(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 747 633**

(51) Int. CI.:

C07D 239/28 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.07.2015 PCT/US2015/040848**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **21.01.2016 WO16011316**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.07.2015 E 15822801 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.06.2019 EP 3169684**

(54) Título: **Combinación de inhibidor KMO 6-(3-cloro-4-ciclopropoxifenilo)pirimidina-4-ácido carboxílico con un agente antiviral para el tratamiento de trastornos neurológicos relacionados con VIH**

(30) Prioridad:

17.07.2014 US 201462025840 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.03.2020

(73) Titular/es:

CHDI FOUNDATION, INC. (100.0%)
350 Seventh Ave, Suite 200
New York, NY 10001, US

(72) Inventor/es:

DOMINGUEZ, CELIA;
MUÑOZ-SANJUAN, IGNACIO y
TOLEDO-SHERMAN, LETICIA

(74) Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

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

Combinación de inhibidor KMO 6-(3-cloro-4-ciclopropoxifenilo)pirimidina-4-ácido carboxílico con un agente antiviral para el tratamiento de trastornos neurológicos relacionados con VIH

[0001] En el presente documento se proporcionan ciertos inhibidores de quinurenina-3-monooxigenasa para su uso en terapias adyuvantes para los trastornos relacionados con el VIH que comprende la administración del inhibidor de la quinurenina-3-monooxigenasa con un agente antiviral. También se proporcionan en el presente documento son composiciones farmacéuticas que comprenden un inhibidor de la quinurenina-3-monooxigenasa y un agente antiviral.

[0002] Los procesos inflamatorios contribuyen significativamente a la progresión y manifestaciones de un amplio espectro de enfermedades del sistema nervioso central (CNS), incluyendo infecciones agudas y crónicas microbianas, procesos autoinmunes, derrame cerebral y trauma físico en el SNC. Hay muchos mecanismos por los que la inflamación podría causar enfermedades neurológicas, incluyendo la producción de agentes neurotóxicos por el anfitrión o los microbios invasores. La identificación de estos mediadores y los procesos que conducen a la producción y acumulación son pasos importantes en el desarrollo de enfoques racionales a la terapia. Anormalidades motoras, déficit cognitivo y demencia (encefalopatía) son complicaciones frecuentes de la infección con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y pueden ocurrir independientemente de las infecciones oportunistas del SNC. El sustrato neuropatológico más frecuente asociado con síntomas neurológicos es encefalitis por VIH, una condición inflamatoria que se caracteriza por la presencia de macrófagos infectados por el VIH, astrogliosis, palidez de la sustancia blanca, y la lesión neuronal (pérdida de neuronas y sinapsis). La producción de toxinas por microglía/macrófagos ha planteado la hipótesis como un posible mecanismo responsable de la disfunción neurológica y la neurodegeneración, porque el VIH se localiza predominantemente en la microglía/macrófagos y porque los aislados de macrófagos-trópicos están asociados con la enfermedad neurológica en un grado mayor que los aislados trópicos de células T. Neurotoxinas codificadas por el huésped potenciales incluyen el ácido quinolínico agonista del receptor de NMDA (QUIN)

[0003] QUIN es un metabolito excitotóxica de la vía de triptófano-quinurenina. En modelos de trastornos neurológicos inflamatorios tales como encefalitis alérgica experimental, infecciones bacterianas y virales, isquemia global del prosencéfalo o traumatismo de la médula, los niveles de QUIN cerebrales son extremadamente elevada. Este aumento de la concentración cerebral QUIN podría ser debido ya sea a una concentración circulante elevada de la excitotoxina o a un aumento de la síntesis de novo en microglia activada o en macrófagos infiltrantes. QUIN es un agonista de un subgrupo de receptores de NMDA y cuando se inyecta directamente en áreas del cerebro destruye cuerpos celulares neuronales más ahorradores de fibras en passant y terminales neuronales. QUIN es un agonista relativamente pobre del complejo receptor de NMDA que contiene o bien NR2C o subunidades NR2D, mientras que interactúa con una mayor afinidad con la subunidad NR2A (7-10metromol) y la subunidad NR2B (100 metromol). *In vitro,* los efectos neurotóxicos del compuesto se han estudiado en diferentes sistemas modelos con resultados variables: exposición crónica de cultivos cortico-estriatal organotípicos a submicromolar concentración de QUIN provoca signos histológicos de patología; Resultados similares se han obtenido después de la exposición crónica de células neuronales cultivadas.

[0004] Los incrementos sostenidos en las concentraciones de QUIN se producen en el líquido cefalorraquídeo (CSF) y la sangre de los pacientes y los macacos infectados con el virus de la inmunodeficiencia de simios (SIV) infectados por el VIH, y comienzan poco después de la infección primaria. CSF QUIN elevada se asocia con déficit de motor y la recuperación de virus de la CNS en las primeras etapas asintomáticas de la enfermedad, y se correlacionan con las medidas cuantitativas de los déficit neuropsicológicos, atrofia estriatal y límbica, y los marcadores de activación inmune intratecal (concentraciones de CSF β2-microglobulina y neopterina) en pacientes de etapa tardía. Un estudio informó que en pacientes infectados por el VIH, concentraciones de QUIN cerebral fueron elevadas por >300 veces, a las concentraciones que excedían el líquido cefalorraquídeo (CSF) por 8,9 veces. Además, en macacos infectados por retrovirus, las mayores respuestas de vía de quinurenina en el cerebro y CSF se asociaron con encefalitis retrovirus inducida. Las medidas directas de la cantidad de QUIN en el cerebro derivado de sangre en un macaco con encefalitis mostraron que casi todos los QUIN (98%) se sintetizaron de forma local dentro del cerebro. En contraste con los cambios en el cerebro, no hubo diferencia en cualquier medida sistémica entre macacos con encefalitis y los que no. Estos resultados demuestran un papel para la inducción de indoleamina-2,3-dioxigenasa (IDO) en la aceleración de la formación local de QUIN en el tejido cerebral, particularmente en áreas de la encefalitis, en lugar de entrada de QUIN en el cerebro de las meninges o sangre. De hecho, los incrementos robustos en las actividades de IDO, y otras dos enzimas en la ruta quinurenina del metabolismo de triptófano, quinurenina-3-monooxigenasa (KMO) y cinureninasa (KYNU) se han encontrado en áreas de inflamación cerebral. En consecuencia, las estrategias para reducir la producción de QUIN, dirigido a sitios intracerebrales, son posibles enfoques para la terapia. quinurenina-3-monooxigenasa (KMO) y cinureninasa (KYNU) se han encontrado en áreas de inflamación cerebral. En consecuencia, las estrategias para reducir la producción de QUIN, dirigidas a sitios intracerebrales, son posibles enfoques para la terapia.

[0005] La patogénesis de los virus de la inmunodeficiencia humana y de simio se caracteriza por la depleción de células T CD4(+) y la activación de células T crónica, lo que conduce en última instancia al SIDA. Las células CD4(+)

auxiliares T (T(H)) proporcionan inmunidad protectora y la regulación inmune a través de diferentes subconjuntos funcionales de células inmunes, incluyendo células T(H)17 secretoras de T(H)1, T(H)2, T reguladoras (T(reg)), y interleucina-17 (IL)-17. Debido a que IL-17 puede mejorar las defensas del huésped contra agentes microbianos, manteniendo así la integridad de la barrera mucosa, pérdida de células T(H)17 pueden fomentar la translocación microbiana y la inflamación sostenida. Se ha encontrado que en los sujetos seropositivos a la enfermedad VIH progresiva se asocia con la pérdida de células T(H)17 y un aumento recíproco en la fracción de las células T (REG) inmunosupresoras, tanto en sangre periférica como en las biopsias rectosigmoides. *In vitro,* la pérdida de equilibrio T(H)17/T (reg) está mediada directamente por el catabolito triptófano proximal de metabolismo IDO, ácido 3-hidroxiantranílico (3-OH-AA). Se ha postulado que la inducción de IDO puede representar un suceso iniciador crítico que da lugar a la inversión del equilibrio T(H)17/T (reg) y en el consiguiente mantenimiento de un estado inflamatorio crónico en la enfermedad progresiva VIH. En consecuencia, las estrategias para reducir los niveles de 3-OH-AA se predicen para eliminar o mejorar la inflamación sistémica después de la infección por VIH.

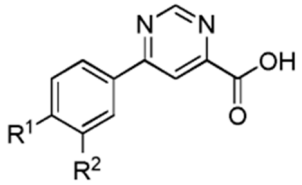
[0006] KMO cataliza la conversión de quinurenina (KYN) en 3-hidroxiquinurenina (3-HK o 3-OH-KYN), que se degrada adicionalmente por KYNU a ácido 3-hidroxiantranílico, y luego a QUIN. 3-OH-KYN y QUIN actúan de forma sinérgica, es decir 3-OH-KYN potencia de forma significativa las acciones de excitotoxicidad de Quin. Estudios de varios laboratorios han proporcionado pruebas de que el cambio de KYN metabolismo de la vía fuera de la rama 3-OH-KYN/QUIN para aumentar la formación del neuroprotector KYNA (ácido quinurénico) en el cerebro conduce a neuroprotección.

[0007] Además de tener efectos en el cerebro, la inhibición de KMO se contempla además para impactar los tejidos periféricos. Basado en el papel de 3-OH-AA en la modulación de células T(H)17 y equilibrio IL-17/IL-23 en la patogénesis del VIH, inhibidores de KMO se predicen para prevenir aumento en la translocación microbiana a través de la mucosa gastrointestinal y la inflamación sistémica en progresores a largo plazo. Por lo tanto, la inhibición de KMO puede ser útil en el tratamiento de trastornos periféricos relacionados con el VIH, así como enfermedades del cerebro.

[0008] Los compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos descritos en este documento que inhiben KMO se describen en las publicaciones de patente PCT WO2013/033068 y WO2013/033085. US 2006/252764 describe derivados de pirimidina que se dice que tienen propiedades inhibidoras de la replicación del VIH. WO 2008/009963 describe derivados de pirimidina, sus intermedios, usos de los mismos y procedimientos para su producción. El documento WO 2010/017179 describe inhibidores de KMO.

[0009] Sigue habiendo una necesidad de métodos y composiciones que son eficaces en el tratamiento adjunto de trastornos asociados con la infección por VIH.

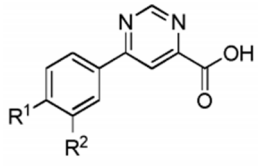
[0010] Por consiguiente, se describe aquí un método de tratamiento de un trastorno relacionado con el VIH en un sujeto infectado con el VIH, que comprende la administración adjunta a un sujeto en necesidad del mismo de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I:



Formula I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
en donde al sujeto también se le administra un agente antiviral; y
además en donde:
R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de C_1-C_4 alcoxi opcionalmente sustituido con un sustituyente C_3-C_6 cicloalquilo, alquilo C_1-C_4 sustituido con un sustituyente seleccionado de C_1-C_4 alcoxi y cicloalcoxi C_3-C_6, cicloalcoxi C_3-C_6, y halo.

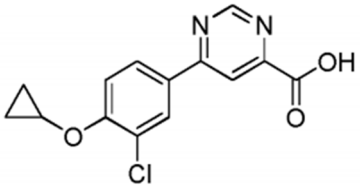
[0011] También se describe aquí una composición que comprende un agente antiviral y un compuesto de Fórmula I:



Formula I

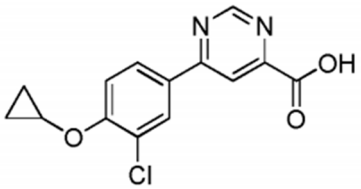
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
en donde:
R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de C_1-C_4 alcoxi opcionalmente sustituido con un sustituyente C_3-C_6 cicloalquilo, alquilo C_1-C_4 sustituido con un sustituyente seleccionado de C_1-C_4 alcoxi y cicloalcoxi C_3-C_6, cicloalcoxi C_3-C_6, y halo.

[0012] La invención proporcionada en este documento es un compuesto de fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método de tratamiento de un trastorno relacionado con el VIH en un sujeto infectado con el VIH, que comprende la administración adjunta a un sujeto en necesidad del mismo de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde al sujeto también se le administra un agente antiviral.

[0013] La invención proporcionada en este documento es también una composición que comprende un agente antiviral y un compuesto de fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0014]

La figura 1 muestra el incremento dependiente de la dosis de quinurenina (KYN) en el espacio extracelular estriado después de la dosificación del Compuesto 6.
La figura 2 muestra el incremento dependiente de la dosis de ácido quinurénico (KYNA) en el espacio extracelular estriado después de la dosificación del Compuesto 6.
La figura 3 muestra el incremento dependiente de la dosis de ácido antranílico (AA) en el espacio extracelular estriado después de la dosificación del Compuesto 6.
La figura 4 muestra insuficiente modulación de 3-hidroxiquinurenina (3-HK o 3-OH-KYN) en el espacio extracelular cuerpo estriado después de la dosificación del Compuesto 6.
La figura 5 muestra el incremento dependiente de la dosis de los metabolitos de la vía de quinurenina (Kp) en el cuerpo estriado después de la dosificación del Compuesto 6 en ratones de tipo salvaje.
La figura 6 muestra el incremento dependiente de la dosis de los metabolitos de la vía de quinurenina en el estriado después de la dosificación del Compuesto 6 en ratones homocigotos Q175_KI.
La figura 7 muestra la modulación de KYN en el estriado después de la dosificación del Compuesto 6, KYN, y (Compuesto 6 + KYN).
La figura 8 muestra la modulación de KYNA en el estriado después de la dosificación del Compuesto 6, KYN, y (Compuesto 6 + KYN).
La figura 9 muestra la modulación de ácido antranílico (AA) en el cuerpo estriado después de la dosificación del Compuesto 6, KYN, y (Compuesto 6 + KYN).
La figura 10 muestra la modulación de 3-OH-KYN en el estriado después de la dosificación del Compuesto 6, KYN, y (Compuesto 6 + KYN).
La figura 11 muestra la modulación de ácido quinolínico (QA) en el cuerpo estriado después de la dosificación del Compuesto 6, KYN, y (Compuesto 6 + KYN).

[0015] Tal como se utiliza en la presente memoria, las siguientes palabras, frases y símbolos están destinados generalmente a tener los significados como se expone a continuación, excepto en la medida en que el contexto en el que se utilizan indique lo contrario. Las siguientes abreviaturas y términos tienen los significados indicados en todo:

[0016] Un guión ("-") que no está entre dos letras o símbolos se utiliza para indicar un punto de unión para un

sustituyente. Por ejemplo, -$CONH_2$ está unido a través del átomo de carbono.

[0017] El término "alcoxi" se refiere a un grupo alquilo del número indicado de átomos de carbono unido mediante un puente de oxígeno tal como, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi, *terc*-butoxi, pentoxi, 2-pentiloxi, isopentoxi, neopentoxi, hexoxi, 2-hexoxi, 3-hexoxi, 3-metilpentoxi, y similares. Por "cicloalcoxi" se entiende un grupo cicloalquilo, como se define aquí, que está unido igualmente a través de un puente de oxígeno.

[0018] El término "alquilo" abarca la cadena lineal y cadena ramificada que tiene el número indicado de átomos de carbono, por lo general de 1 a 20 átomos de carbono, por ejemplo 1 a 8 átomos de carbono, tal como de 1 a 6 átomos de carbono. Por ejemplo alquilo C1-C6 abarca alquilo tanto de cadena lineal como ramificada de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, *terc*-butilo, pentilo, 2-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 3-metilpentilo, y similares. Cuando se nombra un residuo de alquilo que tiene un número específico de carbonos, todos los isómeros geométricos que tienen ese número de carbonos están destinados a ser abarcados; así, por ejemplo, "butilo" pretende incluir n-butilo, sec-butilo, isobutilo y *terc*-butilo; "propilo" incluye n-propilo e isopropilo.

[0019] El término "cicloalquilo" se refiere a un grupo de anillo de hidrocarburo saturado, que tiene el número especificado de átomos de carbono, por lo general de 3 a 7 átomos de carbono en el anillo. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo, así como grupos de anillos saturados puenteados y enjaulados tales como norbornano.

[0020] El término "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo, y yodo.

[0021] Por "opcional" u "opcionalmente" se entiende que pueden o no producirse el evento o circunstancia descrita a continuación, y que la descripción incluye casos en los que ocurre el evento o circunstancia y casos en los que no ocurre. Por ejemplo, "alquilo opcionalmente sustituido" abarca tanto "alquilo" como "alquilo sustituido" tal como se define a continuación. Se entenderá por los expertos en la técnica, con respecto a cualquier grupo que contiene uno o más sustituyentes, que tales grupos no pretenden introducir ninguna sustitución o patrones de sustitución que sean estéricamente poco prácticos, sintéticamente no viables y/o inherentemente inestables.

[0022] El término "sustituido", como se usa en el presente documento, significa que uno cualquiera o más hidrógenos en el átomo o grupo designado está reemplazado con una selección del grupo indicado, siempre que no se exceda la valencia normal del átomo designado. Cuando un sustituyente es oxo (es decir, = O), entonces se reemplazan 2 hidrógenos en el átomo. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles sólo si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables o intermedios sintéticos útiles. Un compuesto estable o estructura estable pretende implicar un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento a partir de una mezcla de reacción y posterior formulación como un agente que tiene utilidad al menos práctica. A menos que se especifique lo contrario, los sustituyentes se nombran en la estructura del núcleo. Por ejemplo, es de entenderse que cuando (cicloalquil)alquilo aparece como un posible sustituyente, el punto de unión de este sustituyente a la estructura de núcleo está en la porción alquilo.

[0023] Los compuestos descritos en este documento incluyen, pero no se limitan a, sus isómeros ópticos, racematos y otras mezclas de los mismos. En esas situaciones, los enantiómeros individuales o diastereómeros, es decir, formas ópticamente activas, pueden obtenerse por síntesis asimétrica o por resolución de los racematos. La resolución de los racematos puede lograrse, por ejemplo, por métodos convencionales tales como cristalización en presencia de un agente de resolución, o cromatografía, usando, por ejemplo, una columna de cromatografía líquida de alta presión quiral (HPLC). El término "isómeros" se refiere a diferentes compuestos que tienen la misma fórmula molecular. El término "estereoisómeros" se refiere a isómeros que difieren únicamente en la forma en que los átomos están dispuestos en el espacio. El término "enantiómeros" se refiere a estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El símbolo “(±)” puede ser utilizado para designar una mezcla racémica cuando sea apropiado. El término 'diastereoisómeros' se refiere a estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares uno del otro. El término 'compuesto meso' o ‘isómero meso’ se refiere a un miembro no ópticamente activo de un conjunto de estereoisómeros. Los isómeros meso contienen dos o más estereocentros pero no son quirales (es decir, un plano de simetría existe dentro de la molécula). La estereoquímica absoluta se especifica según el sistema Cahn-Ingold-Prelog *R*-*S*. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada carbono quiral puede especificarse ya sea por *R* o *S*. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta es desconocida pueden ser designados (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextro o levógira) que rotan la luz polarizada plana a la longitud de onda de la línea D de sodio.

[0024] Cuando existen compuestos descritos en el presente documento en diversas formas tautoméricas, el término "compuesto" incluye todas las formas tautómeras del compuesto. Tales compuestos también incluyen formas cristalinas incluyendo polimorfos y clatratos. Del mismo modo, el término "sal" incluye todas las formas tautoméricas y formas cristalinas del compuesto. El término "tautómeros" se refiere a isómeros estructuralmente distintos que interconvierten por tautomerización. Tautomerización es una forma de isomerización e incluye tautomerización prototrópica o cambio de protones, que se considera un subconjunto de la química de base ácida. La

tautomerización prototrópica o tautomerización de cambio de protones implica la migración de un protón acompañada de cambios en orden de enlace, a menudo el intercambio de un enlace sencillo con un doble enlace adyacente. Cuando tautomerización es posible (por ejemplo, en solución), puede ser alcanzado un equilibrio químico de los tautómeros. Un ejemplo de tautomerización es tautomerización ceto-enol. Un ejemplo específico de tautomerización ceto-enol es la interconversión de pentano-2,4-diona y tautómeros 4-hidroxipent-3-en-2-ona. Otro ejemplo de tautomerización es tautomerización fenol-ceto. Un ejemplo específico de tautomerización fenol-ceto es la interconversión de tautómeros de piridin-4-ol y piridin-4(1*H*)-ona.

[0025] Formas farmacéuticamente aceptables de los compuestos citados en este documento incluyen sales farmacéuticamente aceptables, profármacos, y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento están en la forma de sales y profármacos farmacéuticamente aceptables.

[0026] "Sales farmacéuticamente aceptables" incluyen, pero no se limitan a sales con ácidos inorgánicos, tales como clorhidrato, fosfato, difosfato, bromhidrato, sulfato, sulfinato, nitrato, y como sales; así como sales con un ácido orgánico, tales como malato, maleato, fumarato, tartrato, succinato, citrato, acetato, lactato, metanosulfonato, *p*-toluenosulfonato, 2-hidroxietilsulfonato, benzoato, salicilato, estearato, y alcanoato, tales como acetato, HOOC-$(CH_2)_n$-COOH donde n es 0-4, y sales similares. De manera similar, cationes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a sodio, potasio, calcio, aluminio, litio y amonio. Además, si los compuestos descritos en el presente documento se obtienen como una sal de adición de ácido, la base libre puede obtenerse basificando una solución de la sal de ácido. A la inversa, si el producto es una base libre, una sal de adición, particularmente una sal de adición farmacéuticamente aceptable, puede ser producida disolviendo la base libre en un disolvente orgánico adecuado y tratando la solución con un ácido, de acuerdo con procedimientos convencionales para la preparación de sales de adición de ácido de compuestos de base. Los expertos en la técnica reconocerán diversas metodologías sintéticas que pueden usarse para preparar sales de adición farmacéuticamente aceptables no tóxicas.

[0027] El término "profármaco" se refiere a una sustancia administrada en una forma inactiva o menos activa que se transforma entonces (*p.ej,* mediante procesamiento metabólico del profármaco en el cuerpo) en un compuesto activo. El fundamento de la administración de un profármaco es para optimizar la absorción, distribución, metabolismo y/o excreción del fármaco. Los profármacos se pueden obtener al hacer un derivado de un compuesto activo (*p.ej,* un compuesto de Fórmula I u otro compuesto dado a conocer y/o descrito en este documento) que se someterá a una transformación en las condiciones de uso (*p.ej,* dentro del cuerpo) para formar el compuesto activo. La transformación del profármaco en el compuesto activo puede proceder de forma espontánea (*p.ej,* por medio de una reacción de hidrólisis) o puede ser catalizada o inducida por otro agente (*p.ej,* una enzima, la luz, el ácido o base, y/o la temperatura). El agente puede ser endógeno a las condiciones de uso (*p.ej,* una enzima presente en las células a las que se administra el profármaco o las condiciones ácidas del estómago) o el agente puede suministrarse exógenamente. Los profármacos se pueden obtener mediante la conversión de uno o más grupos funcionales en el compuesto activo en otro grupo funcional, que luego se convierte de nuevo en el grupo funcional original cuando se administra al cuerpo. Por ejemplo, un grupo funcional hidroxilo puede ser convertido en un sulfonato, fosfato, grupo éster o carbonato, que a su vez puede hidrolizarse *in vivo* de nuevo al grupo hidroxilo. Del mismo modo, un grupo funcional amino se puede convertir, por ejemplo, en una amida, carbamato, imina, urea, fosfenilo, fosforilo o grupo funcional sulfenilo, que puede hidrolizarse *in vivo* de nuevo al grupo amino. Un grupo funcional carboxilo puede ser convertido, por ejemplo, en un éster (incluyendo ésteres de sililo y tioésteres), amida o grupo funcional hidrazida, que puede hidrolizarse *in vivo* de nuevo al grupo carboxilo. Ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, fosfato, acetato, derivados formiato y benzoato de grupos funcionales (como grupos alcohol o amina) presentes en los compuestos de Fórmula I y otros compuestos descritos y/o descritos en este documento. En algunas realizaciones, los "profármacos" descritos en este documento incluyen cualquier compuesto que se convierte en un compuesto de Fórmula I cuando se administra a un paciente*, p.ej,* en el procesamiento metabólico del profármaco. Ejemplos de profármacos incluyen derivados de grupos funcionales, tales como un grupo ácido carboxílico, en los compuestos de Fórmula I. Los profármacos de ejemplo de un grupo de ácido carboxílico incluyen, pero no se limitan a ésteres de ácidos carboxílicos tales como ésteres de alquilo, ésteres de hidroxialquilo, ésteres de arilalquilo, y ésteres de ariloxialquilo. Otros profármacos ejemplares incluyen ésteres de alquilo inferior tales como éster de acetato, ésteres de aciloxialquilo tales como pivaloiloximetilo (POM), glucósidos, y derivados de ácido ascórbico. Otros profármacos ejemplares incluyen amidas de ácidos carboxílicos. profármacos de amida ejemplares incluyen amidas metabólicamente lábiles que se forman, por ejemplo, con una amina y un ácido carboxílico. Aminas ejemplares incluyen NH_2, aminas primarias y secundarias tales como NHR^X y NR^XR^Y, en donde R^X es hidrógeno, alquilo (C_1-C_{18}), (C_3-C_7) cicloalquilo, cicloalquilo (C_3-C_7)-alquilo (C_1-C_4), arilo (C_6-C_{14}) que está no sustituido o sustituido por un residuo (C_1-C_2), alcoxi (C_1-C_2), flúor, o cloro; heteroarilo, alquilo (C_6-C_{14})-alquilo (C_1-C_4), donde arilo está no sustituido o sustituido por un residuo alquilo (C_1-C_2), alcoxi (C_1-C_2), flúor, o cloro; o heteroarilo-(C_1-C_4)-alquilo- y en donde R^Y tiene los significados indicados para R^X con la excepción de hidrógeno o en donde R^X y R^Y, Junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido que incluye opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Una discusión de profármacos se proporciona en T. Higuchi y V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 del A.C.S. Symposium Series, en Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987, y en Design of Prodrugs, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

[0028] Los compuestos descritos aquí pueden ser formas isotópicas enriquecidas, por ejemplo, enriquecidas en el contenido de ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C y/o ^{14}C. En una realización, el compuesto contiene al menos un átomo de deuterio. Tales formas deuteradas se pueden hacer, por ejemplo, por el procedimiento descrito en la Patente de los Estados Unidos N^{os} 5.846.514 y 6.334.997. Tales compuestos deuterados pueden mejorar la eficacia y aumentar la duración de acción de los compuestos descritos y/o descritos en este documento. Compuestos de deuterio sustituidos se pueden sintetizar usando diversos métodos, tales como los descritos en: Dean, D., Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development, Curr. Pharm. Des., 2000; 6(10); Kabalka, G. et al., The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates, Tetrahedron, 1989, 45(21), 6601-21; and Evans, E., Synthesis of radiolabeled compounds, J. Radioanal. Chem., 1981, 64(1-2), 9-32.

[0029] Un "solvato" se refiere a una entidad formada por la interacción de un disolvente y un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El término "compuesto" pretende incluir solvatos de los compuestos. Del mismo modo, "sales" incluye solvatos de las sales. Los solvatos adecuados son solvatos farmacéuticamente aceptables, tales como hidratos, incluyendo monohidratos y hemi-hidratos.

[0030] Un "quelato" se refiere a una entidad formada por la coordinación de un compuesto a un ion metálico en dos (o más) puntos. El término "compuesto" se pretende que incluya los quelatos de compuestos. Del mismo modo, "sales" incluyen quelatos de sales.

[0031] Un "complejo no covalente" se refiere a una entidad formada por la interacción de un compuesto y otra molécula en donde un enlace covalente no se forma entre el compuesto y la molécula. Por ejemplo, la complejación puede producirse a través de interacciones de van der Waals, enlaces de hidrógeno e interacciones electrostáticas (también llamado enlace iónico). Tales complejos no covalentes se incluyen en el término "compuesto".

[0032] El término "enlace de hidrógeno" se refiere a una forma de asociación entre un átomo electronegativo (también conocido como un aceptor de enlace de hidrógeno) y un átomo de hidrógeno unido a un segundo átomo relativamente electronegativo (también conocido como un donador de enlace de hidrógeno). Donantes y aceptores de enlaces de hidrógeno adecuados se conocen bien en la química médica (GC Pimentel y AL McClellan, The Hydrogen Bond, Freeman, San Francisco, 1960; R. Taylor y O. Kennard, "Hydrogen Bond Geometry in Organic Crystals", Accounts of Chemical Research, 17, pp. 320-326 (1984)).

[0033] "Aceptor de enlace de hidrógeno" se refiere a un grupo que comprende un átomo de oxígeno o nitrógeno, tal como un oxígeno o nitrógeno que es sp^2-hibridado, un oxígeno de éter, o el oxígeno de un sulfóxido o N-óxido.

[0034] El término "donador de enlace de hidrógeno" se refiere a un oxígeno, nitrógeno, o carbono heteroaromático que porta un grupo de hidrógeno que contiene un nitrógeno del anillo o un grupo heteroarilo que contiene un nitrógeno del anillo.

[0035] Como se usa en este documento, los términos "grupo", "radical" o "fragmento" se refieren a un grupo funcional o un fragmento de una molécula puede unirse a un enlace u otros fragmentos de moléculas.

[0036] El término "agente activo" se refiere a un compuesto o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable que tiene actividad biológica. En algunas realizaciones, un "agente activo" es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que tienen utilidad farmacéutica. Por ejemplo, un agente activo puede ser un agente terapéutico anti-neurodegenerativo o un terapéutico antiviral.

[0037] El término "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se describe en el presente documento, se refiere a una cantidad eficaz, cuando se administra a un sujeto humano o no humano, para proporcionar un beneficio terapéutico tal como mejora de los síntomas, la desaceleración de progresión de la enfermedad, o la prevención de enfermedades *p.ej,* una cantidad terapéuticamente eficaz puede ser una cantidad suficiente para disminuir los síntomas de una enfermedad sensible a la inhibición de la actividad KMO y la modulación de los metabolitos de la vía de quinurenina (tales como quinurenina, ácido quinurénico, ácido antranílico, 3-OH-quinurenina, ácido antranílico 3-OH o ácido quinolínico). En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad suficiente para tratar los síntomas de un trastorno relacionado con el VIH. En algunas formas de realización una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad suficiente para reducir los signos o efectos secundarios de un trastorno relacionado con el VIH. En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es una cantidad suficiente para prevenir un aumento significativo o reducir significativamente el nivel de muerte celular neuronal relacionada con el VIH. En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es una cantidad suficiente para prevenir un aumento significativo o reducir significativamente el nivel de QUIN asociado con la muerte celular neuronal relacionada con el VIH. En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad suficiente para efectuar un aumento en el nivel de KYNA asociado con la salud de las células neuronales en un paciente infectado por el VIH. En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad suficiente para aumentar la anticonvulsiva y propiedades neuroprotectoras asociados con niveles bajos de QUIN y aumento de los

niveles de KYNA en un paciente infectado por el VIH. En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad suficiente para modular un proceso inflamatorio en un paciente infectado por el VIH, incluyendo pero no limitado a la inflamación en el cerebro, la médula espinal y el sistema nervioso periférico, o meninges. En los métodos descritos en este documento para el tratamiento adjunto de un trastorno relacionado con el VIH, una cantidad terapéuticamente eficaz también puede ser una cantidad suficiente, cuando se administra a un paciente, para reducir de forma detectable la progresión de la enfermedad relacionada con el VIH, o prevenir el paciente al que se da la composición de presentar síntomas de la enfermedad relacionada con el VIH. En algunos métodos descritos en este documento para el tratamiento de un trastorno relacionado con el VIH, una cantidad terapéuticamente eficaz también puede ser una cantidad suficiente para producir una disminución detectable en el nivel de muerte celular neuronal relacionada con el VIH. Por ejemplo, en algunas formas de realización una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad suficiente para disminuir significativamente el nivel de muerte neuronal relacionada con el VIH efectuando una disminución detectable en la cantidad de QUIN, y un aumento en la cantidad de quinurenina, KYNA, o ácido antranílico. Además, una cantidad se considera que es una cantidad terapéuticamente eficaz si se caracteriza como tal por al menos uno de los criterios anteriores o condiciones experimentales, independientemente de cualesquiera resultados inconsistentes o contradictorios bajo un conjunto diferente de criterios o condiciones experimentales.

[0038] El término "inhibición" indica una disminución significativa en la actividad de línea de base de una actividad o proceso biológico. "Inhibición de la actividad KMO" se refiere a una disminución en la actividad KMO como una respuesta directa o indirecta a la presencia de al menos un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en el presente documento, en relación con la actividad de KMO en ausencia de al menos un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La disminución en la actividad puede deberse a la interacción directa del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con KMO, o debido a la interacción del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en este documento con uno o más de otros factores que a su vez afectan actividad KMO. Por ejemplo, la presencia del compuesto o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable puede disminuir la actividad KMO uniéndose directamente a la KMO, provocando (directa o indirectamente) otro factor para disminuir la actividad KMO, o mediante (directa o indirectamente) la disminución de la cantidad de KMO presente en la célula u organismo. Inhibición de la actividad KMO se refiere también a una inhibición observable de 3-HK y la producción de QUIN en un ensayo estándar tal como los ensayos descritos a continuación. La inhibición de la actividad KMO se refiere también a un aumento observable en la producción de KYNA. En algunas realizaciones, el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en este documento tiene un valor CI_{50} menor que o igual a 1 micromolar. En algunas realizaciones, el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene un valor CI_{50} menor que o igual a menos de 100 micromolar. En algunas realizaciones, el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene un valor CI_{50} menor que o igual a 10 nanomolar. Inhibición de la actividad KMO también se refiere a la activación, la redistribución, reorganización, o nivelación de una o más diversas proteínas KMO asociadas por membrana (tales como los receptores que se encuentran en la mitocondria), o sitios de unión pueden someterse a la redistribución y tapado que puede iniciar la transducción de señales. La actividad KMO también puede modular la disponibilidad de quinurenina, que puede efectuar la síntesis o producción de QUIN, KYNA, ácido antranílico, y/o 3-HK.

[0039] Una "enfermedad sensible a la inhibición de la actividad KMO" se refiere a una enfermedad en la que la inhibición de KMO proporciona un beneficio terapéutico tal como una mejora de los síntomas, disminución de la progresión de la enfermedad, la prevención o retraso de la aparición de la enfermedad, prevención o mejora de una respuesta inflamatoria, o inhibición de la actividad aberrante y/o muerte de ciertos tipos de células (tales como células neuronales).

[0040] "Tratamiento" o "tratar" se refiere a cualquier tratamiento de una enfermedad en un paciente, incluyendo: a) prevenir la enfermedad, es decir, hacer que los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrollen; b) inhibir la progresión de la enfermedad; c) frenar o detener el desarrollo de síntomas clínicos; y/o d) aliviar la enfermedad, es decir, provocar la regresión de los síntomas clínicos.

[0041] "Sujeto" o "paciente' se refiere a un animal, tal como un mamífero, que ha sido o va a ser objeto de tratamiento, observación o experimento. Los métodos descritos en este documento pueden ser útiles tanto en la terapia humana como aplicaciones veterinarias. En algunas realizaciones, el sujeto es un mamífero; y, en algunas realizaciones, el sujeto es humano.

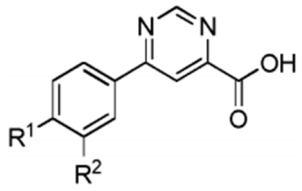
[0042] El término "enfermedad" se refiere a una condición anormal del cuerpo humano o animal, o de una o más de sus partes que deteriora el funcionamiento normal, se manifiesta típicamente por distinguir los signos y síntomas, y hace que el humano o animal tenga una duración reducida o calidad de vida. Tal como se usa en el presente documento, está destinado a ser generalmente sinónimo, y se utiliza de forma intercambiable con los términos "trastorno" y "condición" (como en la condición médica).

[0043] El término "conjuntamente" se refiere a la administración a un paciente, o el tratamiento de un paciente con, al menos un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descrito en esta memoria, además de un agente antiviral, o bien simultáneamente, o en intervalos antes de, durante o después de la administración del

agente antiviral para lograr el efecto terapéutico deseado.

[0044] El término "carga viral" se refiere a la concentración de un virus, como el VIH, en la sangre.

[0045] Se describe aquí una composición que comprende un agente antiviral y un compuesto de Fórmula I:



Formula I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
en donde:
R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de alcoxi C_1-C_4 opcionalmente sustituido con un sustituyente cicloalquilo C_3-C_6, alquilo C_1-C_4 sustituido con un sustituyente seleccionado de alcoxi C_1-C_4 y cicloalcoxi C_3-C_6, cicloalcoxi C_3-C_6, y halo.

[0046] En algunas realizaciones de la descripción, R^1 es alcoxi C_1-C_4 opcionalmente sustituido con un sustituyente cicloalquilo C_3-C_6.

[0047] En algunas realizaciones de la descripción, R^1 es alcoxi C_1-C_4.

[0048] En algunas realizaciones de la descripción, R^1 es sec-butoxi.

[0049] En algunas realizaciones de la descripción, R^1 es (*R*)-sec-butoxi.

[0050] En algunas realizaciones de la descripción, R^1 es (*S*)-sec-butoxi.

[0051] En algunas realizaciones de la descripción, R^1 es isopropoxi.

[0052] En algunas realizaciones de la descripción, R^1 es alcoxi C_1-C_4 sustituido con un sustituyente cicloalquilo C_3-C_6.

[0053] En algunas realizaciones de la descripción, R^1 es ciclopropilmetoxi.

[0054] En algunas realizaciones de la descripción, R^1 es alquilo C_1-C_4 sustituido con un sustituyente seleccionado de alcoxi C_1-C_4 y cicloalcoxi C_3-C_6.

[0055] En algunas realizaciones de la descripción, R^1 es alquilo C_1-C_4 sustituido con un sustituyente alcoxi C_1-C_4.

[0056] En algunas realizaciones de la descripción, R^1 es 1-metoxietilo.

[0057] En algunas realizaciones de la descripción, R^1 es metoximetilo.

[0058] En algunas realizaciones de la descripción, R^1 es alquilo C_1-C_4 sustituido con un sustituyente cicloalcoxi C_3-C_6.

[0059] En algunas realizaciones de la descripción, R^1 es 1-ciclopropoxietilo.

[0060] En algunas realizaciones de la descripción, R^1 es ciclopropoximetilo.

[0061] En algunas realizaciones de la descripción, R^1 es cicloalcoxi C_3-C_6.

[0062] En algunas realizaciones de la descripción, R^1 es ciclopropoximetilo.

[0063] En algunas realizaciones de la descripción, R^1 es cicloalcoxi C_3-C_6.

[0064] En algunas realizaciones de la descripción, R^1 es ciclobutoxi.

[0065] En algunas realizaciones de la descripción, R^1 es ciclopentiloxi.

[0066] En algunas realizaciones de la descripción, R^1 es ciclopropoxi.

[0067] En algunas realizaciones de la descripción, R^1 es halo.

[0068] En algunas realizaciones de la descripción, R^1 es cloro.

[0069] En algunas realizaciones de la descripción, R^1 es fluoro.

[0070] En algunas realizaciones de la descripción, R^2 se selecciona a partir de: alcoxi C_1-C_4, cicloalcoxi C_3-C_6, y halo.

[0071] En algunas realizaciones de la descripción, R^2 es alcoxi C_1-C_4.

[0072] En algunas realizaciones de la descripción, R^2 es isobutoxi.

[0073] En algunas realizaciones de la descripción, R^2 es isopropoxi.

[0074] En algunas realizaciones de la descripción, R^2 es metoxi.

[0075] En algunas realizaciones de la descripción, R^2 es cicloalcoxi C_3-C_6.

[0076] En algunas realizaciones de la descripción, R^2 es ciclopropoxi.

[0077] En algunas realizaciones de la descripción, R^2 es halo.

[0078] En algunas realizaciones de la descripción, R^2 es cloro.

[0079] En algunas realizaciones de la descripción, R^2 es fluoro.

[0080] En algunas realizaciones de la descripción, R^1 se selecciona de alcoxi C_1-C_4 opcionalmente sustituido con un sustituyente cicloalquilo C_3-C_6, alquilo C_1-C_4 sustituido con un sustituyente seleccionado de alcoxi C_1-C_4 y cicloalcoxi C_3-C_6, cicloalcoxi C_3-C_6, y halo; y R^2 se selecciona a partir de: alcoxi C_1-C_4, cicloalcoxi C_3-C_6, y halo.

[0081] En algunas realizaciones de la descripción, R^1 se selecciona de sec-butoxi, cloro, ciclobutoxi, ciclopentiloxi, ciclopropoxi, 1-ciclopropoxietilo, ciclopropilmetoxi, ciclopropoximetilo, fluoro, metoxi, 1-metoxietilo, y metoximetilo; y R^2 se selecciona de: cloro, ciclopropoxi, fluoro, isobutoxi, isopropoxi, y metoxi.

[0082] En algunas realizaciones de la divulgación, el compuesto de Fórmula I se selecciona entre:

6-(4-cloro-3-metoxifenil)pirimidin-4-ácido carboxílico;
6-(3-cloro-4-isopropoxifenil)pirimidina-4-ácido carboxílico;
6-(3-cloro-4-(ciclopentiloxi) fenil)pirimidina-4-ácido carboxílico;
(S)-6-(4-sec-butoxi-3-clorofenil)pirimidina-4-ácido carboxílico;
(R)-6-(4-sec-butoxi-3-clorofenil)pirimidin-4-ácido carboxílico;
6-(3-cloro-4-ciclopropoxifenil)pirimidina-4-ácido carboxílico;
6-(3-cloro-4-ciclobutoxifenil)pirimidina-4-ácido carboxílico;
6-(3-cloro-4-(ciclopropilmetoxi)fenil)pirimidina-4-ácido carboxílico;
6-(3-cloro-4-(metoximetil)fenil)pirimidina-4-ácido carboxílico;
6-(3-cloro-4-(1-metoxietil)fenil)pirimidina-4-ácido carboxílico;
6-(3-cloro-4-(ciclopropoximetilo)fenil)pirimidina-4-ácido carboxílico;
6-(3-cloro-4-(1-ciclopropoxietilo)fenil)pirimidina-4-ácido carboxílico;
6-(4-cloro-3-ciclopropoxifenil)pirimidina-4-ácido carboxílico;
6-(4-cloro-3-isopropoxifenil)pirimidina-4-ácido carboxílico;
6-(4-cloro-3-fluorofenil)pirimidina-4-ácido carboxílico;
6-(3-cloro-4-fluorofenil)pirimidin-4-ácido carboxílico;
6-(3,4-diclorofenil)pirimidina-4-ácido carboxílico;
6-(3,4-difluorofenil)pirimidina-4-ácido carboxílico;
y 6-(3-cloro-4-metoxi)pirimidin-4-ácido carboxílico.

[0083] En algunas realizaciones de la divulgación, el compuesto de Fórmula I es 6-(4-cloro-3-metoxifenil)pirimidin-4-ácido carboxílico.

[0084] En algunas realizaciones de la divulgación, el compuesto de Fórmula I es 6-(3-cloro-4-isopropoxifenil)pirimidin-4-ácido carboxílico.

[0085] En algunas realizaciones de la divulgación, el compuesto de Fórmula I es 6-(3-cloro-4-(ciclopentiloxi)fenil)pirimidin-4-ácido carboxílico.

[0086] En algunas realizaciones de la divulgación, el compuesto de fórmula I es (S)-6-(4-sec-butoxi-3-clorofenil)pirimidin-4-ácido carboxílico.

[0087] En algunas realizaciones de la divulgación, el compuesto de fórmula I es (R)-6-(4-sec-butoxi-3-clorofenil)pirimidin-4-ácido carboxílico.

[0088] En la invención, el compuesto de Fórmula I es 6- ácido pirimidina-4(3-cloro-4-ciclopropoxifenil)ácido carboxílico.

[0089] En algunas realizaciones de la divulgación, el compuesto de Fórmula I es 6-(3-cloro-4-(ciclobutoxifenil)pirimidin-4-ácido carboxílico.

[0090] En algunas realizaciones de la divulgación, el compuesto de Fórmula I es 6-(3-cloro-4-(ciclopropilmetoxi)fenil)pirimidin-4-ácido carboxílico.

[0091] En algunas realizaciones de la divulgación, el compuesto de Fórmula I es 6-(3-cloro-4-(metoximetil)fenil)pirimidin-4-ácido carboxílico.

[0092] En algunas realizaciones de la divulgación, el compuesto de Fórmula I es 6-(3-cloro-4-(1-metoxietil)fenil)pirimidin-4-ácido carboxílico.

[0093] En algunas realizaciones de la divulgación, el compuesto de Fórmula I es 6-(3-cloro-4-(ciclopropoximetilo)fenil)pirimidin-4-ácido carboxílico.

[0094] En algunas realizaciones de la divulgación, el compuesto de Fórmula I es 6-(3-cloro-4-(1-ciclopropoxietilo)fenil)pirimidin-4-ácido carboxílico.

[0095] En algunas realizaciones de la divulgación, el compuesto de Fórmula I es 6-(4-cloro-3-ciclopropoxifenil)pirimidin-4-ácido carboxílico.

[0096] En algunas realizaciones de la divulgación, el compuesto de Fórmula I es 6-(4-cloro-3-isopropoxifenil)pirimidin-4-ácido carboxílico.

[0097] En algunas realizaciones de la divulgación, el compuesto de Fórmula I es 6-(4-cloro-3-fluorofenil)pirimidin-4-ácido carboxílico.

[0098] En algunas realizaciones de la divulgación, el compuesto de Fórmula I es 6-(3-cloro-4-fluorofenil)pirimidin-4-ácido carboxílico.

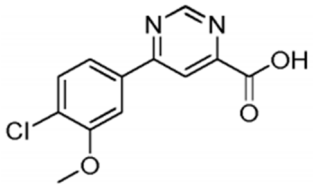
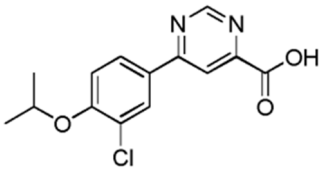
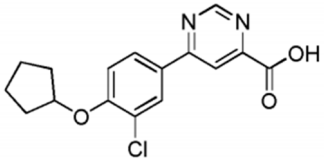
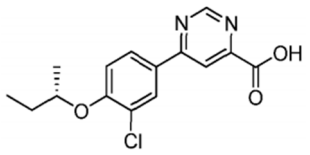
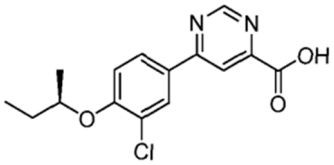
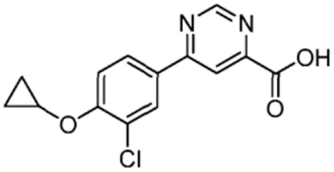
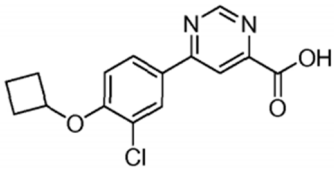
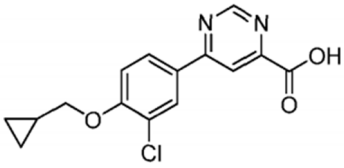
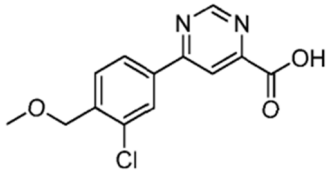
[0099] En algunas realizaciones de la divulgación, el compuesto de Fórmula I es 6-(3,4-diclorofenil)pirimidin-4-ácido carboxílico.

[0100] En algunas realizaciones de la divulgación, el compuesto de Fórmula I es 6-(3,4-difluorofenil)pirimidin-4-ácido carboxílico.

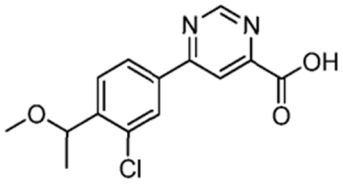
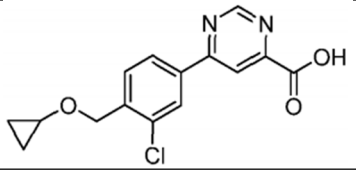
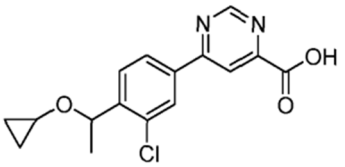
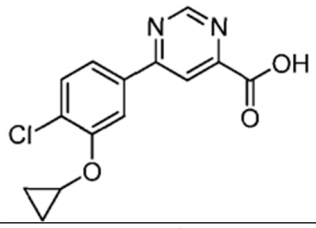
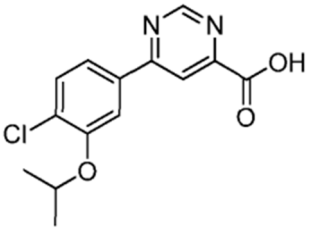
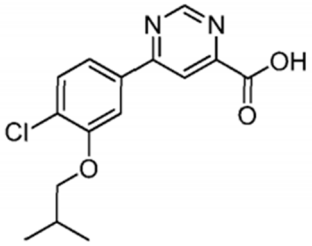
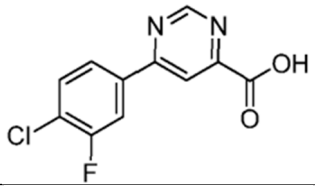
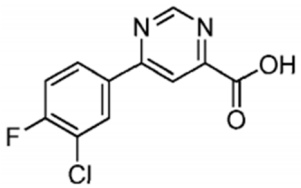
[0101] En algunas realizaciones de la divulgación, el compuesto de Fórmula I es 6-(3-cloro-4-metoxi)pirimidin-4-ácido carboxílico.

[0102] También se proporciona una composición que comprende un agente antiviral y un compuesto seleccionado entre los compuestos mostrados en la **Tabla A** a continuación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los compuestos que no están en el alcance de las reivindicaciones se proporcionan como compuestos de referencia solamente.

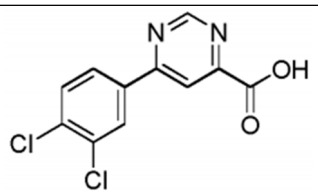
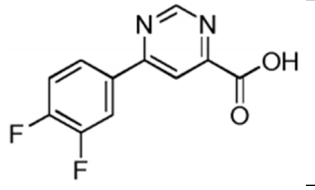
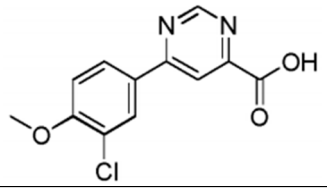
Tabla A

Compuesto nº.	Estructura química	Nombre químico
1		6-(4-cloro-3-metoxifenil)pirimidina-4-ácido carboxílico
2		6-(3-cloro-4-isopropoxifenil)pirimidina-4-ácido carboxílico
3		6-(3-cloro-4-(ciclopentiloxi)fenil)pirimidina-4-ácido carboxílico
4		(*S*)-6-(4-*sec*-butoxi-3-clorofenil)pirimidina-4-ácido carboxílico
5		(*R*)-6-(4-*sec*-butoxi-3-clorofenil)pirimidina-4-ácido carboxílico
6		6-(3-cloro-4-ciclopropoxifenil)pirimidina-4-ácido carboxílico
7		6-(3-cloro-4-ciclobutoxifenil)pirimidina-4-ácido carboxílico
8		6-(3-cloro-4-(ciclopropilmetoxi)fenil)pirimidin-4-ácido carboxílico
9		6-(3-cloro-4-(metoximetil)fenil)pirimidina-4-ácido carboxílico

(continúa)

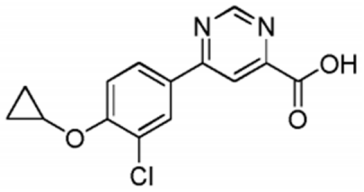
Compuesto nº.	Estructura química	Nombre químico
10		6-(3-cloro-4-(1-metoxietil)fenil)pirimidina-4-ácido carboxílico
11		6-(3-cloro-4-(ciclopropoximetilo)-fenil)pirimidin-4-ácido carboxílico
12		6-(3-cloro-4-(1-ciclopropoxietilo)-fenil)pirimidin-4-ácido carboxílico
13		6-(4-cloro-3-ciclopropoxifenil)pirimidina-4-ácido carboxílico
14		6-(3-isopropoxifenil-4-cloro)pirimidina-4-ácido carboxílico
15		6-(3-isobutoxifenil-4-cloro)pirimidina-4-ácido carboxílico
16		6-(4-cloro-3-fluorofenil)pirimidin-4-ácido carboxílico
17		6-(3-cloro-4-fluorofenil)pirimidin-4-ácido carboxílico

(continúa)

Compuesto nº.	Estructura química	Nombre químico
18		6-(3,4-dicloro-fenil)pirimidina-4-ácido carboxílico
19		6-(3,4-difluoro-fenil)pirimidina-4-ácido carboxílico
20		6-(3-cloro-4-metoxi)pirimidin-4-ácido carboxílico

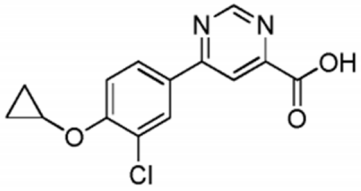
[0103] Los métodos para obtener los compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que se describe en el presente documento serán evidentes para los de experiencia ordinaria en la técnica, los procedimientos adecuados se describen, por ejemplo, en los ejemplos a continuación, y en las referencias citadas en el presente documento.

[0104] Se proporciona un compuesto de fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método de tratamiento de un trastorno en un sujeto infectado con el VIH, que comprende conjuntamente administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
en donde al sujeto también se le administra un agente antiviral.

[0105] Se proporciona un compuesto de fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método de reducción de la carga viral del VIH en un sujeto infectado con el VIH, que comprende conjuntamente administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en el que el sujeto también se administra un agente antiviral.

[0106] Medicamentos contra el VIH se clasifican en seis clases de fármacos sobre la base de cómo cada fármaco interfiere con el ciclo de vida del VIH. Estas seis clases incluyen los inhibidores de transcriptasa inversa de nucleósidos/nucleótidos (NRTI), inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (NNRTI), inhibidores de la proteasa (IP), inhibidores de la fusión, antagonistas CCR5 e inhibidores de transferencia de hebra de integrasa

(INSTIs). VIH utiliza la transcriptasa inversa (RT) para convertir su ARN en ADN (transcripción inversa). El bloqueo de RT y la transcripción inversa impide la replicación del VIH. NRTIs carecen de un grupo hidroxilo 3' y son metabólicamente activos por quinasas celulares del huésped para sus correspondientes formas 5'-trifosfato, que se incorporan posteriormente en el ADN por la transcriptasa inversa del VIH (RT) y que actúan como terminadores de cadena de la síntesis de ADN. Ejemplos de NRTI incluyen amdoxovir fumarato, Combivir®, Emtriva®, Epivir®, Epzicom®, Retrovir®, fumarato de alafenamida tenofovir, Trizivir®, Truvada®, Videx®, Videx® EC, Viread®, Zerit® y Ziagen. NNRTI son inhibidores no competitivos de la polimerización de ADN, que se unen a un bolsillo hidrófobo en TA cerca del sitio activo de la polimerasa. Ejemplos de NRTI incluyen Edurant®, Intelence®, lersivirina, Rescriptor®, Sustiva®, Viramune®, y Viramune® XR. Después de la transcripción en el núcleo, ARNm viral entra en el citoplasma y utiliza la maquinaria celular del huésped para la fabricación de proteínas del virus. Los componentes virales a continuación se reúnen en la membrana celular y virus inmaduros salen de la célula. Proteínas del núcleo se producen como parte de los polipéptidos largos, que deben cortarse en fragmentos más pequeños por la proteasa de la enzima con el fin de formar proteínas maduras y funcionales. Inhibidores de la proteasa se unen al sitio donde se produce el corte de proteína, y así evitar que la enzima de la liberación de las proteínas del núcleo individuales. De esta forma las nuevas partículas virales son incapaces de madurar o ser infecciosas. Ejemplos de inhibidores de la proteasa incluyen Aptivus®, Crixivan®, Invirase®, Kaletra®, Lexiva®, Norvir®, Prezista®, Reyataz® y Viracept®. Los inhibidores de fusión bloquean la envoltura del VIH a partir de la fusión con la membrana de la célula huésped (de fusión), que impide que el VIH entre en la célula huésped. Ejemplos de inhibidores de la fusión incluyen Fuzeon®. antagonistas de CCR5 bloquean el receptor de CCR5 en la superficie de ciertas células inmunes, tales como células CD4 +, lo que impide el VIH entre en la célula. Ejemplos de antagonistas de CCR5 incluyen cenicriviroc y Selzentry®. INSTIs integrasa bloque, una enzima VIH utiliza para insertar (integrar) su ADN viral en el ADN de la célula huésped. El bloqueo de la integrasa impide la replicación del VIH. Ejemplos de INSTIs incluyen ISENTRESS®, Tivicay®, y Elvitegravir®. la combinación de fármacos de clase Multi incluyen Atripla® (efavirenz + tenofovir + emtricitabina), Complera® (rilpivirina + tenofovir + emtricitabina), Stribild® (elvitegravir + cobicistat + tenofovir + emtricitabina), y Trii™ (dolutegravir + abacavir + lamivudina). Regímenes de terapia antirretroviral recomendada (ART) para el tratamiento del VIH involucran el uso de una combinación de tres o más fármacos antirretrovirales (ARV) a partir de al menos dos clases diferentes medicamentos anti-VIH. El estándar actual de cuidado para el VIH/SIDA en el mundo desarrollado es la terapia antirretroviral altamente activa (HAART), por lo general una combinación de dos inhibidores de transcriptasa inversa y un inhibidor de proteasa. Regímenes ahorradores de clase excluyen a propósito todos los fármacos antirretrovirales de una clase de fármacos específica para guardar medicamentos ARV específicos para su uso futuro en el caso de un régimen necesita ser cambiado debido a la toxicidad o resistencia al fármaco. Un régimen ahorrador de clase también se puede utilizar para evitar efectos adversos asociados con una clase de medicamento específico. Ciertos esquemas de TAR del VIH incluyen potenciador farmacocinético que aumenta el nivel de ciertos ARV en la sangre y hacerlos más eficaces. Los ejemplos de potenciadores farmacocinéticos incluyen Cobicistat®, un componente de la combinación de la tableta de dosis fija aprobada Stribild®; ritonavir, un PI que mejora los perfiles farmacocinéticos (PK) de inhibidores de la proteasa concomitantes; y SPI-452. Terapias experimentales contra el VIH de base inmunológica incluyen, Aralen®, DermaVir®, interleucina-7, lexgenleucel-T, Plaquenil®, Proleukin®, y SB-728-T. Los inhibidores de entrada son una clase de antirretrovirales que incluyen inhibidores de fusión, antagonistas CCR5 e inhibidores de glicosidasa. Inhibidores de la maduración son una clase de ARV que se dirigen al precursor gag poliproteína, la proteína estructural principal responsable de ensamblaje y gemación de partículas de virión durante la maduración.

[0107] En algunas realizaciones, el agente antiviral se selecciona de: inhibidores de la entrada, inhibidores de la fusión, inhibidores de glicosidasa, antagonistas de CCR5, terapias inmunológicas, inhibidores de la integrasa, inhibidores de la maduración, la combinación de fármacos de clase múltiple, inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos, inhibidores nucleósidos/nucleótidos de transcriptasa inversa, potenciadores farmacocinéticos, y los inhibidores de la proteasa, y combinaciones de los mismos.

[0108] En algunas realizaciones, el agente antiviral se selecciona de: inhibidores de nucleósidos/nucleótidos de la transcriptasa inversa, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa, inhibidores de proteasa, inhibidores de fusión, antagonistas de CCR5, e inhibidores de transferencia de hebra de integrasa, y combinaciones de los mismos.

[0109] En algunas realizaciones, el agente antiviral se selecciona de: amdoxovir, Aptivus®, Aralen®, Atripla®, cenicriviroc,Cobicistat®, Combivir®, Complera®, Crixivan®, DermaVir®, Edurant®, elvitegravir, Emtriva®, Epivir®, Epzicom®, Fuzeon®, ibalizumab, Intelence®, interleucina-7, Invirase®, ISENTRESS®, Kaletra®, lersivirina, lexgenleucel-T, Lexiva®, Norvir®, Plaquenil®, Proleukin®, Prezista®, PRO 140, Rescriptor®, Retrovir®, Reyataz®, SB-728-T, Selzentry®, SPI-452, Stribild®, Sustiva @, fumarato de tenofovir alafenamida, Tivicay®, Trii™, Trizivir®, Truvada®, Videx®, Videx® EC, Viracept®, Viramune®, Viramune® XR, Viread®, Zerit®, y Ziagen®, y combinaciones de los mismos.

[0110] En algunas realizaciones, el agente antiviral es la terapia HAART.

[0111] Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) es el virus que causa el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), que es la etapa más avanzada de la infección por VIH. El VIH destruye los linfocitos T CD4(+) (células CD4(+)) del sistema inmune, dejando el cuerpo vulnerable a las infecciones y cánceres potencialmente mortales. El VIH es un retrovirus que se produce como dos tipos: el VIH-1 y VIH-2. Ambos tipos se transmiten a

través del contacto directo con fluidos corporales infectados con el VIH, como la sangre, el semen y las secreciones genitales, o de una madre infectada por el VIH a su hijo durante el embarazo, el parto o la lactancia (a través de la leche materna). VIH-1 se puede clasificar en cuatro grupos: M, un grupo N, grupo O, y grupo . Los virus dentro de cada grupo, entonces pueden clasificarse adicionalmente por subtipo. Por ejemplo, el grupo de VIH-1 M incluye al menos nueve subtipos: A1, A2, B, C, D, F1, F2, G, H, J y K. La infección por VIH-2 es endémica de África Occidental. Generalmente se tarda más tiempo para progresar a sintomática de VIH/SIDA y tiene una tasa de mortalidad inferior a la infección por VIH-1.

[0112] En algunas realizaciones, el VIH es VIH-1.

[0113] En algunas realizaciones, el VIH es VIH-1 grupo M.

[0114] En algunas realizaciones, el VIH es VIH-1 grupo M subtipo A1.

[0115] En algunas realizaciones, el VIH es VIH-1 grupo M subtipo A2.

[0116] En algunas realizaciones, el VIH es VIH-1 grupo M subtipo B.

[0117] En algunas realizaciones, el VIH es VIH-1 grupo M subtipo C.

[0118] En algunas realizaciones, el VIH es VIH-1 grupo M subtipo D.

[0119] En algunas realizaciones, el VIH es VIH-1 grupo M subtipo F1.

[0120] En algunas realizaciones, el VIH es VIH-1 grupo M subtipo F2.

[0121] En algunas realizaciones, el VIH es VIH-1 grupo M subtipo G.

[0122] En algunas realizaciones, el VIH es VIH-1 grupo M subtipo H.

[0123] En algunas realizaciones, el VIH es VIH-1 grupo M subtipo J.

[0124] En algunas realizaciones, el VIH es VIH-1 grupo M subtipo K.

[0125] En algunas realizaciones, el VIH es el grupo N VIH-1.

[0126] En algunas realizaciones, el VIH es el grupo O VIH-1.

[0127] En algunas realizaciones, el VIH es el grupo P VIH-1.

[0128] En algunas realizaciones, el VIH es VIH-2.

[0129] VIH entra en el sistema nervioso central (CNS) temprano en el curso de la infección y causa varias condiciones del SNC importantes en el transcurso de la enfermedad, tales como encefalopatía por VIH y complejo de demencia del SIDA. Como parte del síndrome agudo por VIH durante la seroconversión, los pacientes pueden experimentar encefalopatía por VIH. Encefalopatía progresiva asociada al VIH (HPE) es un síndrome complejo con características cognitivas, motoras, y de comportamiento observadas en niños. Antes de la llegada de la terapia antirretroviral altamente activa (HAART), la demencia era una fuente común de morbilidad y mortalidad en pacientes infectados por VIH. Por lo general, se observó en las últimas etapas de SIDA, cuando los recuentos de linfocitos CD4(+) caen por debajo de 200 células/ml, y se observó en hasta el 50% de los pacientes antes de su muerte. En 1986, el término complejo de demencia del SIDA (ADC) se introdujo para describir una constelación única de los resultados neuroconductuales. El trastorno neurocognitivo asociado con VIH (HAND) abarca una jerarquía de patrones progresivamente más graves de afectación neurológica. Puede variar desde deterioro neurocognitivo asintomático (ANI) al trastorno neurocognitivo leve (MND) a demencia más severa asociada con VIH (HAD) (también llamada complejo de demencia del SIDA [ADC] o encefalopatía por VIH). ADC se considera una única entidad con un espectro amplio y variado de manifestaciones clínicas y la gravedad. ADC se caracteriza por características cognitivas, motoras, y de comportamiento en los adultos, por lo general las personas con SIDA avanzado. Con el advenimiento de la terapia HAART, una disfunción menos grave, menor trastorno cognitivo motor (MCMD), se ha vuelto más común que la ADC. La carga psicosocial y emocional de la familia y amigos de los pacientes con demencia asociada al VIH es enorme, mucho más allá de la de un paciente cognitivamente intacto con el SIDA. Los pacientes con dificultades cognitivas tienen problemas con el cumplimiento y la adherencia a su régimen de medicación. Debido a sus problemas neuropsiquiátricos, estos pacientes son propensos a ser menos inhibidos y son más propensos a los comportamientos de riesgo relacionados con el VIH (*p.ej,* relaciones sexuales sin protección), y que, por tanto, suponen un mayor riesgo de transmisión del virus. Además del VIH mismo, otras causas de complicaciones neurológicas en individuos infectados por el VIH incluyen infecciones oportunistas, tumores y fármacos antirretrovirales. Otras complicaciones neurológicas que surgen de la infección primaria por VIH incluyen

mielopatía vacuolar, neuropatías periféricas, y polimiositis.

[0130] En algunas realizaciones, el trastorno relacionado con el VIH es una infección oportunista seleccionada de: candidiasis, coccidioidomicosis, criptococosis, criptosporidiosis, citomegalovirus, virus del herpes simple, herpes zoster, histoplasmosis, isosporiasis, complejo de mycobacterium avium, neumonía por pneumocystis, neumonía bacteriana, leucoencefalopatía multifocal progresiva salmonela, la toxoplasmosis y la tuberculosis.

[0131] En algunas realizaciones, el trastorno relacionado con el VIH es un cáncer relacionado con el SIDA seleccionado de: cáncer de cuello uterino, sarcoma de Kaposi, y linfomas.

[0132] En algunas realizaciones, el trastorno relacionado con el VIH es una característica de enfermedades seleccionadas de SIDA: candidiasis del esófago, bronquios, la tráquea, o los pulmones, cáncer de cuello uterino invasivo, coccidioidomicosis diseminada o extrapulmonar, criptococosis extrapulmonar, criptosporidiosis intestinal crónica, enfermedad por citomegalovirus (otro que el hígado, el bazo o linfáticos), retinitis por citomegalovirus con la pérdida de la visión, VIH relacionada con encefalopatía, herpes simple (con úlceras crónicas, bronquitis, neumonitis, o esofagitis), histoplasmosis diseminada o extrapulmonar, isosporiasis intestinal crónica, sarcoma de Kaposi, linfoma de Burkitt, linfoma inmunoblástico, linfoma primario del cerebro, complejo de mycobacterium avium diseminado o extrapulmonar o M. kansasii, Mycobacterium tuberculosis pulmonar o extrapulmonar, especie de Mycobacterium diseminada o extrapulmonar, neumonía por Pneumocystis carinii, neumonía recurrente, leucoencefalopatía multifocal progresiva, septicemia salmonella recurrente, toxoplasmosis del cerebro, y el síndrome de desgaste debido al VIH.

[0133] En algunas realizaciones, el trastorno relacionado con el VIH es un trastorno neurológico.

[0134] En algunas realizaciones, el trastorno neurológico se selecciona entre: complejo de demencia del SIDA, encefalopatía inducida por SIDA, encefalopatía de VIH, encefalopatía progresiva asociada con VIH, trastorno neurocognitivo asociado al VIH, deterioro neurocognitivo asintomático, trastorno neurocognitivo leve, demencia asociada al VIH, trastorno motor cognitivo menor, mielopatía vacuolar, neuropatías periféricas, y polimiositis.

[0135] En algunas realizaciones, el trastorno neurológico es complejo de demencia del SIDA.

[0136] En algunas realizaciones, el trastorno neurológico es la encefalopatía inducida por el SIDA.

[0137] En algunas realizaciones, el trastorno neurológico es la encefalopatía por VIH.

[0138] En algunas realizaciones, el trastorno neurológico es la encefalopatía progresiva asociada al VIH.

[0139] En algunas realizaciones, el trastorno neurológico es complejo de demencia asociado al sida.

[0140] En algunas realizaciones, el trastorno neurológico es el deterioro neurocognitivo asintomático.

[0141] En algunas realizaciones, el trastorno neurológico es el trastorno neurocognitivo leve.

[0142] En algunas realizaciones, el trastorno neurológico es menor trastorno cognitivo motor.

[0143] En algunas realizaciones, el trastorno neurológico es la mielopatía vacuolar.

[0144] En algunas realizaciones, el trastorno neurológico es la neuropatía periférica.

[0145] En algunas realizaciones, el trastorno neurológico es polimiositis.

[0146] La asociación de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descrito en este documento y un agente antiviral en una composición pueden ser físicos o no físicos. Ejemplos de composiciones asociadas físicamente incluyen: composiciones (*p.ej.* formulaciones unitarias) que comprenden un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descrito en este documento y un agente antiviral en mezcla (por ejemplo dentro de la misma unidad de dosis); composiciones que comprenden material en el que un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descritos en este documento y un agente antiviral son químicamente/fisicoquímicamente ligados (por ejemplo, por reticulación, la aglomeración molecular o la unión a un resto de vehículo común); composiciones que comprenden material en el que un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descritos en este documento y un agente antiviral son químicamente/fisicoquímicamente co-envasados (por ejemplo, dispuestos sobre o dentro de vesículas de lípidos, partículas (*p.ej* micro- o nanopartículas) o gotitas de emulsión); y kits farmacéuticos, envases de medicamentos o de los paquetes de pacientes en donde un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descritos en este documento y un agente antiviral son co-envasados o co-presentados (*p.ej* como parte de una serie de dosis unitarias).

[0147] Ejemplos de composiciones no físicamente asociadas incluyen: materiales (*p.ej* una formulación no unitaria) que comprende un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descrito en esta memoria o un agente antiviral junto con instrucciones para la asociación extemporánea del compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descrito en esta memoria y el agente antiviral para formar una asociación física de los dos; material (*p.ej* una formulación no unitaria) que comprende un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descrito en esta memoria o un agente antiviral junto con instrucciones para la terapia adyuvante con el compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descrito en esta memoria y el agente antiviral; material que comprende un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descrito en esta memoria o un agente antiviral con instrucciones para la administración a una población de pacientes en donde el otro compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descrito en el presente documento o el agente antiviral han sido (o están siendo) administrados; y material que comprende un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descrito en esta memoria o un agente antiviral en una cantidad o en una forma que está adaptada específicamente para su uso en combinación con el otro compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descrito en este documento o el antiviral.

[0148] También se proporcionan composiciones envasadas. Tales composiciones envasadas incluyen una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se describe en este documento y/o el agente y las instrucciones antivirales/para usar la composición para tratar a un sujeto (típicamente un paciente humano). En algunas realizaciones, las instrucciones son para el uso de la composición farmacéutica para tratar a un sujeto que padece un trastorno relacionado con el VIH. En algunas realizaciones, las instrucciones son para el uso de la composición farmacéutica para tratar a un sujeto que padece un trastorno neurológico relacionado con el VIH. La composición farmacéutica envasada puede incluir proporcionar la información de prescripción; por ejemplo, a un proveedor de paciente o cuidado de la salud, o como una etiqueta en una composición farmacéutica envasada. La prescripción de información puede incluir, por ejemplo, la eficacia ejemplar, dosis y administración, contraindicación y la información de reacción adversa que se refiere a la composición farmacéutica.

[0149] En algunas realizaciones, el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, de la invención descrita en el presente documento y el agente antiviral son: a) en mezcla; b) químicamente/fisicoquímicamente enlazados; c) co-envasados químicamente/fisicoquímicamente; o d) sin mezclar pero co-envasados o co-presentados.

[0150] En algunas realizaciones, el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la invención descrita en el presente documento y el agente antiviral son en mezcla.

[0151] En algunas realizaciones, el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, de la invención descrita en el presente documento y el agente antiviral son químicamente/fisicoquímicamente vinculados.

[0152] En algunas realizaciones, el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la invención descrita en el presente documento y el agente antiviral son químicamente/fisicoquímicamente co-envasados.

[0153] En algunas realizaciones, el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la invención descrita en el presente documento y el agente antiviral son sin mezclar pero co-envasados o co presentados.

[0154] En algunas realizaciones, el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la invención descrita en el presente documento y el agente antiviral se co-empaquetan en un solo envase o en una pluralidad de recipientes dentro de un solo envase exterior.

[0155] En algunas realizaciones, el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la invención descrita en este documento se administra antes del agente antiviral.

[0156] En algunas realizaciones, el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la invención descrita en este documento se administra después del agente antiviral.

[0157] En algunas realizaciones, el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la invención descrita en el presente documento y el agente antiviral se administran simultáneamente.

[0158] En algunas realizaciones, el agente antiviral y el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la invención descrita en el presente documento, se administran simultáneamente en una formulación unitaria.

[0159] En algunas realizaciones, el agente antiviral y el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la invención descrita en el presente documento, se administran simultáneamente en diferentes formulaciones.

[0160] En algunas realizaciones, el agente antiviral y el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del

mismo, de la invención descrita en el presente documento son en un producto de fármaco co-envasado.

[0161] En general, el compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descritos en este documento y el agente antiviral se administrarán en cantidades terapéuticamente eficaces por cualquiera de los modos aceptados de administración para agentes que sirven utilidades similares. Las cantidades reales del compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descritas en este documento y el agente antiviral, es decir, los ingredientes activos, dependerán de numerosos factores tales como la gravedad de la enfermedad a tratar, la edad y salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto utilizado, la ruta y forma de administración, y otros factores bien conocidos por expertos en la materia. Los ingredientes activos se pueden administrar al menos una vez al día, tal como una vez o dos veces al día.

[0162] En algunas realizaciones, el compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descritos en este documento y/o el agente antiviral se administran como composiciones farmacéuticas. Por consiguiente, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descritos en este documento y/o un agente antiviral, junto con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable elegido de portadores, adyuvantes y excipientes.

[0163] Los vehículos farmacéuticamente aceptables deben ser de pureza suficientemente alta y toxicidad suficientemente baja para hacerlos adecuados para la administración al animal que está siendo tratado. El vehículo puede ser inerte o puede poseer beneficios farmacéuticos. La cantidad de vehículo empleado conjuntamente con el compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descrito en este documento y/o el agente antiviral es suficiente para proporcionar una cantidad práctica de material para administración por dosis unitaria del compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se describe en este documento y/o el agente antiviral.

[0164] Vehículos o componentes farmacéuticamente aceptables ejemplares de los mismos son azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa, y metilcelulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; lubricantes sólidos, tales como ácido esteárico y estearato de magnesio; sulfato de calcio; aceites sintéticos; aceites vegetales, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de oliva, y aceite de maíz; polioles tales como propilenglicol, glicerina, sorbitol, manitol, y polietilenglicol; ácido algínico; soluciones tampón de fosfato; emulsionantes, tales como los TWEEN; agentes humectantes, tal sulfato de laurilo sódico; agentes colorantes; agentes aromatizantes; agentes de formación de comprimidos; estabilizantes; antioxidantes; conservantes; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica, y soluciones tampón de fosfato.

[0165] Agentes activos opcionales pueden incluirse en una composición farmacéutica, que no interfieren sustancialmente con la actividad del compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descrito en este documento y/o el agente antiviral.

[0166] Las concentraciones eficaces del compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descritas en este documento y/o el agente antiviral se mezclan con un vehículo adecuado farmacéuticamente aceptable. En los casos en los que el compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descritos en este documento y/o el agente antiviral exhibe solubilidad insuficiente, los métodos para solubilizar los compuestos pueden ser utilizados. Tales métodos son conocidos por los expertos en esta técnica, e incluyen, pero no se limitan al uso de codisolventes, tales como dimetilsulfóxido (DMSO), el uso de tensioactivos, tales como TWEEN, o la disolución en bicarbonato sódico acuoso.

[0167] Tras la mezcla o adición del compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descrita en este documento y/o el agente antiviral, la mezcla resultante puede ser una solución, suspensión, emulsión o similar. La forma de la mezcla resultante depende de un número de factores, incluyendo el modo pretendido de administración y la solubilidad del compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descrita en esta memoria y el agente antiviral en el vehículo elegido. La concentración eficaz suficiente para mejorar los síntomas de la enfermedad tratada puede determinarse empíricamente.

[0168] El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descritos en este documento y el agente antiviral se pueden administrar por vía oral, tópica, parenteral, intravenosa, por inyección intramuscular, por inhalación o pulverización, sublingual, transdérmica, a través de la administración bucal, rectal, como una solución oftálmica, o por otros medios, en formulaciones de dosificación unitaria.

[0169] Las composiciones farmacéuticas pueden formularse para uso oral, tales como por ejemplo, comprimidos, píldoras, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones farmacéuticas destinadas a uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes, tales como agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y de sabor agradable. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas orales contienen de 0,1 a 99% de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descrita en este documento y/o el agente

antiviral. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas orales contienen al menos 5% (% peso) de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descrita en este documento y/o el agente antiviral. Algunas realizaciones contienen de 25% a 50% o de 5% a 75% de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descrito en este documento y/o el agente antiviral.

[0170] Composiciones farmacéuticas administradas por vía oral también incluyen soluciones líquidas, emulsiones, suspensiones, polvos, gránulos, elixires, tinturas, jarabes, y similares. Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados para la preparación de tales composiciones son bien conocidos en la técnica. Composiciones farmacéuticas orales pueden contener conservantes, agentes aromatizantes, agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina, agentes enmascaradores del sabor y agentes colorantes.

[0171] Los componentes típicos de portadores para jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones incluyen etanol, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, sacarosa líquida, sorbitol y agua. Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales composiciones farmacéuticas también pueden contener un demulcente.

[0172] El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descrita en este documento y/o el agente antiviral se pueden incorporar en preparaciones líquidas orales tales como suspensiones acuosas u oleosas, soluciones, emulsiones, jarabes, o elixires, por ejemplo. Además, las composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descritos en este documento y/o un agente antiviral se pueden presentar como un producto seco para su constitución con agua u otro vehículo adecuado antes del uso. Tales preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales, tales como agentes de suspensión (*p.ej,* jarabe de sorbitol, metilcelulosa, glucosa/azúcar, jarabe, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio, y grasas comestibles hidrogenadas), agentes emulsionantes (*p.ej,* lecitina, monooleato de sorbitán, o goma arábiga), vehículos no acuosos, que pueden incluir aceites comestibles (*p.ej,* aceite de almendras, aceite de coco fraccionado, ésteres de sililo, propilenglicol y alcohol etílico), y conservantes (*p.ej,* metil o propil p-hidroxibenzoato de metilo y ácido sórbico).

[0173] Para una suspensión, los agentes de suspensión típicos incluyen metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, Avicel RC-591, tragacanto y alginato de sodio; agentes humectantes típicos incluyen lecitina y polisorbato 80; y los conservantes típicos incluyen metil parabeno y benzoato de sodio.

[0174] Las suspensiones acuosas contienen la sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, descrita en este documento y/o el agente antiviral en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; agentes dispersantes o humectantes; pueden ser un fosfátido de origen natural, por ejemplo, lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileno con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de etileno óxido con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tales como sustituto de polioxietileno sorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo polietileno de sustituto de sorbitán. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo etilo, o n-propil p-hidroxibenzoato.

[0175] Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo los ingredientes activos en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Agentes edulcorantes tales como los expuestos anteriormente, y agentes aromatizantes pueden añadirse para proporcionar preparaciones orales agradables al paladar. Estas composiciones farmacéuticas se pueden conservar mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

[0176] Las composiciones farmacéuticas también pueden estar en forma de emulsiones aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de petróleo o de cacahuete de oliva, o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o mezclas de estos. Agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas de origen natural, por ejemplo goma de acacia o goma de tragacanto, fosfátidos de origen natural, por ejemplo soja, lecitina, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y hexitol, anhídridos, por ejemplo monooleato de sorbitán, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de polioxietilensorbitán.

[0177] Los polvos dispersables y gránulos adecuados para preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y de suspensión se ejemplifican por los ya mencionados anteriormente.

[0178] Los comprimidos comprenden típicamente adyuvantes convencionales farmacéuticamente aceptables como

diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, manitol, lactosa y celulosa; aglutinantes tales como almidón, gelatina y sacarosa; disgregantes tales como almidón, ácido algínico y croscarmelosa; lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico y talco. Deslizantes tales como dióxido de silicio pueden ser utilizados para mejorar las características de flujo de la mezcla de polvos. Los agentes colorantes, tales como los colorantes FD&C, pueden añadirse para la apariencia. Los edulcorantes y agentes saborizantes, tales como aspartamo, sacarina, mentol, menta, y aromas de frutas, pueden ser adyuvantes útiles para los comprimidos masticables. Cápsulas (incluyendo tiempo de liberación y formulaciones de liberación sostenida) comprenden típicamente uno o más diluyentes sólidos descritos anteriormente. La selección de componentes portadores depende a menudo de consideraciones secundarias como sabor, coste y estabilidad de almacenamiento.

[0179] Tales composiciones farmacéuticas también pueden recubrirse mediante métodos convencionales, típicamente con recubrimientos dependientes de pH o tiempo, tal que el compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descritos en este documento y/o el agente antiviral se libera en el tracto gastrointestinal en el entorno de la aplicación tópica deseada, o en diversos momentos para prolongar la acción deseada. Tales formas de dosificación típicamente incluyen, pero no se limitan a, uno o más de ftalato de acetato de celulosa, ftalato de acetato de polivinilo, ftalato de hidroxipropil de metilcelulosa, etilcelulosa, recubrimientos Eudragit®, ceras y goma laca.

[0180] Las composiciones farmacéuticas para uso oral también pueden presentarse como cápsulas duras de gelatina donde el ingrediente activo está mezclado con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio de aceite, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

[0181] Las composiciones farmacéuticas pueden estar en la forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular según la técnica conocida usando los agentes dispersantes o humectantes y agentes que se han mencionado anteriormente de suspensión. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un vehículo parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos aceptables que pueden emplearse están agua, solución de Ringer, y solución de cloruro de sodio isotónica. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como medio disolvente o de suspensión. Para este propósito cualquier aceite fijo blando se puede emplear incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como ácido oleico pueden ser útiles en la preparación de inyectables.

[0182] El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descritos en este documento y/o el agente antiviral se pueden administrar parenteralmente en un medio estéril. La administración parenteral incluye inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares, inyección intratecal o técnicas de infusión. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descritos en este documento y/o el agente antiviral, dependiendo del vehículo y la concentración usada, pueden o bien suspenderse o disolverse en el vehículo. Ventajosamente, los adyuvantes tales como anestésicos locales, conservantes y agentes de tamponamiento se pueden disolver en el vehículo. En muchas composiciones farmacéuticas para la administración parenteral, el vehículo comprende al menos 90% en peso de la composición total. En algunas realizaciones, el portador para la administración parenteral se selecciona de propilenglicol, etiloleato, pirrolidona, etanol y aceite de sésamo.

[0183] El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descritos en este documento y/o el agente antiviral se pueden administrar también en forma de supositorios para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones farmacéuticas se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas ordinarias pero líquido a temperatura rectal y por lo tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales incluyen manteca de cacao y polietilenglicoles.

[0184] El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descritos en este documento y/o el agente antiviral puede formularse para aplicación local o tópica, tal como para aplicación tópica a la piel y membranas mucosas, tales como en el ojo, en forma de geles, cremas, y lociones y para aplicación al ojo. Composiciones farmacéuticas tópicas pueden estar en cualquier forma incluyendo, por ejemplo, soluciones, cremas, pomadas, geles, lociones, leches, limpiadores, cremas hidratantes, pulverizaciones, parches para la piel, y similares.

[0185] Tales soluciones pueden ser formuladas como 0,01% -10% de soluciones isotónicas, pH 5-7, con sales apropiadas. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descritos en este documento y/o el agente antiviral también se pueden formular para administración transdérmica como un parche transdérmico.

[0186] Composiciones farmacéuticas tópicas que comprenden al menos un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descritos en este documento y/o el agente antiviral se puede mezclar con una variedad de materiales portadores bien conocidos en la técnica, tales como, por ejemplo, agua, alcoholes, aceites de gel aloe vera, alantoína, glicerina, vitaminas A y E, aceite mineral, propilenglicol, propionato de miristilo PPG-2, y similares.

[0187] Otros materiales adecuados para su uso en vehículos tópicos incluyen, por ejemplo, emolientes, disolventes,

humectantes, espesantes y polvos. Ejemplos de cada uno de estos tipos de materiales, que pueden ser utilizados individualmente o como mezclas de uno o más materiales, son los siguientes:

[0188] Emolientes representativos incluyen alcohol estearílico, monorricinoleato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, propano-1,2-diol, butano-1,3-diol, aceite de visón, alcohol cetílico, isoestearato de iso-propilo, ácido esteárico, palmitato de iso-butilo, estearato de isocetilo, alcohol oleílico, laurato de isopropilo, laurato de hexilo, oleato de decilo, octadecan-2-ol, alcohol de isocetilo, palmitato de cetilo, dimetilpolisiloxano, sebacato de di-n-butilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, estearato de isopropilo, estearato de butilo, polietilenglicol, trietilenglicol, lanolina, aceite de sésamo, aceite de coco, aceite de cacahuete, aceite de ricino, alcoholes de lanolina acetilados, petróleo, aceite mineral, miristato de butilo, ácido isoesteárico, ácido palmítico, linoleato de isopropilo, lactato de laurilo, lactato de miristilo, oleato de decilo, y miristato de miristilo; propelentes, tales como propano, butano, iso-butano, dimetil éter, dióxido de carbono, y óxido nitroso; disolventes, tales como alcohol etílico, cloruro de metileno, iso-propanol, aceite de ricino, etilenglicol monoetil éter, dietilenglicol monobutil éter, dietilenglicol monoetil éter, sulfóxido de dimetilo, dimetilformamida, tetrahidrofurano; humectantes, tales como glicerina, sorbitol, sodio 2-pirrolidona-5-carboxilato, colágeno soluble, ftalato de dibutil, y gelatina; y polvos, tales como tiza, talco, tierra de batán, caolín, almidón, gomas, dióxido de silicio coloidal, poliacrilato de sodio, esmectitas de amonio de alquilo tetra, esmectitas de amonio de trialquilo arilo, silicato de magnesio y aluminio modificado químicamente, arcilla montmorillonita orgánicamente modificada, silicato de aluminio hidratado, sílice ahumada, polímero de carboxivinilo, celulosa de carboximetilo sódico y monoestearato de etilenglicol.

[0189] El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descritos en este documento y/o el agente antiviral se pueden administrar también por vía tópica en forma de sistemas de liberación de liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes, y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de una variedad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

[0190] Otras composiciones farmacéuticas útiles para lograr la liberación sistémica del compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descritos en este documento y/o el agente antiviral incluyen formas farmacéuticas sublinguales, bucales y nasales. Tales composiciones farmacéuticas comprenden normalmente una o más sustancias de carga solubles tales como sacarosa, sorbitol y manitol, y aglutinantes tales como acacia, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa, e hidroxipropilmetilcelulosa. Deslizantes, lubricantes, edulcorantes, colorantes, antioxidantes y agentes aromatizantes descritos anteriormente también pueden ser incluidos.

[0191] Las composiciones farmacéuticas para inhalación normalmente se pueden proporcionar en forma de una solución, suspensión o emulsión que se puede administrar como un polvo seco o en forma de un aerosol usando un propelente convencional (*p.ej.,* diclorodifluorometano o triclorofluorometano).

[0192] Las composiciones farmacéuticas también pueden comprender opcionalmente un potenciador de la actividad. El potenciador de actividad puede elegirse entre una amplia variedad de moléculas que funcionan de formas diferentes para mejorar o ser independientes de los efectos terapéuticos del compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descritos en este documento y/o el agente antiviral. Clases particulares de potenciadores de la actividad incluyen potenciadores de la penetración en la piel y potenciadores de la absorción.

[0193] Las composiciones farmacéuticas pueden contener también agentes activos adicionales que se pueden elegir entre una amplia variedad de moléculas, que pueden funcionar de diferentes maneras para mejorar los efectos terapéuticos del compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descritos en este documento y/o el agente antiviral. Estos otros agentes activos opcionales, cuando están presentes, se emplean típicamente en las composiciones farmacéuticas a un nivel que va de 0,01% a 15%. Algunas realizaciones contienen de 0,1% a 10% en peso de la composición. Otras realizaciones contienen de 0,5% a 5% en peso de la composición.

[0194] En todo lo anterior el compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descrita en este documento y/o el agente antiviral se puede administrar en combinación con otros agentes activos.

[0195] Cuando se utiliza en combinación con uno o más agentes farmacéuticos adicionales, el compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descrito en este documento y/o el agente antiviral se puede administrar antes de, simultáneamente con, o después de la administración del agente o agentes farmacéuticos adicionales.

[0196] Las dosificaciones de los compuestos descritos en el presente documento dependen de una variedad de factores que incluyen el síndrome particular a tratar, la gravedad de los síntomas, la vía de administración, la frecuencia del intervalo de dosificación, utilizó el compuesto particular, la eficacia, perfil toxicológico, perfil farmacocinético del compuesto, y la presencia de efectos secundarios deletéreos, entre otras consideraciones.

[0197] El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descrito en este documento y el agente antiviral se administran típicamente a niveles de dosificación y en una manera habitual para los inhibidores de KMO y agentes antivirales, respectivamente. Por ejemplo, el compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descritos en este documento y/o el agente antiviral se pueden administrar, en dosis individuales o múltiples, por administración oral a un nivel de dosificación de generalmente 0,001-100 mg/kg/día, por ejemplo, 0,01-100

mg/kg/día, tal como 0,1-70 mg/kg/día, por ejemplo, 0,5-10 mg/kg/día. formas de dosificación unitaria pueden contener generalmente 0,01-1000 mg de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descrito en este documento y/o un agente antiviral, por ejemplo, 0,1-50 mg de al menos un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se describe en este documento y/o un agente antiviral. Para la administración intravenosa, el al menos un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descrito en este documento y/o un agente antiviral se puede administrar, en dosis individuales o múltiples, a un nivel de dosificación de, por ejemplo, 0,001-50 mg/kg/día, tal como 0,001-10 mg/kg/día, por ejemplo, 0,01-1 mg/kg/día. Formas de dosificación unitaria pueden contener, por ejemplo, 0,1-10 mg de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descrito en este documento y/o un agente antiviral.

[0198] Al llevar a cabo los procedimientos de los métodos descritos en el presente documento, debe entenderse, por supuesto, que la referencia a determinados tampones, medios, reactivos, células, condiciones de cultivo y similares no están destinados a ser limitantes, sino que deben ser leídos de manera que se incluyen todos los materiales relacionados que un experto normal en la técnica reconocería como de interés o valor en el contexto particular en el que se presenta esa discusión. Por ejemplo, a menudo es posible sustituir un sistema tampón o medio de cultivo por otro y aún así lograr resultados similares, si no idénticos. Los expertos en la técnica tendrán conocimiento suficiente de tales sistemas y metodologías de modo que ser capaces, sin experimentación excesiva, de hacer tales sustituciones como óptimamente servirá sus propósitos en el uso de los métodos y procedimientos descritos en este documento.

EJEMPLOS

[0199] Los compuestos, sales farmacéuticamente aceptables y profármacos de los mismos, descritos en el presente documento, composiciones y métodos descritos en el presente documento se ilustran adicionalmente mediante los siguientes ejemplos no limitativos. Los compuestos que no están en el alcance de las reivindicaciones se proporcionan como compuestos de referencia solamente.

[0200] Como se usa en el presente documento, las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados. Si no se define una abreviatura, tiene su significado generalmente aceptado.

DCM	= Diclorometano
DMF	= N,N-dimetilformamida
DMSO	= dimetilsulfóxido
EtOAc	= acetato de etilo
g	= gramo
hr	= hora
hrs	= horas
LC/MS	= cromatografía líquida/espectrometría de masas
mg	= miligramo
min	= minutod
ml	= mililitro
mmol	= milimoles
mM	= milimolar
nm	= nanómetro
ta	= temperatura ambiente
TBME	= t-butil metil éter
THF	= tetrahidrofurano
µL	= microlitro
µM	= micromolar
1g/1mL	= 1 vol

Experimental

[0201] Reactivos y disolventes (grado HPLC) comercialmente disponibles se utilizaron sin purificación adicional.

[0202] Un análisis de cromatografía en capa fina (TLC) se realizó con placas Kieselgel 60 F_{254} (Merck) y se visualizaron usando luz UV. Las reacciones de microondas se llevaron a cabo utilizando microondas centradas por CEM.

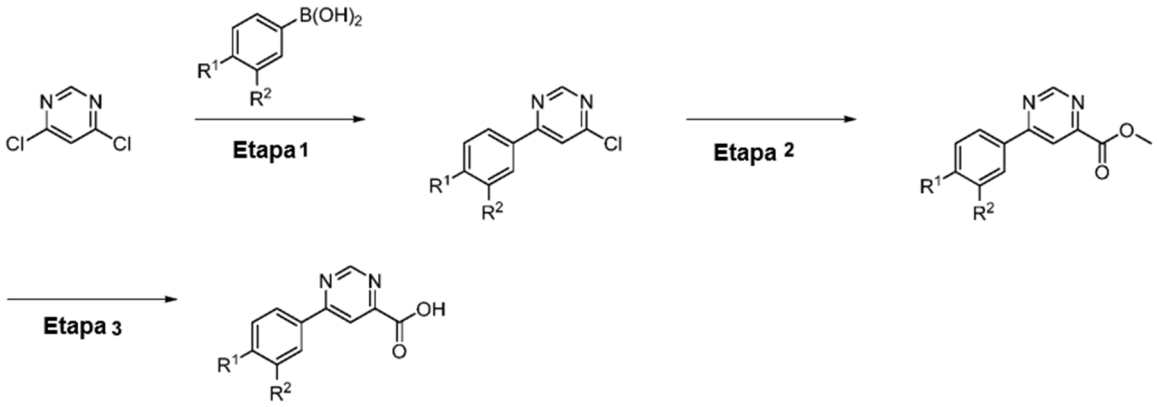
[0203] HPLC-MS analítico se realizó en Agilent HP1100 y Shimadzu 2010, los sistemas que utilizan columnas de fase inversa Atlantis DC18 (5 µm, 2,1 x 50 mm), gradiente 5-100% de B (A = agua/0,1% de ácido fórmico, B = acetonitrilo/0,1% de ácido fórmico) durante 3 minutos, volumen de inyección 3 µL, flujo = 1,0 ml/min. Los espectros de UV se registraron a 215 nm usando un detector de longitud de onda dual UV Waters 2487 o el sistema Shimadzu 2010. Los espectros de masas se obtuvieron en el rango de *m/z* 150-850 a una velocidad de muestreo de 2 barridos por segundo usando Waters ZMD y más de *m/z* 100 a 1000 a una velocidad de muestreo de 2 Hz utilizando

ionización de electrospray, mediante un sistema Shimadzu LC-MS 2010, o HPLC-MS analítico se realizó en Agilent HP1100 y Shimadzu 2010, los sistemas que utilizan columnas de fase inversa de agua Atlantis DC18 (3 µm, 2,1 x 100 mm), gradiente 5-100% de B (A = agua/0,1% de ácido fórmico, B = acetonitrilo/0,1% de ácido fórmico) durante 7 min, volumen de inyección 3 µL, flujo = 0,6 ml/min. Los espectros de UV se registraron a 215 nm utilizando una matriz de fotodiodos Water 2996 o en el sistema Shimadzu 2010. Los espectros de masas se obtuvieron en el rango de *m/z* 150-850 a una velocidad de muestreo de 2 barridos por segundo utilizando Waters ZQ y más de m/z 100 a 1000 a una velocidad de muestreo de 2 Hz utilizando la ionización de electrospray, por un sistema de LC-MS Shimadzu 2010. Los datos fueron integrados y reportaron el uso de OpenLynx y el software de navegador OpenLynx o a través de software Shimadzu PsiPort.

Ejemplo 1

[0204]

Esquema de reacción 1

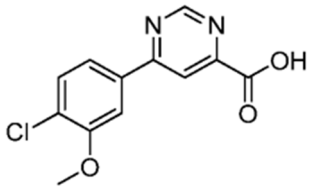
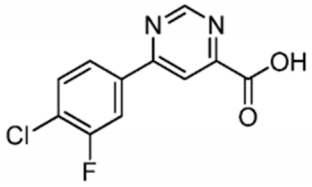
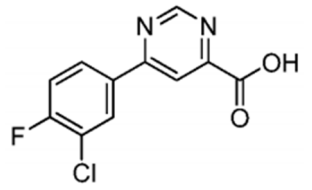
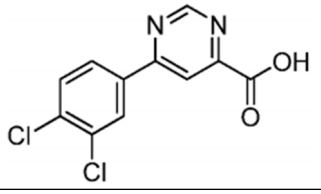
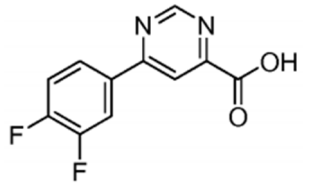
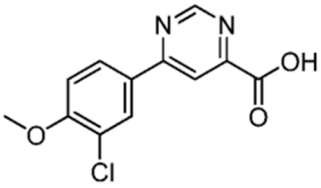


[0205] Haciendo referencia al Esquema de Reacción 1, Etapa 1, a una suspensión agitada de dicloropirimidina (1 eq) en 1,4-dioxano (15 vol) se añadió ácido borónico (0,7 eq) y Pd (PPh_3)$_4$ (0,025 eq). Una solución 2 M K_2CO_3 (7,5 vol) se añadió a la mezcla resultante, que se calentó a 90°C durante la noche bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró *a vacío.* El residuo se disolvió en EtOAc: agua (1: 1) (100 vol) y la solución resultante se filtró a través de celite. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (50 vol). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (20 vol), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna flash (eluyente: [0: 1 a 1: 19] EtOAc: heptano) para proporcionar los compuestos diana requeridos.

[0206] Haciendo referencia al Esquema de Reacción 1, Etapa 2, 4-cloro-6-sustituido-fenil-pirimidina (1 eq), $PdCl_2$(Dppf).Dcm (0,05 eq) y trietilamina (2 eq) se suspendieron en MeOH desgasificado (50 vol) en una bomba equipada con una barra de agitación magnética. El ambiente en el recipiente de reacción se reemplazó con N_2 por evacuación sucesiva y carga con gas de N_2 (este proceso se repitió tres veces). A continuación, la bomba se purgó con CO por carga sucesiva con CO y evacuación. El recipiente se presurizó a 5 bar de CO y se calentó a 50°C con agitación durante 5 horas. El recipiente de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente antes de ventilación CO y barrido con N_2. La mezcla de reacción se concentró *en vacío* y el residuo resultante se disolvió en EtOAc (30 vol) y agua (30 vol). La solución se filtró a través de lana de algodón y la capa orgánica se separó, se lavó con NaCl acuoso saturado (15 vol), se secó sobre Na_2SO_4, Se filtró y se concentró bajo presión reducida. La purificación por cromatografía en columna flash (eluyente: [0: 1 a 1: 9] EtOAc: heptano) proporcionó los compuestos diana.

[0207] Haciendo referencia al Esquema de Reacción 1, Etapa 3, 6-fenilo sustituido-pirimidin-4-ácido carboxílico éster de metilo (1 eq) se suspendió en MeOH (20 vol), solución de 1 M NaOH (20 vol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se acidificó con 2 M HCl. Productos solubles se extrajeron con DCM (2 x 20 vol) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y la concentración bajo presión reducida proporcionó los compuestos diana. Productos insolubles se filtraron, se lavaron con agua (3 x 10 vol) y heptano (3 x 10 vol) antes del secado *en vacío* para producir los compuestos diana.

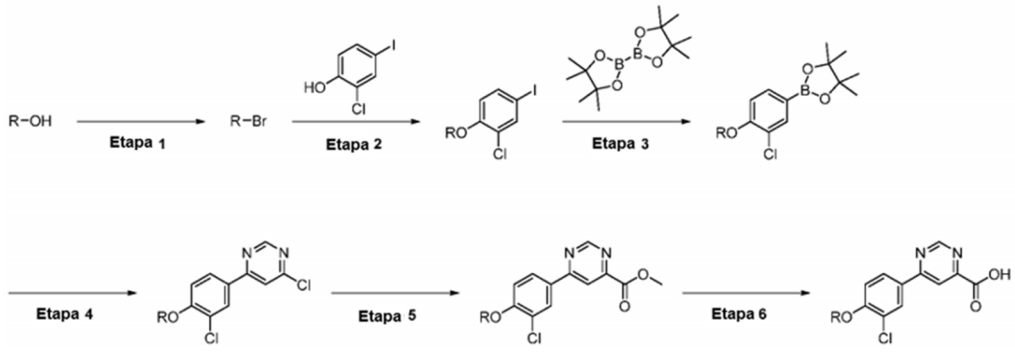
[0208] Los siguientes compuestos se prepararon sustancialmente como se describe anteriormente.

Compuesto Nº	Peso molecular	Estructura química	Resultado de espectro de masas
1		264,67	$[M+H]^+$ = 265/267, 100% @ ta = 3,53 y 3,70 min
16		252,63	$[M+H]^+$ = 253, 100% @ ta = 4,06 min
17		252,63	$[M+H]^+$ = 253, 100% @ ta = 3,92 a 4,23 min
18		269,09	$[M+H]^+$ = 269, 100% @ ta = 4,04 min
19		236,18	$[M+H]^+$ = 237, 100% @ ta = 3,74 min
20		264,67	$[M+H]^+$ = 265, 100% @ ta = 3,73 a 4,10 min

Ejemplo 2

[0209]

Esquema de reacción 2



[0210] Haciendo referencia al Esquema de Reacción 2, Etapa 1, R-OH (1 eq) en DCM (70 vol) a 0°C se añadió dibromo trifenil fosforano (1,2 eq). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. El disolvente eliminó en vacío. Se añadió DCM (10 vol) a la mezcla de reacción. El precipitado se filtró para proporcionar el compuesto diana. La mezcla bruta se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[0211] Haciendo referencia al Esquema de Reacción 2, Etapa 2, se añadieron R-Br (1,1 eq) en DMF (15 vol) 2-cloro-4-yodofenol (1 eq) y CS_2CO_3 (2,5 eq). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 3 horas bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y EtOAc (40 vol) y amoniaco acuoso (40 vol) se añadieron. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (50 vol). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (20 vol), se secó sobre Na_2CO_3, Se filtró y el disolvente se eliminó *a vacío.* El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna flash (eluyente: [3: 1] EtOAc: heptano) para proporcionar el compuesto diana requerido.

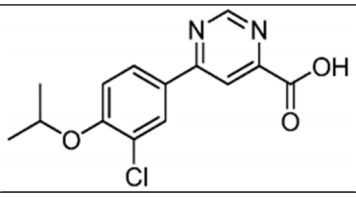
[0212] Haciendo referencia al Esquema de Reacción 2, Etapa 3, a una suspensión agitada de 4-sustituido-3-cloro-yodobenceno (1 eq) en DMF desgasificado (15 vol) se le añadió bis-diborano (1,05 eq), $Pd(OAc)_2$ (0,04 eq) y KOAc (3,0 eq). La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 5 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de celite y después se concentró *en vacío* para dar el producto crudo. Crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

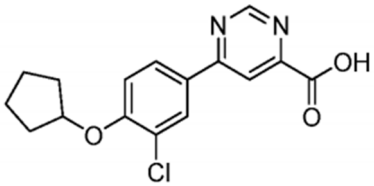
[0213] Haciendo referencia al Esquema de Reacción 2, Etapa 4, a una suspensión agitada de dicloropirimidina (1 eq) en 1,4-dioxano (90vol) se añadió éster borónico (1,0 eq) y $Pd(PPh_3)_4$ (0,03eq). Una solución de 2 M K_2CO_3 (3 eq) se añadió a la mezcla resultante, que se calentó a 90°C durante 16 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró *en vacío.* El residuo se disolvió en EtOAc: agua (1: 1) (100 vol) y la solución resultante se filtró a través de celite. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (50 vol). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (20 vol), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y el disolvente se eliminó *en vacío.* El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna flash (eluyente: [3: 1] EtOAc: heptano) para proporcionar el compuesto diana requerido.

[0214] Haciendo referencia al Esquema de Reacción 2, Etapa 5, 4-cloro-6-sustituido-fenil-pirimidina (1 eq), $PdCl_2$(Dppf).dcm (0,05 eq) y trietilamina (2 eq) se suspendieron en MeOH desgasificado (50 vol) en una bomba equipada con una barra de agitación magnética. El ambiente en el recipiente de reacción se reemplazó con N_2 por evacuación sucesiva y carga con gas de N_2 (este proceso se repitió tres veces). A continuación, la bomba se purgó con CO por carga sucesiva con CO y evacuación. El recipiente se presurizó a 5 bar de CO y se calentó a 50°C con agitación durante 16 horas. El recipiente de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente antes de ventilación CO y barrido con N_2. La mezcla de reacción se concentró *en vacío* y el residuo resultante se disolvió en EtOAc (30 vol) y agua (30 vol). La capa orgánica se separó, se lavó con NaCl acuoso saturado (15 vol), se secó sobre Na_2SO_4, Se filtró y se concentró bajo presión reducida. La purificación por recristalización usando MeOH obtuvo el compuesto diana.

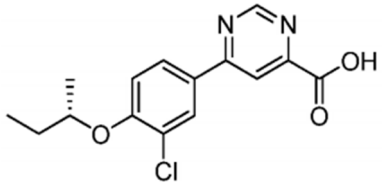
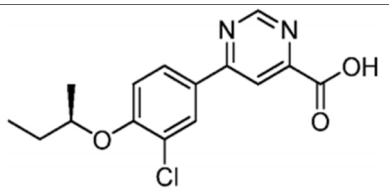
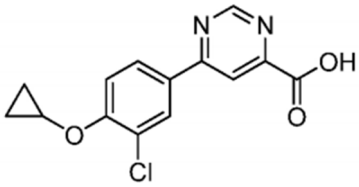
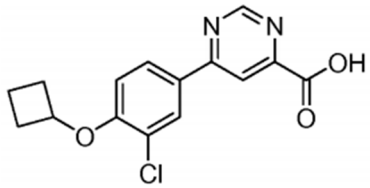
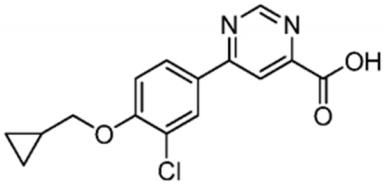
[0215] Haciendo referencia al Esquema de Reacción 2, Etapa 6, 6-sustituido-fenilo-pirimidin-4-ácido carboxílico éster de metilo (1 eq) se suspendió en THF (20 vol), 2 M NaOH (2,5 eq) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente (THF) se eliminó y la mezcla de reacción se acidificó con 2 M HCl. El sólido resultante se filtró y se añadió agua para dar el producto deseado.

[0216] Los siguientes compuestos se prepararon sustancialmente como se describe anteriormente.

Compuesto Nº.	**Estructura química**	**Peso molecular**	**Espectro de masas Resultado**
2		292,72	$[M+H]^+$ = 293/295, 100% @ ta = 4,18 min

Compuesto Nº.	**Estructura química**	**Peso molecular**	**Espectro de masas Resultado**
3		318,76	$[M+H]^+$ = 319, 100% @ ta = 4,61 min

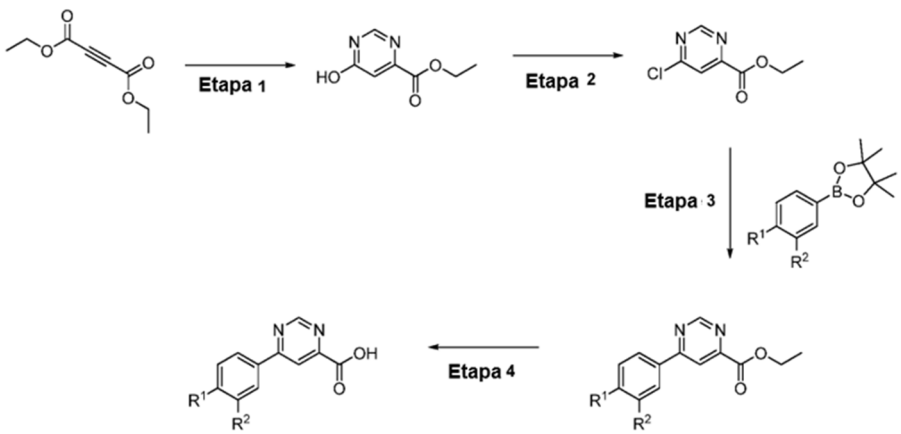
(continúa)

Compuesto Nº.	Estructura química	Peso molecular	Espectro de masas Resultado
4		306,75	$[M+H]^+$ = 307/309, 100% @ ta = 4,37 min
5		306,75	$[M+H]^+$ = 307/309, 100% @ ta = 4,37 min
6		290,71	$[M+H]^+$ = 291/293, 100% @ ta = 3,93 min
7		304,79	$[M+H]^+$ = 305/307, 100% @ ta = 4,20 min
8		302,72	$[M-Na]^-$ = 303/305, 100% @ ta = 4,14 min

Ejemplo 3

[0217]

Esquema de reacción 3



[0218] Haciendo referencia al Esquema de Reacción 3, Etapa 1. Se añadió trietilamina (19,01 ml, 146,92 mmol) se

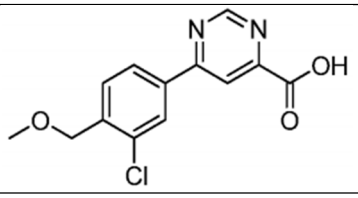
añadió gota a gota a una solución de but-2-inedioato dietílico (25,0 g, 146,92 mmol) y clorhidrato de formamidina (11,83 g, 146,92 mmol) en acetonitrilo (500 ml). La solución roja resultante se calentó a 80°C durante 2,5 horas. Después de este tiempo la mezcla de reacción se enfrió a 5°C usando un baño de NaCl/hielo saturado y la reacción se agitó a esta temperatura durante 25 minutos. Después de este tiempo se recogió el precipitado sólido resultante con succión y se secó en un embudo de sinterización durante 30 minutos bajo vacío a temperatura ambiente antes de secar en el horno de vacío a temperatura ambiente durante 3 horas para dar el compuesto deseado (21,3 g, 86% de rendimiento) como un sólido marrón pálido. Tr = 0,85 min (método de 3,5 minutos) *m/z* (ES+) $[M+H]^+$ 169.

[0219] Haciendo referencia al Esquema de Reacción 3, Etapa 2. 6-Hidroxipirimidina-4-carboxilato de etilo (21,3 g, 126,67 mmol) se disolvió en DMF seco (100 ml) en un matraz de 2 cuello. El matraz se purgó con una corriente de nitrógeno mientras se enfriaba en un baño de hielo durante 10 minutos. Después de este tiempo, se añadió cloruro de tionilo (15,6 ml, 215,6 mmol) gota a gota durante 20 minutos, antes de calentarse a temperatura ambiente y se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se vertió cuidadosamente sobre -100 ml de agua de hielo. TBME (100 ml) se añadió, la capa orgánica se separó y la acuosa se extrajo con más TBME (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron consecutivamente con agua (2 x 100 ml), y salmuera (100 ml) antes de secarse ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron para dar el compuesto deseado (8,8 g, 37% de rendimiento) como un polvo de color naranja claro. δH (500 MHz, DMSO) 9,23 (d, *J* = 0,95 Hz, 1 H), 8,16 (d, *J* = 1,10 Hz, 1 H), 4,39 (q, *J* = 7,09 Hz, 2 H), 1,34 (t, *J* = 7,17 Hz, 3 H). Tr = 1,43 min (método de 3,5 minutos) *m/z* (ES+) $[M+H]^+$ 187.

[0220] Haciendo referencia al Esquema de Reacción 3, Etapa 3. El fosfato tripotásico (1,12 g, 5,63 mmol) se añadió en una porción a una solución agitada de dioxaborolano (3,75 mmol) y acetato de 6-cloro-pirimidina-4-carboxilato de etilo (0,7 g, 3,75 mmol) en DMF (20 ml). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos, tiempo después del cual $Pd(dppf)_2Cl_2$ se añadió (0,14 g, 0,19 mmol) en una porción, la mezcla se calentó entonces a 80°C y se agitó a esta temperatura durante 16 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de este tiempo la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y agua (100 ml). La capa orgánica se separó, se lavó secuencialmente con agua (100 ml), después salmuera (100 ml) antes de secarse ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. El sólido resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida marrón (elución: 40% de EtOAc, 60% de heptano) para dar el compuesto deseado.

[0221] Haciendo referencia al Esquema de Reacción 3, Etapa 4. Se añadió NaOH (solución 2 M, 0,63 ml, 1,27 mmol) en una porción a una solución agitada de 6-pirimidina sustituida-4-carboxilato de etilo (1,15 mmol) en THF (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas antes de calentarse a reflujo durante 2 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con THF (20 ml) antes de secarse al vacío para dar el compuesto deseado.

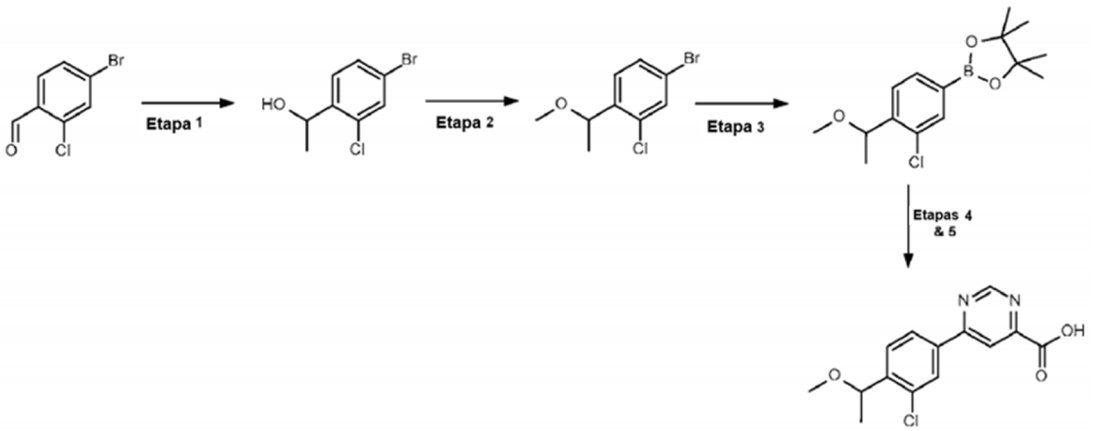
[0222] Los siguientes compuestos se prepararon sustancialmente como se describe anteriormente.

Compuesto Nº.	**Estructura química**	**Peso molecular**	**Resultado de espectro de masas**
9		278,04	$[M+H]^+$ = 279/281, 100% @ ta = 3,65 min

Ejemplo 4

[0223]

Esquema de reacción 4

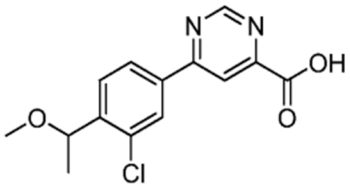


[0224] Haciendo referencia al Esquema de Reacción 4, Etapa 1. Bromuro de metilmagnesio (1,4 M en tolueno/THF, 1,5 ml, 0,046 mol) se añadió gota a gota durante 1 hora a una (-78°C), solución fría agitada de 4-bromo-2-clorobenzaldehído (5,0 g, 0,023 mol) en THF (100 ml) y la mezcla se agitó a esta temperatura bajo una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. Después de este tiempo, se dejó que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente durante 1 hora antes de agitarse durante otras 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 5°C en un baño de hielo y se agitó durante 10 minutos antes de añadirse cloruro de amonio saturado (40 ml) gota a gota y se continuó agitando a esta temperatura durante otros 10 minutos antes de dejarse calentar a temperatura ambiente. Después, la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (1 x 100 ml), se lavó la capa orgánica secuencialmente con agua (100 mL), y salmuera (100 mL) antes de secarse ($MgSO_4$), filtrarse y concentrarse. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna flash (elución: acetato de etilo al 10%, heptanos al 90%) para dar el compuesto deseado (4,33 g, 81% de rendimiento) como un aceite incoloro. δH (500 MHz, DMSO) 7,64 (d, *J* = 1,58 Hz, 1 H) 7,49 - 7,60 (m, 2 H) 5,47 (d,*J* = 3,00 Hz, 1 H) 4,96 (dd, *J* = 6,07, 2,60 Hz, 1 H) 1,28 (d, *J* = 6,31 Hz, 3 H).

[0225] Haciendo referencia al Esquema de Reacción 4, Etapa 2. Se añadió hidruro sódico (60% en aceite, 0,38 g, 9,6 mmol) se añadió en porciones durante 5 minutos a una solución enfriada agitada (0°C) de 1-(4-bromo-2 clorofenil)etan-1-ol (1,5 g, 6,4 mmol) en DMF (15 ml) y la reacción se agitó a esta temperatura durante 20 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de este tiempo, se añadió yoduro de metilo (0,48 ml, 7,6 mmol) en una porción y se dejó que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente antes de ser agitada durante otras 18 horas. La reacción se inactivó mediante la adición gota a gota de agua (15 ml) durante 10 minutos y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron secuencialmente con agua (100 ml) y salmuera (10 ml) antes de secarse ($MgSO_4$), filtrarse y concentrarse para dar el compuesto deseado (1,5 g, 99% de rendimiento) como un aceite amarillo. δH (500 MHz, DMSO) 7,71 (d, *J* = 1,89 Hz, 1 H) 7,60 (dd, *J* = 8,35, 1,89 Hz, 1 H) 7,39 (d, *J* = 8,35 Hz, 1 H) 4,63 (q, *J* = 6,46 Hz, 1 H) 3,16 (s, 3 H) 1,26-1,38 (m, 3 H).

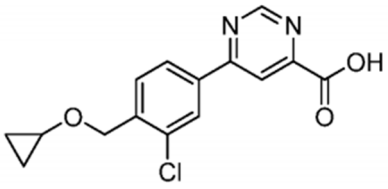
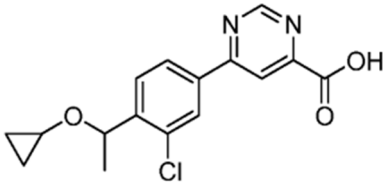
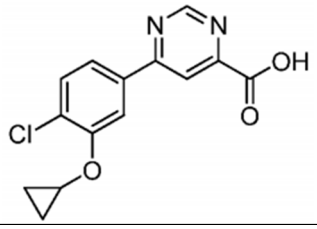
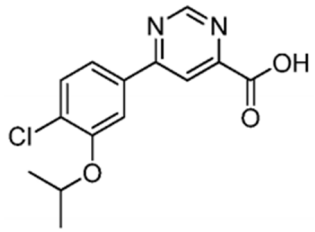
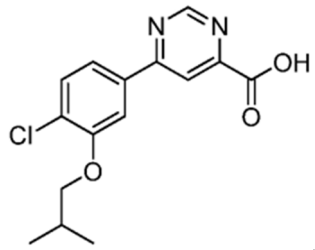
[0226] Haciendo referencia al Esquema de Reacción 4, Etapas 3, 4 y 5 se llevaron a cabo como se describe en el Esquema de Reacción 3

[0227] Los siguientes compuestos se prepararon sustancialmente como se describe anteriormente.

Compuesto Nº.	Estructura química	Peso molecular	Resultado de espectro de masas
10		292,72	$[M+H]^+$ = 293/295, 100% @ ta = 3,72 min

Ejemplo 5

[0228] Los siguientes compuestos se pueden preparar sustancialmente como se describe anteriormente.

Compuesto Nº.	Estructura química	Nombre químico
11		6-(3-cloro-4-(ciclopropoximetilo)-fenil)pirimidin-4-ácido carboxílico
12		6-((1-ciclopropoxietilo)-fenil-4-3-cloro)pirimidin-4-ácido carboxílico
13		6-(4-cloro-3-ciclopropoxifenil)pirimidina-4-ácido carboxílico
14		6-(3-isopropoxifenil-4-cloro)pirimidina-4-ácido carboxílico
15		6-(3-isobutoxifenil-4-cloro)pirimidina-4-ácido carboxílico

Ejemplo 6

[0229] Un procedimiento generalizado para la supervisión de hidroxilación de L-quinurenina (KYN) para formar el producto 3-hidroxi-quinurenina (3OH-KYN) por LC/MS se describe a continuación. Producto se cuantifica por múltiples reacción de supervisión usando MS.

Reactivos clave:

[0230]

Compuesto:	Concentraciones madre: 10 mM en 100% DMSO
Línea de células:	CHO GST HIS KMO línea de células, 1E4 células/pocillo/100 µL en placa celular de 96 pocillos
Sustrato:	L-Cinurenina (Sigma: Cat nº K3750, concentración madre: 10 mM en 100 mM de tampón de fosfato de potasio, pH 7,4)

Condiciones del ensayo:

[0231]

Medio:	OptiMem (medio con suero reducido Ix, + L-glutamina + HEPES - rojo fenol; GIBCO: Cat # 11058)
Volumen de ensayo:	200 µL
Formato de placa:	placa de 96 pocillos, transparente (Corning)
Dispositivo de lectura:	cuantificación de producto (3OH-KYN) usando el MRM específica a productos
Lector:	LC/MS/MS

Protocolo del ensayo:

[0232]

º preparar una dilución en serie (factor 3) del compuesto en DMSO al 100% (concentración superior = 6,67 mM, DMSO al 100%) [8 puntos: 6,67 mM; 2,22 mM; 0,74 mM; 0,247 mM; 0,082 mM; 0,027 mM; 0,009 mM; 0,003 mM]

º preparar solución concentrada en 300 veces de cada concentración de compuesto (concentración superior 22,22 µm, 0,3% de DMSO) en medio OptiMem
[22,2µM; 7,41µM; 2,47µM; 0,82µM; 0,27µM; 0,09µM; 0,03µM; 0,01µM]

º preparar sustrato (10 mM) a una concentración de 1,1 mM en un medio

º se extrajo medio de la placa de células

º las células se lavan con OptiMem (100 µL/pocillo) y se extraen de nuevo

º mezcla de ensayo: 90 µL OptiMem/pocillo + 90 µL compuesto/pocillo de cada concentración
[compuesto final concentración superior: 10µM; 0,15% de DMSO]
[compuesto final concentración inferior: 0,004µM; 0,15% de DMSO]

º pre-incubación: 30 minutos a 37°C

º añadir 20 µL pocillo de la solución de sustrato 1,1 mM (concentración de ensayo final: 100 µM)

º control positivo: 200 µL OptiMem

º control negativo: 180 µL OptiMem + 20 µL 1,1 mM sustrato

º incubar ~24h a 37°C

º transferencia 100 µL de cada pocillo en una placa transparente de 96 pocillos (Corning)

º añadir 100 µL/pocillo 10% de ácido acético tricloro (TCA) en agua

º placa de centrifugado durante 3 minutos a 4000 rpm

º detectar el producto por LC/MS (inyección de 50 µL/pocillo; sobrellenado de 2,5 veces del bucle de muestra de 20 µL)

[0233] Análisis de los datos: CI_{50} se calculan utilizando el algoritmo de ajuste automatizado (A + Análisis)

Ejemplo 7

[0234] Un método de hidroxilación de monitoreo de L-quinurenina (KYN) para formar el producto 3-hidroxi-quinurenina (3OH-KYN) por LC/MS se describe a continuación. El producto se cuantifica mediante la monitorización de reacción múltiple.

Reactivos clave:

[0235]

Compuesto:	Concentraciones madre: 10 mM en 100% DMSO
Enzima:	Enzima KMO preparada en Evotec mediante aislamiento mitocondrial de células CHO-GST HIS KMO
Sustrato:	L-quinurenina (Sigma: Cat nº K3750)
[concentración madre: 7,4]	10 mM en tampón de fosfato potásico 100 mM, pH

Condiciones del ensayo:

[0236]

Tampón:	100 mM de fosfato de potasio, pH 7,4, 200µm NADPH, 0,4 U/ml G6P-DH (glucosa 6-fosfato deshidrogenasa), 3 mM G6P (D-glucosa 6-fosfato)
Volumen de ensayo:	40 µL
Formato de placa:	placa de 384 pocillos, transparente (Matrix)
Dispositivo de lectura:	cuantificación de producto (3OH-KYN) usando el MRM específica a producto
Lector:	LC/MS/MS

Protocolo del ensayo:

[0237]

º preparar una dilución en serie (factor 3) de compuesto en DMSO al 100% (concentración superior = 10 mM, DMSO al 100%) [8 puntos: 10 mm; 3,33 mM; 1,11 mM; 0,37 mM; 0,12 mM; 0,04 mM; 0,0137 mM; 0,0045 mM, 0,0015 mM]

º preparar solución concentrada de 3,33 veces de cada concentración de compuesto (concentración superior 300µm, 3% de DMSO) en tampón de ensayo [concentraciones: 300µM; 100µM; 33,3µM; 11,1µM; 3,70µM; 1,23µM; 0,41µM; 0,137µM]

º preparar sustrato (10 mM) a una concentración de 1 mM en tampón de ensayo

º mezcla de ensayo: 4 µL compuesto/pocillo de cada concentración + 24 µL de tampón de ensayo/pocillo + 8 µL KMO
enzima humana + 4 µL 1 mM sustrato (concentración final = 100 µm)
[concentración superior compuesto final: 30µM; 0,3% de DMSO]
[concentración inferior compuesto final: 0,0137µM; 0,3% de DMSO]

º control positivo: 4 µL 50 µm FCE28833 en tampón de ensayo [DMSO al 0,5%] (concentración de ensayo final = 5 µm) + 24 µL de tampón de ensayo/pocillo + 8 µL KMO enzima humana + 4 µL 1 mM sustrato (concentración final = 100 µM)

º control negativo: 28 µL de tampón de ensayo/pocillo + 8 µL KMO enzima humana + 4 µL 1 mM sustrato (concentración final = 100µM)

º incubar 400min a TA

º añadir 40 µL/pocillo 10% de ácido acético de tricloro en agua para detener el ensayo y precipitar proteínas

º placa centrífuga durante 3 minutos a 4000 rpm

º la detección del producto por LC/MS (inyección de 50 µL/pocillo; sobrellenado de 2,5 veces del bucle de muestra de 20 µL)

[0238] Análisis de los datos: CI_{50} se calculan utilizando el algoritmo de ajuste automatizado (A + Análisis).

Ejemplo 8

[0239] Se describe un método de monitoreo de hidroxilación de L-quinurenina (KYN) para formar 3-hidroxi-quinurenina (3OH-KYN) por LC/MS. El producto se cuantifica mediante la monitorización de reacción múltiple (método de MRM).

Reactivos clave:

[0240]

Compuesto:	Concentraciones madre: 10 mM en DMSO al 100%
Enzima:	Enzima KMO preparada a Evotec del hígado de ratón (4 a 6 semanas de edad) mediante aislamiento mitocondrial como se ha descrito en la literatura
Sustrato:	L-quinurenina (Sigma: Cat nº K3750), concentración madre: 10 mM en tampón de fosfato potásico 100 mM, pH

Condiciones del ensayo:

[0241]

Tampón:	100 mM de fosfato de potasio, pH 7,4, 200µm NADPH, 0,4 U/ml G6P-DH (glucosa 6-fosfato deshidrogenasa), 3 mM G6P (D-glucosa 6-fosfato)
Volumen de ensayo:	40 µL
Formato de placa:	placa de 384 pocillos, transparente (Matrix)
Dispositivo de lectura:	cuantificación de producto (3OH-KYN) usando MRM específica a producto
Lector:	LC/MS/MS

Protocolo del ensayo:

[0242]

º preparar una dilución en serie (factor 3) de compuesto en DMSO al 100% (concentración superior = 10 mM, DMSO al 100%)
[8 puntos: 10 mm; 3,33 mM; 1,11 mM; 0,37 mM; 0,12 mM; 0,04 mM; 0,0137 mM; 0,0045 mM, 0,0015 mM]
º preparar solución concentrada en 3,33 veces de cada concentración de compuesto (concentración superior 300 µm, 3% de DMSO) en tampón de ensayo
[concentraciones: 300µM; 100µM; 33,3µM; 11,1µM; 3,70µM; 1,23µM; 0,41µM; 0,137µM]
º preparar sustrato (10 mM) a una concentración de 1 mM en tampón de ensayo
º mezcla de ensayo: 4 µL compuesto/pocillo de cada concentración de + 24 µL de tampón de ensayo/pocillo + 8 µL enzima de ratón KMO + 4 µL 1 mM sustrato (concentración final = 100 µm)
[concentración superior compuesto final: 30µM; 0,3% de DMSO]
[concentración inferior compuesto final: 0,0137µM; 0,3% de DMSO]
º control positivo: 4 µL 50µm FCE28833 en tampón de ensayo, DMSO al 0,5% [concentración de ensayo final = 5µm] + 24 µL de tampón de ensayo/pocillo + 8 µL de enzima de ratón KMO + 4 µL 1 mM sustrato [concentración final] = 100 µM]
º control negativo: 28 µL de tampón de ensayo/pocillo + 8 µL de enzima de ratón KMO + 4 µL 1 mM de sustrato [concentración final = 100 µM]
º incubar 40 min a RT
º añadir 40 µL/pocillo 10% de ácido acético de tricloro en agua para detener el ensayo y precipitar proteínas
º centrífugar placa durante 3 minutos a 4000 rpm
º la detección del producto por LC/MS (inyección de 20 µL/pocillo, sobrellenado en 2 veces del bucle de muestra de 10 µL)

[0243] Análisis de los datos: CI_{50} se calculan utilizando el algoritmo de ajuste automatizado (A + Análisis).

Ejemplo 9

[0244] Usando procedimientos similares a los descritos en el presente documento, los siguientes compuestos se ensayaron para la actividad.

Nombre de la IUPAC	% de inhibición a 10 µM*
6-(4-cloro-3-metoxifenil)pirimidin-4-ácido carboxílico	99,62
6-(3-cloro-4-isopropoxifenil)pirimidin-4-ácido carboxílico	100
6-(3-cloro-4-(ciclopentiloxi)fenil)pirimidin-4-ácido carboxílico	97
(*S*)-6-(4-*sec*-butoxi-3-clorofenil)pirimidin-4-ácido carboxílico	100
(*R*)-6-(4-*sec*-butoxi-3-clorofenil)pirimidin-4-ácido carboxílico	100
6-(3-cloro-4-ciclopropoxifenil)pirimidin-4-ácido carboxílico	100
6-(3-cloro-4-ciclobutoxifenil)pirimidin-4-ácido carboxílico	100
6-(3-cloro-4-(ciclopropilmetoxi)fenil)pirimidin-4-ácido carboxílico	101
6-(4-cloro-3-fluoro-fenil)pirimidina-4-ácido carboxílico	102,645

Ejemplo 10

PROCEDIMIENTO DE MICRODIÁLISIS PARA ESTUDIOS DE RATÓN

[0245] Los animales se anestesiaron usando isoflurano (2%, 800 ml/min de O2). Bupivacaína/epinefrina se utiliza para la analgesia local, finadina o carprofeno para analgesia peri-/postoperatoria. Los animales se colocaron en un marco estereotáxico (Kopf instruments, EE.UU.). Sondas en forma de I (membrana: poliacrilonitrilo, superficie expuesta de 3 mm; Brainlink, los Países Bajos) fueron insertadas en el cuerpo estriado. Después de la cirugía, los animales se mantuvieron en jaulas individuales; se les proporcionó comida y agua ad libitum.

[0246] Los experimentos se realizaron un día después de la cirugía. En el día del experimento, las sondas de los animales se conectan con un tubo de PEEK flexible a una bomba de microperfusión (bomba de jeringa Harvard PHD 2000, Holliston, MA o similar). Las sondas de microdiálisis en forma de I fueron perfundidas con ACSF que contiene 147 mM NaCl, 3,0 mM KCl, 1,2 mM CaCl2 y 1,2 mM MgCl2, a un caudal de 1,5 µL/min. Muestras de microdiálisis se recogieron a intervalos de 20 minutos por un colector de fracciones automático (820 Microsampler, Univentor, Malta o similar) en mini-viales que ya contienen 10 µL 0,02 M de ácido fórmico (FA) y ácido ascórbico al 0,04% en H2O ultrapurificada. En t = -30 min vehículo o inhibidor de KMO se pueden administrar, para asegurar la inhibición central y periférica de KMO en el momento de la administración de la quinurenina. En t = 0 vehículo o quinurenina se administraron. Se recogieron muestras de microdializado para 240 min después de la administración de la quinurenina. Todas las muestras de diálisis se almacenaron a -80°C en espera de su análisis. Niveles de dializado de cualquiera o todos los metabolitos KP KYN, KYNA, 3-OH-KYN, AA y QA se cuantificaron por LC-MS/MS por Brains On-Line. Después del experimento, los ratones fueron sacrificados y cerebro terminal (cuerpo estriado + corteza), hígado, riñón, plasma y se recogieron muestras de CSF para el análisis de metabolitos KP. Los niveles de metabolitos KP se midieron en el cerebro terminal (cuerpo estriado + corteza), hígado, riñón, muestras de plasma y muestras de CSF en by Brains On-Line. Por último, los niveles de quinurenina y los inhibidores de KMO en muestras de formulación de dosis se cuantificaron por Brains On-Line.

Ejemplo 11

[0247] Se describe un método de examen de la modulación de KYN, KYNA, AA, y 3-HK a través de la inhibición de KMO con el Compuesto 6 en el espacio extracelular estriado. Específicamente, este experimento tiene como objetivo demostrar diferencias dependientes de dosis en elevaciones de metabolito KP cemtrales (KYN, KYNA, AA, 3-HK) entre la dosificación del Compuesto 6 a diversos niveles en un cerebro animal. Siguiendo el procedimiento de microdiálisis descrito en el presente documento, los niveles de dializado de metabolitos KP KYN, KYNA, 3-HK, y AA se cuantificaron por LC-MS/MS en by Brains On-Line.

[0248] Cuando se realizó microdiálisis después de la dosificación PO del compuesto 6 en los distintos niveles de dosificación (3 mg/kg, 10 mg/kg, o 30 mg/kg), el Compuesto 6 mostró incrementos KYN dependientes de la dosis (véase la Fig. 1), así como metabolitos de protección KYNA (véase la Fig. 2) y AA (ver Fig. 3) en el cuerpo estriado de ratón, mientras que hubo poco o ningún efecto sobre metabolito perjudicial 3-HK (véase la Fig. 4).

Ejemplo 12

[0249] Se describe un método de examen de la modulación de los metabolitos KP en animales HD similares al WT controles. Específicamente, este experimento tiene como objetivo demostrar que el Compuesto 6 modula las diferencias en las elevaciones KYNA en un cerebro animal. Siguiendo el procedimiento de microdiálisis descrito en el presente documento, los niveles de dializado de metabolito KP KYNA se cuantificaron mediante LC-MS/MS en by Brains On-Line.

[0250] Cuando se realizó microdiálisis después de dosificación PO del Compuesto 6 en cualquiera de 3 mg/kg o 10

mg/kg, se demostró que el Compuesto 6 aumenta KYNA tanto en WT (véase la Fig. 5) como en los animales HD (ver Fig. 6), con poca diferencia entre los dos.

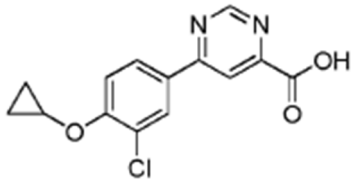
Ejemplo 13

[0251] Se describe un método de examen de los efectos farmacodinámicos de la quinurenina (30 mg/kg, po) y el compuesto 6 (30 mg/kg, p.o.) sobre los niveles extracelulares de KYN, KYNA, 3-OH-KYN, AA y QA en el cuerpo estriado (STR) de ratones WT macho adultos o bien co-dosificados o bin dosificados independientemente. Específicamente, este experimento tiene como objetivo demostrar las diferencias en elevaciones centrales de metabolitos KP entre quinurenina de dosificación frente a la dosificación de un inhibidor de KMO esperado para bloquear quinurenina de catabolismo aguas abajo de KMO en un cerebro animal.

[0252] Cuando se realizó microdiálisis después de dosificación PO de quinurenina (30 mg/kg, p.o.), el Compuesto 6 (30 mg/kg, p.o.) o quinurenina y el Compuesto 6 co-dosificados (30 mg/kg, p.o. cada uno), se demostró que el Compuesto 6 aumenta KYN (véase la Fig. 7), así como metabolitos de protección KYNA (ver Fig. 8) y AA (véase la Fig. 9) en el cuerpo estriado de ratón, mientras que quinurenina sola tiene poco o ningún efecto sobre estos metabolitos. Además, la administración PO del Compuesto 6 bloquea metabolitos tóxicos 3-OH-KYN (véase la Fig. 10) y de control de calidad (ver Fig. 11), mientras que la dosificación de quinurenina los aumenta, debido al catabolismo de quinurenina en los cerebros de los ratones.

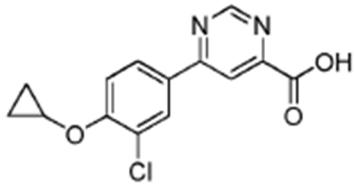
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; para uso en un método de tratamiento de un trastorno relacionado con el VIH en un sujeto infectado con el VIH, que comprende conjuntamente administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que también se administra al sujeto un agente antiviral.

2. Una composición que comprende un agente antiviral y un compuesto de fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto para uso según la reivindicación 1, en donde dicho compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y dicho agente antiviral son: a) en mezcla; b) químicamente/fisicoquímicamente enlazados; c) químicamente/fisicoquímicamente co-empaquetados; o d) sin mezclar pero co-envasados o co-presentados;
opcionalmente en donde dicho compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y dicho agente antiviral se co-empaqueta en un solo envase o en una pluralidad de recipientes dentro de un único envase exterior;
o en el que dicho compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra antes de dicho agente antiviral;
o en el que dicho compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra después de dicho agente antiviral;
o en el que dicha sal de compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y dicho agente antiviral se administran simultáneamente, por ejemplo, donde el agente antiviral y el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administran simultáneamente en una formulación unitaria;
o, por ejemplo, donde el agente antiviral y el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administran simultáneamente en diferentes formulaciones.

4. El compuesto para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3, en el que dicho VIH es VIH-1, por ejemplo, en el que dicho VIH es VIH-1 grupo M.

5. El compuesto para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 4, en el que dicho agente antiviral se selecciona de: inhibidores de la entrada, inhibidores de la fusión, inhibidores de glicosidasa, antagonistas de CCR5, terapias inmunológicas, inhibidores de la integrasa, inhibidores de maduración, fármacos de combinación multi-clase, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa, inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos/nucleótidos, potenciadores farmacocinéticos, y los inhibidores de proteasa; o en donde dicho agente antiviral se selecciona de: inhibidores nucleósidos/nucleótidos de transcriptasa inversa, inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos, inhibidores de proteasa, inhibidores de la fusión, antagonistas CCR5 e inhibidores de transferencia de hebra de integrasa, y combinaciones de los mismos; o en el que dicho agente antiviral se selecciona de: amdoxovir, Aptivus®, Aralen®, Atripla®, cenicriviroc, Cobicistat®, Combivir®, Complera®, Crixivan®, DermaVir®, Edurant®, elvitegravir, Emtriva®, Epivir®, Epzicom®, Fuzeon®, ibalizumab, Intelence®, interleucina-7, Invirase®, ISENTRESS®, Kaletra®, lersivirina, lexgenleucel-T, Lexiva®, Norvir®, Plaquenil®, Proleukin®, Prezista®, PRO 140, Rescriptor®, Retrovir®, Reyataz®, SB-728-T, Selzentry®, SPI-452, Stribild®, Sustiva®, fumarato de tenofovir alafenamida, Tivicay®, Trii™, Trizivir®, Truvada®, Videx®, Videx® EC, Viracept®, Viramune®, Viramune® XR, Viread®, Zerit®, y Ziagen®; o en el que dicho agente antiviral es la terapia antirretroviral de gran actividad. Reyataz®, SB-728-T, Selzentry®, SPI-452, Stribild®, Sustiva®, fumarato de tenofovir alafenamida, Tivicay®, Trii™, Trizivir®, Truvada®, Videx®, Videx® EC, Viracept®, Viramune®, Viramune® XR, Viread®, Zerit®, y Ziagen®; o en el que dicho agente antiviral es la terapia antirretroviral de gran actividad. Reyataz®, SB-728-T, Selzentry®, SPI-452, Stribild®, Sustiva®, fumarato de tenofovir alafenamida, Tivicay®, Trii™, Trizivir®, Truvada®, Videx®, Videx® EC, Viracept®, Viramune®, Viramune® XR, Viread®, Zerit®, y Ziagen®; o en el

que dicho agente antiviral es la terapia antirretroviral de gran actividad.

6. El compuesto para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 5, en el que dicho trastorno relacionado con el VIH-es un trastorno neurológico,
opcionalmente, en el que dicho trastorno neurológico se selecciona entre: complejo de demencia del SIDA, encefalopatía inducida por el SIDA, trastorno neurocognitivo asociado al VIH, deterioro neurocognitivo asintomático, trastorno neurocognitivo leve, trastorno cognitivo motor menor, mielopatía vacuolar, neuropatías periféricas, y polimiositis.

7. La composición de acuerdo con la reivindicación 2, que comprende dicho agente antiviral y dicho compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en un producto de fármaco co-envasadoo.

8. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 y 7, donde dicho agente antiviral se selecciona de: inhibidores de la entrada, inhibidores de la fusión, la glicosidasa, inhibidores de antagonistas de CCR5, terapias inmunológicas, inhibidores de la integrasa, inhibidores de la maduración, la combinación de fármacos de la clase multi, inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa, inhibidores nucleósidos/nucleótidos de transcriptasa inversa, potenciadores farmacocinéticos, y los inhibidores de la proteasa; o en el que dicho agente antiviral se selecciona de: inhibidores nucleósidos/nucleótidos de transcriptasa inversa, inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos, inhibidores de proteasa, inhibidores de la fusión, antagonistas CCR5 e inhibidores de transferencia de hebra de integrasa, y combinaciones de los mismos; o en el que dicho agente antiviral se selecciona de: amdoxovir, Aptivus®, Aralen®, Atripla®, cenicriviroc, Cobicistat®, Combivir®, Complera®, Crixivan®, DermaVir®, Edurant®, elvitegravir, Emtriva®, Epivir®, Epzicom®, Fuzeon®, ibalizumab, Intelence®, interleucina-7, Invirase®, ISENTRESS®, Kaletra®, lersivirina, lexgenleucel-T, Lexiva®, Norvir®, Plaquenil®, Proleukin®, Prezista®, PRO 140, Rescriptor®, Retrovir ®, Reyataz®, SB-728-T, Selzentry®, SPI-452, Stribild®, Sustiva®, fumarato de tenofovir alafenamida, Tivicay®, Trii™, Trizivir®, Truvada®, Videx®, Videx® EC, Viracept®, Viramune®, Viramune® XR, Viread®, Zerit®, y Ziagen®, y combinaciones de los mismos; o en el que dicho agente antiviral es terapia antirretroviral de gran actividad.

FIG. 1

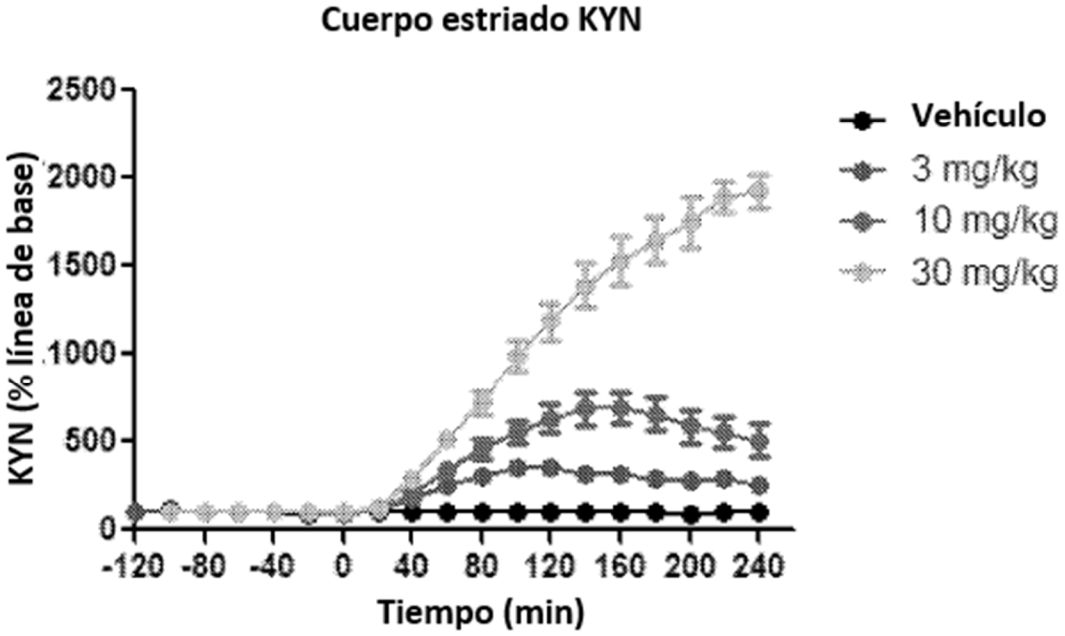

Cuerpo estriado KYN
KYN (% línea de base)
2500
2000
1500
1000
500
0
-120 -80 -40 0 40 80 120 160 200 240
Tiempo (min)
Vehículo
3 mg/kg
10 mg/kg
30 mg/kg

FIG. 2

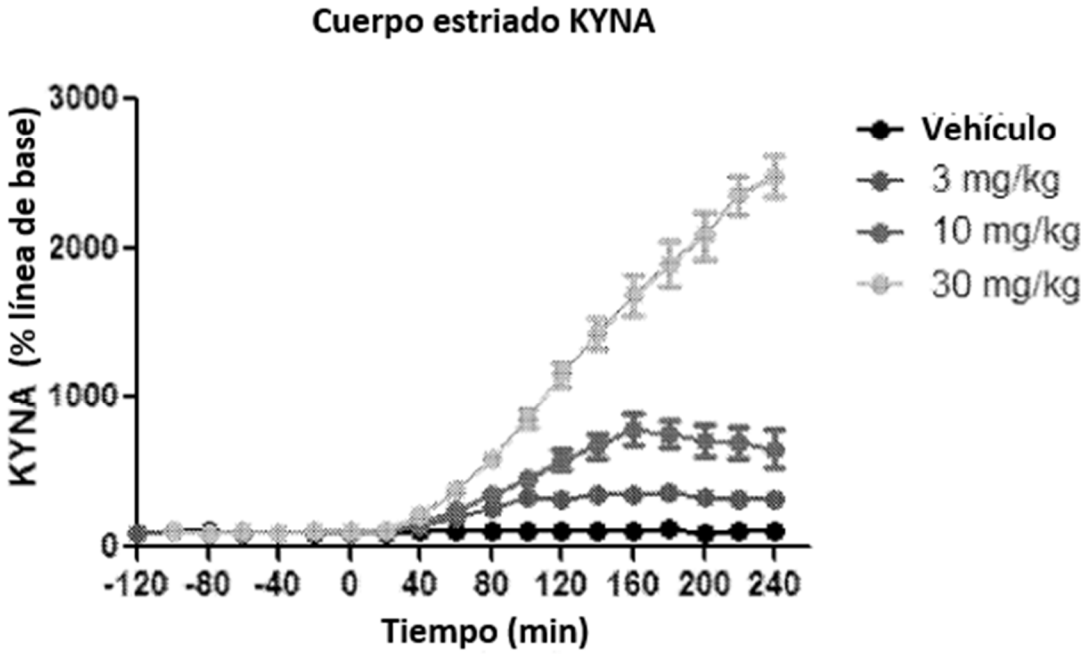

Cuerpo estriado KYNA
KYNA (% línea de base)
3000
2000
1000
0
-120 -80 -40 0 40 80 120 160 200 240
Tiempo (min)
Vehículo
3 mg/kg
10 mg/kg
30 mg/kg

FIG. 3

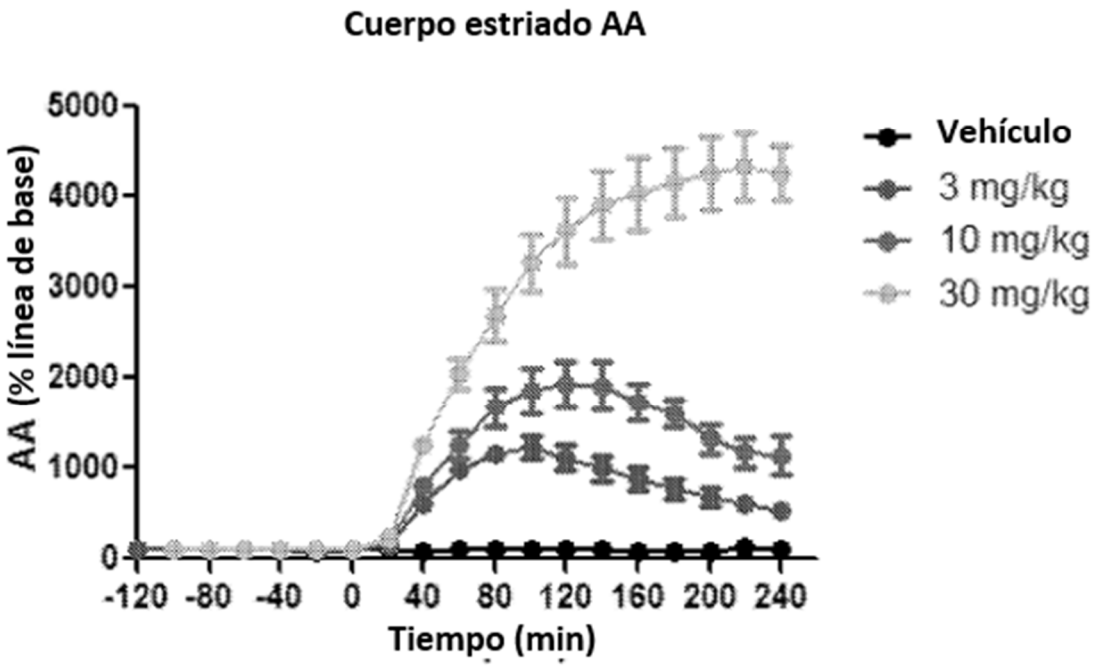

Cuerpo estriado AA
AA (% línea de base)
5000
4000
3000
2000
1000
0
-120 -80 -40 0 40 80 120 160 200 240
Tiempo (min)
Vehículo
3 mg/kg
10 mg/kg
30 mg/kg

FIG. 4

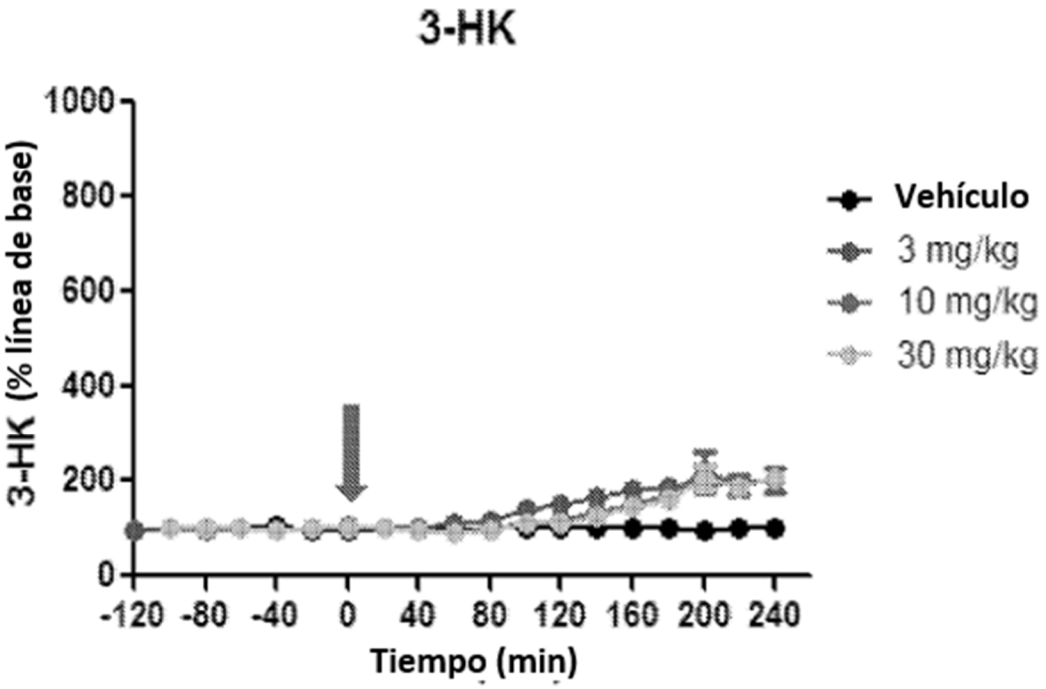

3-HK
3-HK (% línea de base)
1000
800
600
400
200
0
-120
-80
-40
0
40
80
120
160
200
240
Tiempo (min)
Vehículo
3 mg/kg
10 mg/kg
30 mg/kg

FIG. 5

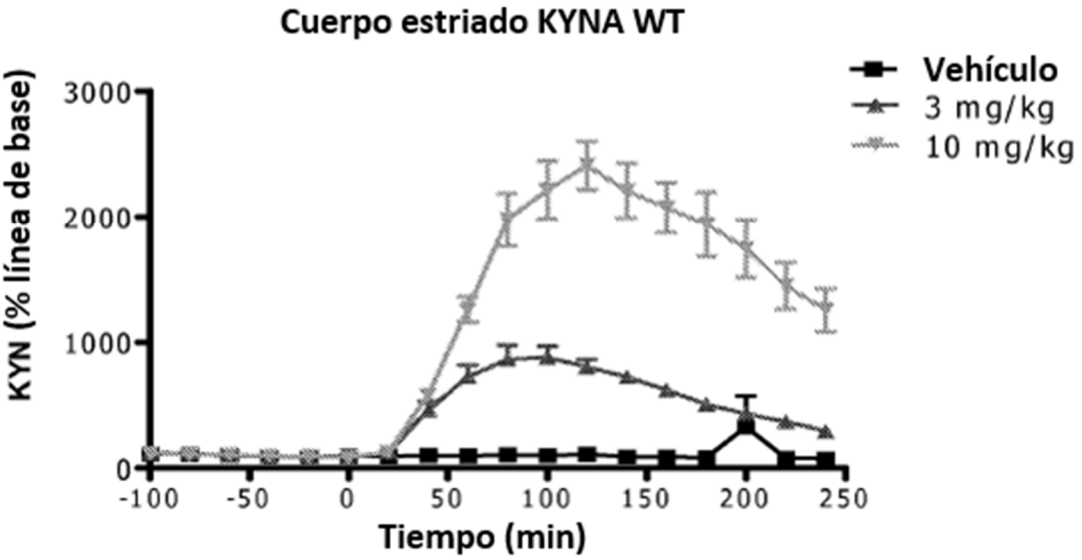

Cuerpo estriado KYNA WT
KYN (% línea de base)
3000
2000
1000
0
-100
-50
0
50
100
150
200
250
Tiempo (min)
Vehículo
3 mg/kg
10 mg/kg

FIG. 6

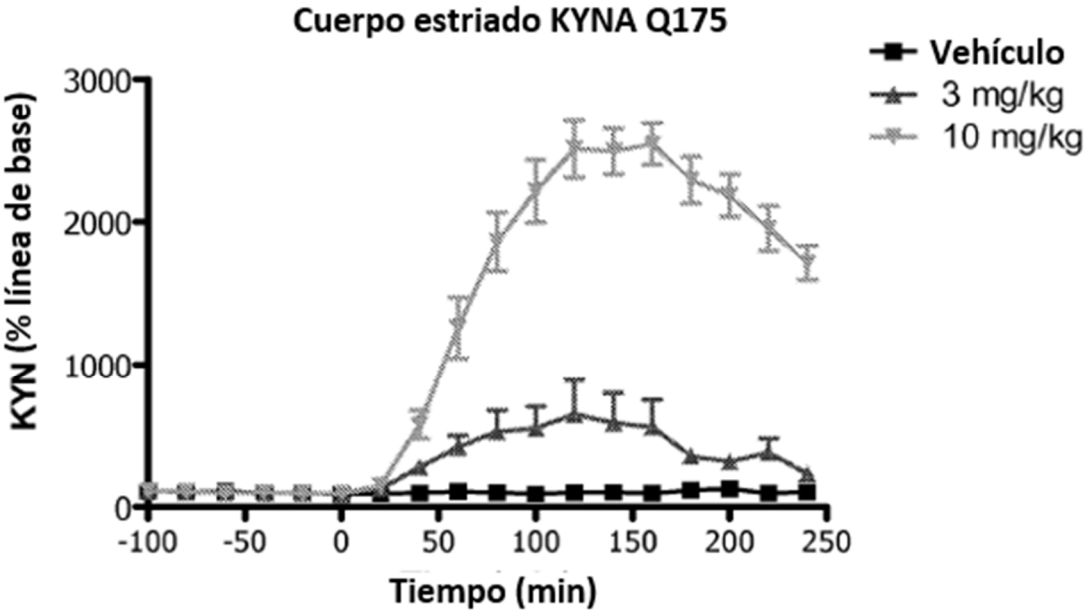

Cuerpo estriado KYNA Q175
Vehículo
3 mg/kg
10 mg/kg
KYN (% línea de base)
3000
2000
1000
0
-100
-50
0
50
100
150
200
250
Tiempo (min)

FIG. 7

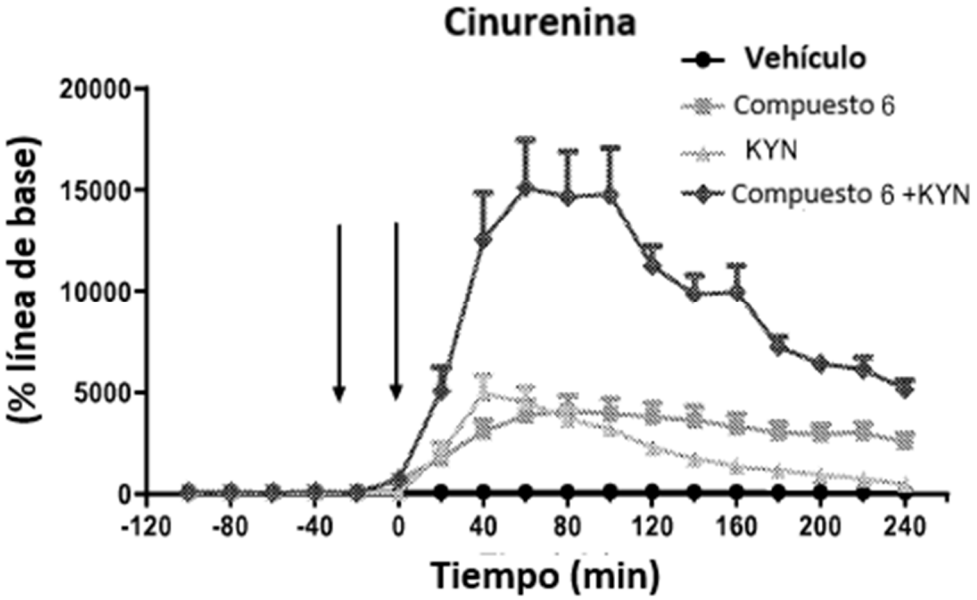

Cinurenina
Vehículo
Compuesto 6
KYN
Compuesto 6 +KYN
(% línea de base)
20000
15000
10000
5000
0
-120
-80
-40
0
40
80
120
160
200
240
Tiempo (min)

FIG. 8

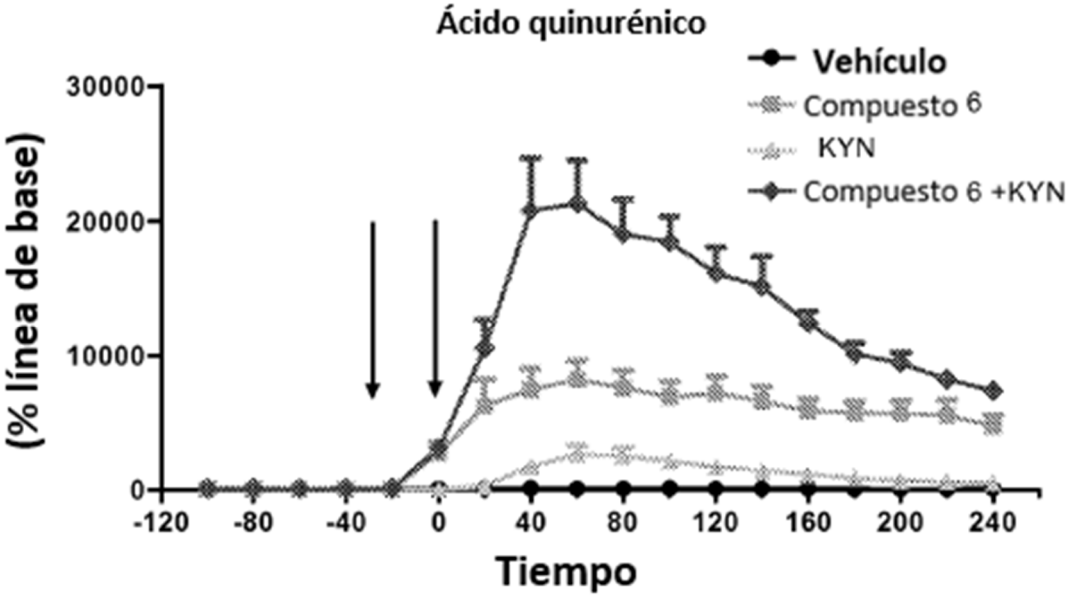

Ácido quinurénico
Vehículo
Compuesto 6
KYN
Compuesto 6 +KYN
(% línea de base)
30000
20000
10000
0
-120
-80
-40
0
40
80
120
160
200
240
Tiempo

FIG. 9

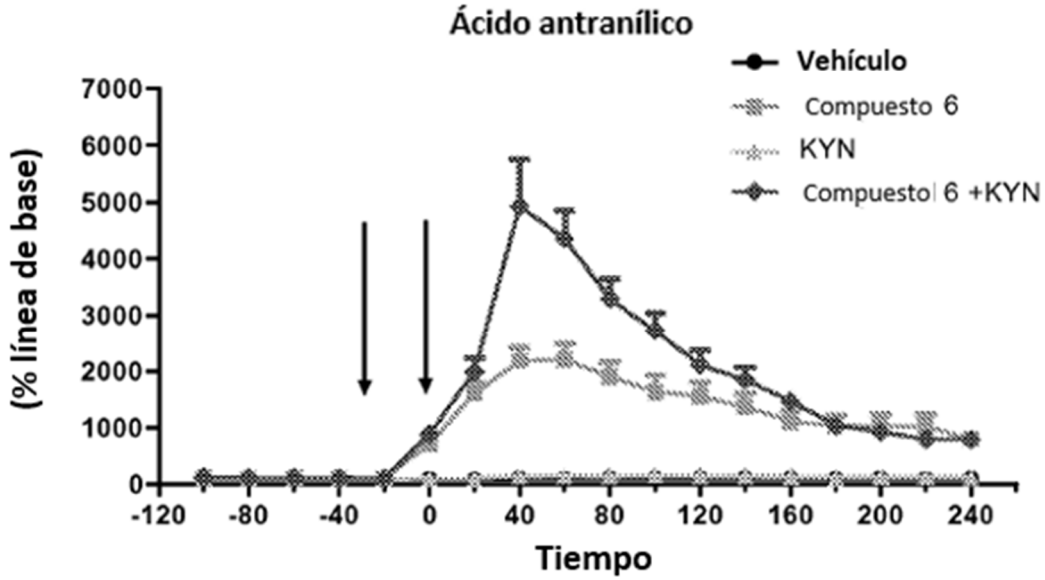

Ácido antranílico
Vehículo
Compuesto 6
KYN
Compuesto 6 +KYN
(% línea de base)
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
-120
-80
-40
0
40
80
120
160
200
240
Tiempo

FIG. 10

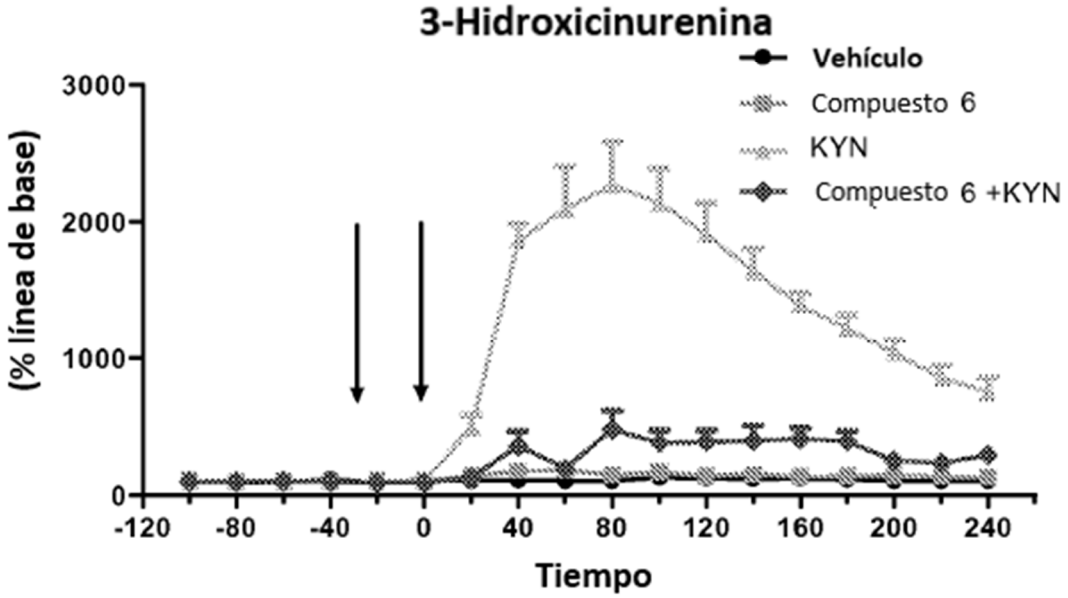
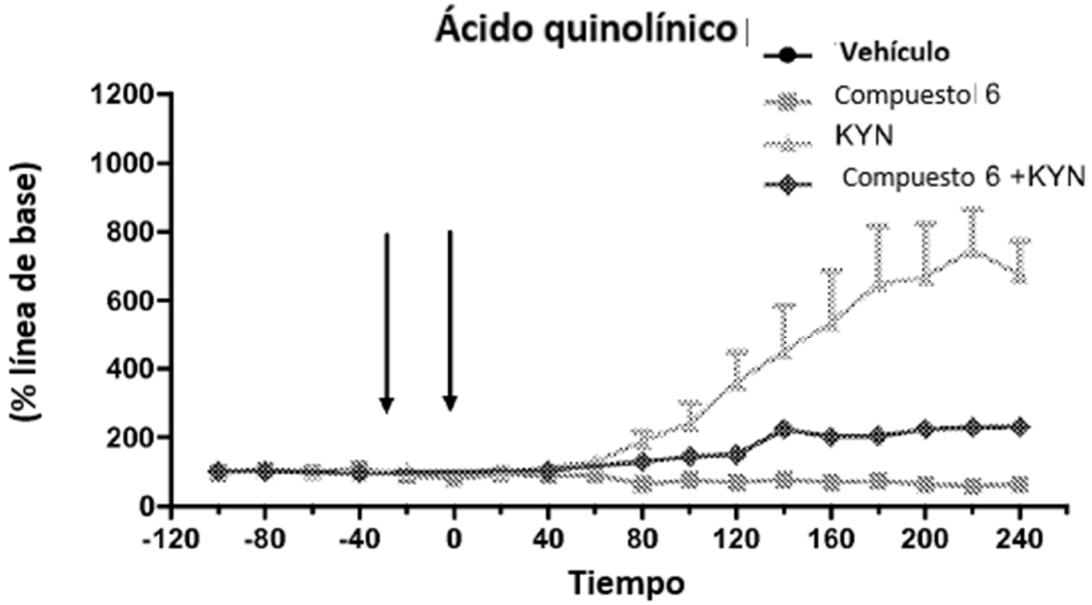

3-Hidroxicinurenina
Vehículo
Compuesto 6
KYN
Compuesto 6 +KYN
(% línea de base)
3000
2000
1000
0
-120
-80
-40
0
40
80
120
160
200
240
Tiempo

FIG. 11


Ácido quinolínico
Vehículo
Compuesto 6
KYN
Compuesto 6 +KYN
(% línea de base)
1200
1000
800
600
400
200
0
-120
-80
-40
0
40
80
120
160
200
240
Tiempo