elvitegravir/atazanavir, tenofovir alafenamida/elvitegravir/atazanavir, tenofovir disoproxilo/elvitegravir/darunavir, tenofovir alafenamida/elvitegravir/darunavir, tenofovir disoproxilo/elvitegravir/raltegravir, tenofovir alafenamida/elvitegravir/raltegravir, tenofovir disoproxilo/elvitegravir/rilpivirina, tenofovir alafenamida/elvitegravir/rilpivirina, tenofovir disoproxilo/efavirenz/atazanavir, tenofovir alafenamida/efavirenz/atazanavir, tenofovir disoproxilo/efavirenz/darunavir, tenofovir alafenamida/efavirenz/darunavir, tenofovir disoproxilo/efavirenz/raltegravir, tenofovir alafenamida/efavirenz/raltegravir, tenofovir disoproxilo/efavirenz/rilpivirina tenofovir alafenamida/efavirenz/rilpivirina, tenofovir disoproxilo/atazanavir/darunavir, tenofovir alafenamida/atazanavir/darunavir, tenofovir disoproxilo/atazanavir/raltegravir, tenofovir alafenamida/atazanavir/raltegravir, tenofovir disoproxilo/atazanavir/rilpivirina, tenofovir alafenamida/atazanavir/rilpivirina, tenofovir disoproxilo/darunavir/raltegravir, tenofovir alafenamida/darunavir/raltegravir, tenofovir disoproxilo/darunavir/rilpivirina, tenofovir alafenamida/darunavir/rilpivirina, tenofovir disoproxilo/raltegravir/rilpivirina, tenofovir alafenamida/raltegravir/rilpivirina, emtricitabina/elvitegravir/efavirenz, emtricitabina/elvitegravir/atazanavir, emtricitabina/elvitegravir/darunavir, emtricitabina/elvitegravir/raltegravir, emtricitabina/elvitegravir/rilpivirina, emtricitabina/efavirenz/atazanavir, emtricitabina/efavirenz/darunavir, emtricitabina/efavirenz/raltegravir, emtricitabina/efavirenz/rilpivirina, emtricitabina/atazanavir/darunavir, emtricitabina/atazanavir/raltegravir, emtricitabina/atazanavir/rilpivirina, emtricitabina/darunavir/raltegravir, emtricitabina/darunavir/rilpivirina, emtricitabina/raltegravir/rilpivirina, elvitegravir/efavirenz/atazanavir, elvitegravir/efavirenz/darunavir, elvitegravir/efavirenz/raltegravir, elvitegravir/efavirenz/rilpivirina, elvitegravir/atazanavir/darunavir, elvitegravir/atazanavir/raltegravir, elvitegravir/atazanavir/rilpivirina, elvitegravir/darunavir/raltegravir, elvitegravir/darunavir/rilpivirina, elvitegravir/raltegravir/rilpivirina, efavirenz/atazanavir/darunavir, efavirenz/atazanavir/raltegravir, efavirenz/atazanavir/rilpivirina, efavirenz/darunavir/raltegravir, efavirenz/darunavir/rilpivirina, efavirenz/raltegravir/rilpivirina, atazanavir/darunavir/raltegravir, atazanavir/darunavir/rilpivirina, darunavir/raltegravir/rilpivirina, dolutegravir/abacavir/lamivudina, raltegravir/darunavir, raltegravir/ritonavir/darunavir, raltegravir/cobicistat/darunavir, raltegravir/atazanavir, raltegravir/atazanavir/maraviroc, raltegravir/maraviroc/etravirina, raltegravir/maraviroc/rilpivirina, maraviroc/darunavir/ritonavir, maraviroc/darunavir/cobicistat, raltegravir/darunavir/ritonavir/maraviroc, raltegravir/darunavir/cobicistat/maraviroc, raltegravir/darunavir/ritonavir/etravirina, raltegravir/darunavir/cobicistat/etravirina, atazanavir/ritonavir/efavirenz, atazanavir/cobicistat/efavirenz, raltegravir/etravirina, ritonavir/lopinavir/raltegravir, cobicistat/lopinavir/raltegravir, ritonavir/darunavir/etravirina, cobicistat/darunavir/etravirina, ritonavir/lopinavir y ritonavir/lopinavir/maraviroc, tenofovir disoproxilo/bictegravir, tenofovir alafenamida/ bictegravir, tenofovir disoproxilo/emtricitabina/bictegravir, tenofovir alafenamida/emtricitabina/bictegravir, tenofovir alafenamida hemifumarato/emtricitabina/bictegravir sódico, tenofovir disoproxilo/cabotegravir, tenofovir alafenamida/ cabotegravir, tenofovir disoproxilo/emtricitabina/cabotegravir, tenofovir alafenamida/emtricitabina/cabotegravir, cabotegravir/rilpivirina.

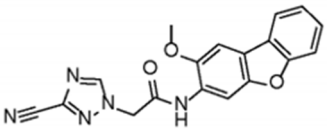
En una realización, los kits que comprenden un compuesto de Fórmula (I), o compuesto 1, o compuesto 2, o compuesto 3 o compuesto 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con o sin un inhibidor de proteasoma, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más (p. ej., uno, dos, tres, uno o dos, o uno a tres) se proporcionan agentes terapéuticos adicionales.

En la siguiente descripción de los ejemplos, se describen realizaciones específicas en las que se puede practicar la invención. Estas realizaciones se describen con suficiente detalle para permitir a los expertos en la técnica practicar la invención. Se pueden utilizar otras realizaciones y lógicas y se pueden hacer otros cambios sin apartarse del alcance de la invención. Por lo tanto, la siguiente descripción detallada no debe tomarse en un sentido limitativo, y el alcance de la invención se define solo por las reivindicaciones adjuntas, junto con el alcance completo de equivalentes a los que tienen derecho tales reivindicaciones.

Ejemplos



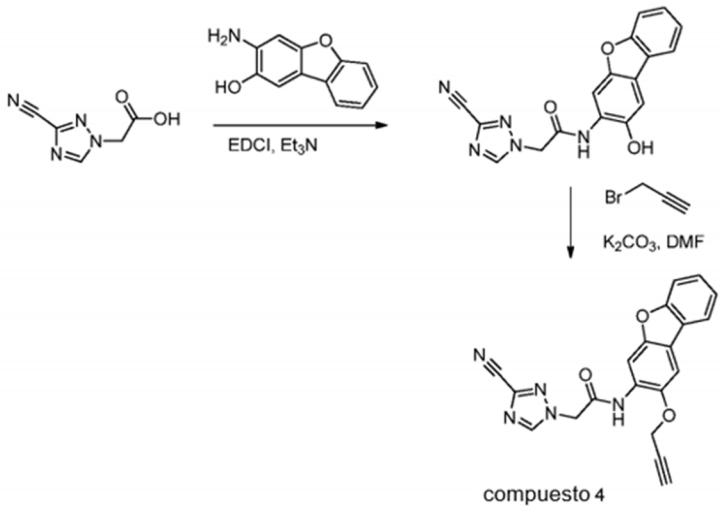
compuesto 1



compuesto 2

El compuesto 1 y el compuesto 2 se compraron de Enamine Ltd (Monmouth Jct., NJ).

Ejemplo 1. Síntesis de 2-(3-ciano-1H-1,2,4-triazol-1-ilo)-N-(2-(prop-2-in-1-iloxi)dibenzo[b,d]furan-3-ilo)acetamida (compuesto 4)



compuesto 4

El ácido 2-(3-ciano-1H-1,2,4-triazol-1-ilo)acético (38 mg, 0,25 mmol) y 3-aminodibenzo[b,d]furan-2-ol (50 mg, 0,25 mmol) disuelto en 3 ml de diclorometano. Se añadió EDCI (1-etilo-3-(3-dimetilaminopropilo)carbodiimida, 72 mg, 0,38 mmol) seguido de trietilamina (76 mg, 0,75 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 5 horas, luego se diluyó con 1N HCl (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se evaporó al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía flash sobre 4 g de gel de sílice con 0-100% de acetato de etilo en hexano como eluyente que dio 2-(3-ciano-1H-1,2,4-triazol-1-ilo)-N-(2-hidroxidibenzo[b,d]furan-3-ilo)acetamida.

Se disolvió 2-(3-ciano-1H-1,2,4-triazol-1-ilo)-N-(2-hidroxidibenzo[b,d]furan-3-ilo)acetamida (25 mg, 0,075 mmol) en DMF (3ml). Se añadió carbonato de potasio anhidro (47 mg, 0,75 mmol) seguido de 3-bromopropino (0,04 ml, 0,38 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa seguido de cromatografía flash en gel de sílice 4 g con acetato de etilo al 10-80% en hexano como eluyente que dio 2-(3-ciano-1H-1,2,4-triazol-1-ilo)-N-(2-(prop-2-ina-1-iloxi)dibenzo[b,d]furan-3-ilo)acetamida. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,08 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,48 - 7,34 (m, 2H), 5,48 (s, 2H), 5,03 (s, 2H), 3,64 (s, 1H). MS (m/z) 372,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 2. Síntesis de 2-(3-ciano-1H-1,2,4-triazol-1-ilo)-N-(9-oxo-9H-fluoren-2-ilo)acetamida (compuesto 3)

Se sintetizó 2-(3-ciano-1H-1,2,4-triazol-1-ilo)-N-(9-oxo-9H-fluoren-2-ilo)acetamida de manera similar al ejemplo 1 mediante el acoplamiento de ácido 2-(3-ciano-1H-1,2,4-triazol-1-ilo)acético con 2-amino-9H-fluoren-9-ona. MS (m/z) 330,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 3. Expresión inducida de VIH-1 en cultivos de células CD4 en reposo de sujetos infectados por VIH-1 en cART

Para evaluar la capacidad de activar la expresión del VIH-1 en cultivos de células CD4 en reposo infectadas de forma latente, se obtuvieron muestras de leucoféresis de sujetos infectados con VIH-1 en terapia antirretroviral combinada (cART) y se suprimieron viralmente con ARN de VIH en plasma < 50 copias/ml durante ≥ 1 año. El producto de leucaféresis se diluyó con STF y se colocó en capas sobre Ficoll para el aislamiento de PBMC. Las PBMC se trataron con tampón de lisis de glóbulos rojos y descansaron durante la noche (10 millones de células/ml) en medio de cultivo de tejidos (RPMI 1640 suplementado con FBS al 10% y Pen/Strep) antes del aislamiento de Células T CD4 reposo (CD69-CD25-HLA-DR-) de acuerdo con las instrucciones del fabricante (EasySep Human CD4 T cell Enrichment Kit modificado para también agotar las células CD69+, CD25+ o HLA-DR+). Las células T CD4 en reposo se cultivaron en cuatro pocillos replicados por condición con los compuestos indicados o con dimetilsulfóxido (DMSO, control de

vehículo) durante 6 días. Para evaluar la inversión de latencia que ocurre en respuesta a la activación mitogénica de las células T, las células se incubaron con 50 ng/ml de forbol 12-miristato 13-acetato (PMA) y 500 ng/ml de ionomicina. A menos que se indique lo contrario, se usó exposición continua. Cuando se indican pulsos, al final del pulso, las células se hilaron tres veces a 500 x g durante 5 minutos, el sobrenadante se decantó y se reemplazó con un volumen igual de medio fresco. Cuando se combina con otro compuesto que no fue pulsado, el compuesto con exposición continua se volvió a agregar a la concentración indicada. Los cultivos se mantuvieron en presencia de antivirales (elvitegravir y efavirenz a 100 nM cada uno) para evitar la propagación y amplificación viral a fin de medir la cantidad de viriones producidos (reversión de latencia) por los compuestos indicados. Al final del período de incubación, se recogieron los sobrenadantes de cultivo sin células y se cuantificaron los niveles de ARN del VIH-1 mediante la prueba COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan VIH-1, v2,0 (Roche). Se usó romidepsina como control. Romidepsina es un inhibidor de HDAC con actividad de reversión de latencia VIH (patógenos PLoS (2015), 11(9), e1005142). La combinación de un éster de forbol (PMA) y un ionóforo de calcio (ionomicina) también se usó como un control mitogénico que tiene una fuerte actividad de reversión de la latencia del VIH. Como esta combinación induce la proliferación y activación de células T globales, la administración sistémica probablemente induciría una toxicidad significativa. Como tal, la PMA y la ionomicina son útiles estrictamente como una herramienta para controlar la cantidad de virus que se puede producir en respuesta a un estímulo fuertemente activador.

Tabla 1: Activación de la expresión de VIH-1 por el compuesto 1 en células T CD4 en reposo de sujetos infectados por VIH-1 en cART

	Sujeto ID (n = 10)	6 µM Compuesto 1	3 µM Compuesto 1	1 µM Compuesto 1	40 nM Romidepsina, 4h pulso	PMA + ionomicina
Activación fold de VIH	1	2,91	4,04	0,630	14,2	20,4
	2	5,86	8,91	1,66	3,09	34,2
	3	4,79	1,23	1,05	3,43	96,0
	4	8,46	0,801	ND[b]	0,77	283
	5	12,9	3,10	ND	1,58	50,3
	8	3,22	1,13	ND	2,35	46,6
	9	7,30	2,98	ND	4,15	42,6
	10	2,82	1,26	ND	2,51	13,9
	11	3,56	3,94	ND	5,60	28,3
	12	36,2	15,4	0,535	16,3	68,5
	13	29,6	10,3	1,01	5,26	1130
	14	1,54	1,63	1,00	1,62	16,6
	15	10,8	4,82	1,00	1,25	113
	18	3,36	0,994	ND	2,18	45,9
	20	2,27	0,869	ND	1,12	6,63
	21	6,21	7,04	ND	0,88	15,5
	25	23,3	6,52	2,21	23,1	49,6
	Media geométrica	6,32	2,94	1,03	2,73	46,7

[a]Activación fold de VIH se calcula como relación de la concentración de ARN de VIH detectada en supernadantes de cultivo celular de muestras tratadas con compuesto relativas a muestras tratadas con DMSO.
[b]ND indica que el valor no ha sido determinado.

Tabla 2: Activación de la expresión de VIH-1 por el compuesto 2 en células T CD4 en reposo de sujetos infectados por VIH-1 en cART

	Sujeto ID (n = 8)	6 µM Compuesto 2	3 µM Compuesto 2	1 µM Compuesto 2	40 nM Romidepsina, 4h pulso	PMA + ionomicina
Activación fold de VIH[a]	1	4,16	4,03	1,21	14,2	20,4
	2	2,47	3,22	1,03	3,09	34,2
	3	4,41	2,03	1,04	3,43	96,0
	4	ND[b]	3,42	ND	0,77	283
	5	ND	1,77	ND	1,58	50,3
	8	ND	1,00	ND	2,35	46,6
	9	ND	2,70	ND	4,15	42,6
	11	ND	7,69	ND	5,60	28,3
	Media geométrica	3,56	2,76	1,09	3,16	52,0

[a]Activación fold de VIH se calcula como relación de la concentración de ARN de VIH detectada en supernadantes de cultivo celular de muestras tratadas con compuesto relativas a muestras tratadas con DMSO.
[b]ND indica que el valor no ha sido determinado.

Tabla 3: Activación de la expresión de VIH-1 por el compuesto 3 en células T CD4 en reposo de sujetos infectados por VIH-1 en cART

	Sujeto ID (n = 8)	6 µM Compuesto 3	3 µM Compuesto 3	1 µM Compuesto 3	40 nM Romidepsina, 4h pulso	PMA + ionomicina
Activación fold de VIH[a]	1	2,14	1,59	1,14	14,2	20,4
	2	2,21	2,54	ND[b]	3,09	34,2
	3	3,75	2,88	2,32	3,43	96,0
	4	ND	1,23	ND	0,77	283
	5	ND	3,24	ND	1,58	50,3
	8	ND	1,77	ND	2,35	46,6
	9	ND	2,42	ND	4,15	42,6
	11	ND	4,05	ND	5,60	28,3
	Media geométrica	2,61	2,31	1,62	3,16	52,0

[a]Activación fold de VIH se calcula como relación de la concentración de ARN de VIH detectada en supernadantes de cultivo celular de muestras tratadas con compuesto relativas a muestras tratadas con DMSO.
[b]ND indica que el valor no ha sido determinado.

Tabla 4: Activación de la expresión de VIH-1 por el compuesto 4 en células T CD4 en reposo de sujetos infectados por VIH-1 en cART

	Sujeto ID (n = 5)	6 µM Compuesto 4	3 µM Compuesto 4	1 µM Compuesto 4	40 nM Romidepsina, 4h pulso	PMA + ionomicina
Activación fold de VIH[a]	18	3,14	2,59	ND[b]	2,18	45,92
	19	4,21	1,54	ND	1,38	82,5
	20	3,75	ND	ND	1,12	6,63
	21	4,55	ND	ND	0,88	15,5
	25	ND	8,97	1,09	23,1	49,6
	Media geométrica	3,97	3,54	1,09	2,33	28,7

[a]Activación fold de VIH se calcula como relación de la concentración de ARN de VIH detectada en supernadantes de cultivo celular de muestras tratadas con compuesto relativas a muestras tratadas con DMSO.
[b]ND indica que el valor no ha sido determinado.

Tabla 5: Activación sinérgica de la expresión de VIH-1 por el compuesto 1 y bortezomib en células T CD4 en reposo de sujetos infectados por VIH-1 en cART

	Sujeto ID (n = 10)	3 µM Compuesto 1	15 nM Bortezomib 24h pulso	15 nM Bortezomib 24h pulso + 3 µM Compuesto 1	PMA + ionomicina
Activación fold de VIH[a]	26	1,09	1,10	49,1	138,6
	4	0,80	3,47	232	283
	5	3,10	3,82	171	50,3
	12	15,4	0,77	39,6	68,5
	14	1,63	1,99	12,9	16,6
	15	4,82	0,88	13,6	113
	16	30,4	1,09	231	185
	23	0,97	0,39	3,04	11,5
	24	1,40	1,41	8,55	39,21
	25	6,52	1,84	144	49,6
	Media geométrica	3,12	1,36	40,4	63,3
[a]Activación fold de VIH se calcula como relación de la concentración de ARN de VIH detectada en supernadantes de cultivo celular de muestras tratadas con compuesto relativas a muestras tratadas con DMSO.					

Tabla 6: Activación sinérgica de la expresión de VIH-1 por el compuesto 1 y carfilzomib en células T CD4 en reposo de sujetos infectados por VIH-1 en cART

	Sujeto ID (n = 9)	3 µM Compuesto 1	0,3 µM Carfilzomib, 15 min pulso	0,3 µM Carfilzomib, 15 min pulso + 3 µM Compuesto 1	PMA + ionomicina
Activación fold de VIH[a]	6	1,86	2,97	50,1	32,2
	7	11,4	0,63	39,1	55,8
	8	1,13	0,91	8,59	46,6
	9	2,98	0,64	80,1	42,6
	10	1,26	1,00	0,69	13,9
	11	3,94	1,44	5,16	28,3
	14	1,63	0,89	7,08	16,6
	15	4,82	1,00	38,1	113
	16	30,4	1,05	248	185
	Media geométrica	3,53	1,04	19,0	42,8
[a]Activación fold de VIH se calcula como relación de la concentración de ARN de VIH detectada en supernadantes de cultivo celular de muestras tratadas con compuesto relativas a muestras tratadas con DMSO.					

Tabla 7: Activación sinérgica de la expresión de VIH-1 por el compuesto 1 y oprozomib en células T CD4 en reposo de sujetos infectados por VIH-1 en cART

	Sujeto ID (n = 7)	3 µM Compuesto 1	100 nM Oprozomib, 1 h pulso	100 nM Oprozomib, 1 h pulso + 3 µM Compuesto 1	PMA + ionomicina
Activación fold de VIH[a]	4	0,80	2,33	79,2	283
	5	3,10	1,59	251	50,3
	6	1,86	1,01	1,68	32,2
	7	11,4	6,67	34,3	55,8
	12	15,4	1,59	19,3	68,5
	13	10,3	3,56	240	1130
	16	30,4	3,02	320	185
	Media geométrica	5,92	2,37	55,8	120
[a]Activación fold de VIH se calcula como relación de la concentración de ARN de VIH detectada en supernadantes de cultivo celular de muestras tratadas con compuesto relativas a muestras tratadas con DMSO.					

Tabla 8: Activación sinérgica de la expresión de VIH-1 por el compuesto 2 y bortezomib en células T CD4 en reposo de sujetos infectados por VIH-1 en cART

	Sujeto ID (n = 7)	3 µM Compuesto 1	100 nM Oprozomib, 1 h pulso	100 nM Oprozomib, 1 h pulso + 3 µM Compuesto 1	PMA + ionomicina
Activación fold de VIH[a]	4	3,42	3,47	82,7	283
	5	1,77	3,82	166	50,3
	Media geométrica	2,46	3,64	117	119
[a]Activación fold de VIH se calcula como relación de la concentración de ARN de VIH detectada en supernadantes de cultivo celular de muestras tratadas con compuesto relativas a muestras tratadas con DMSO.					

Tabla 9: Activación sinérgica de la expresión de VIH-1 por el compuesto 3 y bortezomib en células T CD4 en reposo de sujetos infectados por VIH-1 en cART

	Sujeto ID (n = 2)	3 µM Compuesto 3	15 nM bortezomib, 24 h pulso	3 uM Compuesto 3 + 15 nM bortezomib, 24 h pulso	PMA + ionomicina
Activación fold de VIH[a]	4	1,23	3,47	10,2	283
	5	3,24	3,82	69,0	50,3
	Media geométrica	1,99	3,64	26,6	119
[a]Activación fold de VIH se calcula como relación de la concentración de ARN de VIH detectada en supernadantes de cultivo celular de muestras tratadas con compuesto relativas a muestras tratadas con DMSO.					

Tabla 10: Activación sinérgica de la expresión de VIH-1 por el compuesto 4 y bortezomib en células T CD4 en reposo de sujetos infectados por VIH-1 en cART

	Sujeto ID (n = 3)	3 µM Compuesto 4	15 nM bortezomib, 24 h pulso	3 uM Compuesto 4 + 15 nM bortezomib, 24 h pulso	PMA + ionomicina
Activación fold de VIH[a]	18	2,93	1,59	9,53	6,63
	19	1,69	3,81	102	45,9
	25	8,97	1,84	10,8	49,6
	Media geométrica	8,97	2,23	21,9	24,7
[a]Activación fold de VIH se calcula como relación de la concentración de ARN de VIH detectada en supernadantes de cultivo celular de muestras tratadas con compuesto relativas a muestras tratadas con DMSO.					

Tabla 11: Activación sinérgica de la expresión de VIH-1 por el compuesto 2 y carfilzomib en células T CD4 en

reposo de sujetos infectados por VIH-1 en cART

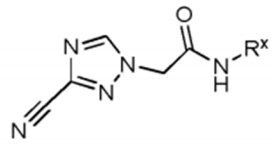
	Sujeto ID (n = 3)	3 µM Compuesto 2	0,3 µM Carfilzomib, 15 min pulso	3 µM Compuesto 2 + 0,3 µM Carfilzomib, 15 min pulso	PMA + ionomicina
Activación fold de VIH[a]	8	1,00	0,91	50,0	46,6
	9	2,70	0,64	97,7	42,6
	11	7,69	1,44	1,48	28,3
	Media geométrica	2,75	0,94	19,3	38,3
[a]Activación fold de VIH se calcula como relación de la concentración de ARN de VIH detectada en supernadantes de cultivo celular de muestras tratadas con compuesto relativas a muestras tratadas con DMSO.					

Tabla 12: Activación sinérgica de la expresión de VIH-1 por el compuesto 3 y carfilzomib en células T CD4 en reposo de sujetos infectados por VIH-1 en cART

	Sujeto ID (n = 3)	3 µM Compuesto 3	0,3 µM Carfilzomib, 15 min pulso	3 µM Compuesto 3 + 0,3 µM Carfilzomib, 15 min pulso	PMA + ionomicina
Activación fold de VIH[a]	8	1,77	0,91	3,59	46,6
	9	2,42	0,64	10,4	42,6
	11	4,05	1,44	1,26	28,3
	Media geométrica	2,59	0,94	3,61	38,3
[a]Activación fold de VIH se calcula como relación de la concentración de ARN de VIH detectada en supernadantes de cultivo celular de muestras tratadas con compuesto relativas a muestras tratadas con DMSO.					

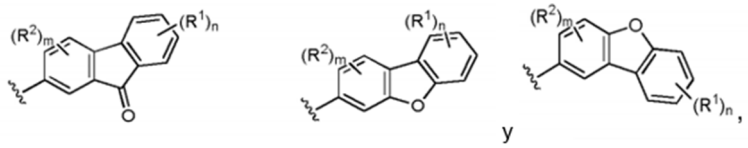
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I)



(I)

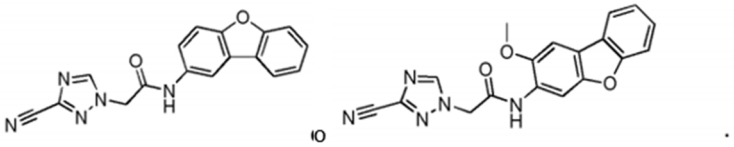
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:
R^x se selecciona del grupo que consiste en



y

cada R^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquinilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{1-6} heteroalquilo, CN, NR^aR^b, SR^a y OR^a,
cada R^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{1-6} heteroalquilo, CN, NH_2, $NR^cRdç$, SR^c y OR^c,
cada R^a se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquinilo y C_{2-6} alquenilo,
cada R^b se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquinilo y C_{2-6} alquenilo,
cada R^c se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_{1-6} alquilo y C_{1-6} haloalquilo,
cada R^d se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, C_{1-6} alquilo y C_{1-6} haloalquilo,
n es 0, 1,2, 3 o 4, y
m es 0, 1,2 o 3,

siempre que el compuesto no sea



2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde m=0

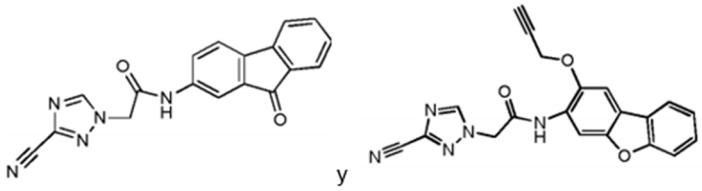
3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde

(i) m=1 y R^2 es $-OR^a$; o
(ii) m=1, R^2 es $-OR^a$, y R^a se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_{1-6} alquilo y C_{2-6} alquinilo.

4. El compuesto de la reivindicación 3, en donde R^a es metilo o $-CH_2C{\equiv}CH$.

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde n=0.

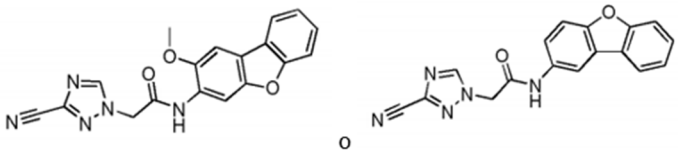
6. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:



y

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

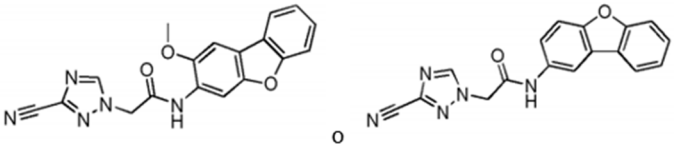
7. Una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o un compuesto de Fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. La composición de la reivindicación 7, que comprende además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y/o uno o más agentes anti-VIH.

9. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o un compuesto de Fórmula:



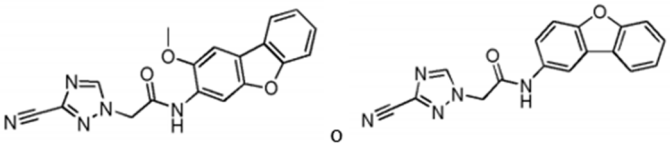
para uso en:

(i) tratar una infección por VIH en un ser humano, en donde dicho uso comprende administrar a un ser humano que lo necesite una cantidad farmacéuticamente efectiva de dicho compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
(ii) tratar una infección por VIH induciendo la expresión del gen del VIH en un humano infectado con VIH, en donde dicho uso comprende administrar al humano infectado con VIH una cantidad farmacéuticamente efectiva de dicho compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
(iii) tratar una infección por VIH reduciendo el reservorio de VIH latente en un humano infectado con VIH, en donde dicho uso comprende administrar al humano una cantidad farmacéuticamente efectiva de dicho compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 9, que comprende además administrar uno o más agentes anti-VIH.

11. La composición farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 7 u 8 que comprende además un inhibidor de proteasoma, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

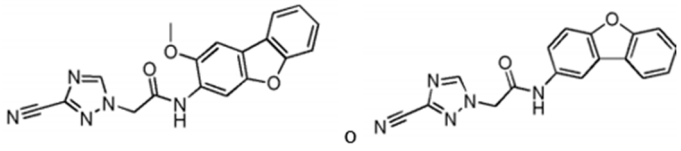
12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o un compuesto de Fórmula:



y un inhibidor de la proteasoma, para uso en:

(i) tratar una infección por VIH en un humano, en donde dicho uso comprende administrar a un humano que lo necesite una cantidad farmacéuticamente efectiva de dicho compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una cantidad farmacéuticamente efectiva de dicho inhibidor de proteasoma, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
(ii) tratar una infección por VIH induciendo la expresión del gen del VIH en un humano infectado con VIH, en donde dicho uso comprende administrar al humano infectado con VIH una cantidad farmacéuticamente efectiva de dicho compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una cantidad farmacéuticamente efectiva de dicho inhibidor de proteasoma, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o
(iii) tratar una infección por VIH reduciendo el reservorio de VIH latente en un ser humano infectado con VIH, en donde dicho uso comprende administrar al ser humano una cantidad farmacéuticamente efectiva de dicho compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una cantidad farmacéuticamente efectiva de dicho inhibidor de proteasoma, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o un compuesto de Fórmula:



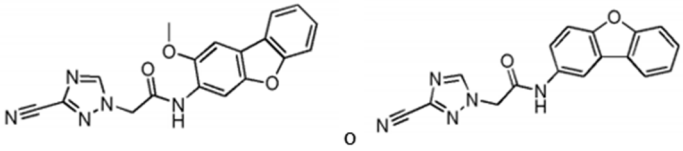
para uso en:

(i) eliminar una infección por VIH en un ser humano, en donde dicho uso comprende administrar a un ser humano que lo necesite una cantidad farmacéuticamente efectiva de dicho compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una cantidad farmacéuticamente efectiva de un inhibidor de proteasoma, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

(ii) reducir la viremia del VIH en un ser humano infectado con VIH, en donde dicho uso comprende administrar al ser humano una cantidad farmacéuticamente eficaz de dicho compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una cantidad farmacéuticamente eficaz de un inhibidor de proteasoma, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. Un kit que comprende:

(1) una composición que comprende una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o un compuesto de Fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(2) una composición que comprende una cantidad farmacéuticamente efectiva de un inhibidor de proteasoma, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

(3) instrucciones para su coadministración.

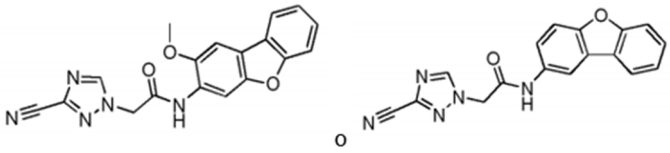
15. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 9 (i), en donde dicho uso comprende:

a) administrar al ser humano que lo necesita una cantidad farmacéuticamente efectiva de un régimen combinado de terapia antirretroviral; y

b) administrar al ser humano una cantidad farmacéuticamente efectiva de dicho compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una cantidad farmacéuticamente efectiva de un inhibidor de proteasoma, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 15, en donde el paso a) y el paso b) se llevan a cabo secuencialmente, o en donde el paso a) y el paso b) se llevan a cabo simultáneamente.

17. Una (a) cantidad farmacéuticamente efectiva de un régimen combinado de terapia antirretroviral; y una (b) cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o un compuesto de Fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una cantidad farmacéuticamente efectiva de un inhibidor de proteasoma, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; para uso en el tratamiento de una infección por VIH en un ser humano.

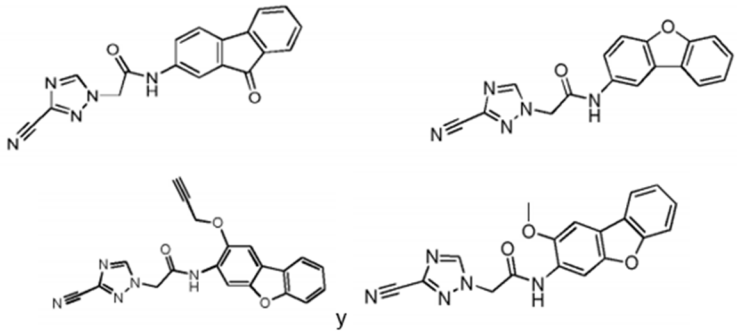
18. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 17, en donde a) se administra antes de b), o en donde a) y b) se administran simultáneamente.

19. El compuesto para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 13, 15 o 16, la composición de

acuerdo con la reivindicación 11, el compuesto y el inhibidor de proteasoma para uso de acuerdo con la reivindicación 12, el kit de acuerdo con la reivindicación 14 o el (a) y (b) para uso de acuerdo con la reivindicación 17 o 18, en donde el inhibidor de proteasoma se selecciona del grupo que consiste en bortezomib, carfilzomib, ixazomib, oprozomib, marizomib, VLX-1570, FV-214, FV-162, ONYX-0914, G4-1, LC-530110, VL-01, argirina F, VR-23 y UK-202, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

20. El compuesto para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 13, 15 o 16, la composición de acuerdo con la reivindicación 11, el compuesto y el inhibidor de proteasoma para uso de acuerdo con la reivindicación 12, el kit de acuerdo con la reivindicación 14 o el (a) y (b) para uso de acuerdo con la reivindicación 17 o 18, en donde el inhibidor de proteasoma se selecciona del grupo que consiste en bortezomib, carfilzomib y oprozomib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

21. El compuesto para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9, 10, 13, 15, 16, 19 o 20, la composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11, 19 o 20, el compuesto y el inhibidor de proteasoma para uso de acuerdo con cualquier una de las reivindicaciones 12, 19 o 20, el kit de acuerdo con la reivindicación 14, 19 o 20, o (a) y (b) para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17, 18, 19 o 20, en donde se selecciona el compuesto del grupo formado por



y

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.