

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 961 460**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/706 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

A61P 31/14 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.03.2018 PCT/US2018/022166**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **20.09.2018 WO18169946**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.03.2018 E 18715335 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.09.2023 EP 3595672**

(54) Título: **Métodos para tratar las infecciones por coronavirus felinas**

(30) Prioridad:

14.03.2017 US 201762470944 P

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

12.03.2024

(73) Titular/es:

**GILEAD SCIENCES, INC. (50.0%)
333 Lakeside Drive
Foster City, CA 94404, US y
THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF
CALIFORNIA (50.0%)**

(72) Inventor/es:

**PERRON, MICHEL JOSEPH y
PEDERSEN, NIELS C.**

(74) Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 961 460 T3

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

DESCRIPCION

Métodos para tratar las infecciones por coronavirus felinas

5 REFERENCIAS CRUZADAS A SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] Esta solicitud reivindica prioridad sobre la Solicitud Provisional de EE. UU. N.º 62/470,944, presentada el 14 de marzo de 2017.

10 CAMPO

[0002] La invención se refiere en general a compuestos para uso en métodos de tratamiento de infecciones por coronavirus felinas, particularmente métodos de tratamiento del virus de la peritonitis infecciosa felina (FIPV).

15 ANTECEDENTES

[0003] El coronavirus felino (FCoV) pertenece a la familia Coronaviridae, un grupo de virus de ARN de cadena positiva envueltos que se encuentran comúnmente en los gatos. En la naturaleza, FCoV existe como dos biotipos distintos: el coronavirus entérico felino (FECV) y el virus peritoneal infeccioso felino (FIPV), una forma mutada de FECV.

[0004] La infección por FECV está muy extendida en los gatos y se estima que entre el 40 y el 80 % de los gatos eliminan el virus en todo el mundo. El FECV infecta crónicamente las células epiteliales gastrointestinales en los gatos y normalmente se transmite a través del tracto fecal-oral. La infección por FECV en gatos es en gran medida asintomática y algunos gatos experimentan diarrea, vómitos, pérdida de apetito y fiebre.

[0005] El biotipo FIPV surge después de un polimorfismo o eliminación de un solo nucleótido que inactiva el gen viral de la proteasa 3c en FECV, aunque también se han implicado mutaciones dentro de la proteína de pico viral. La inactivación de la proteasa 3c altera el tropismo celular y permite que el virus se replique dentro de los macrófagos, lo que facilita la diseminación sistémica del FIPV y la aparición de peritonitis infecciosa felina (FIP).

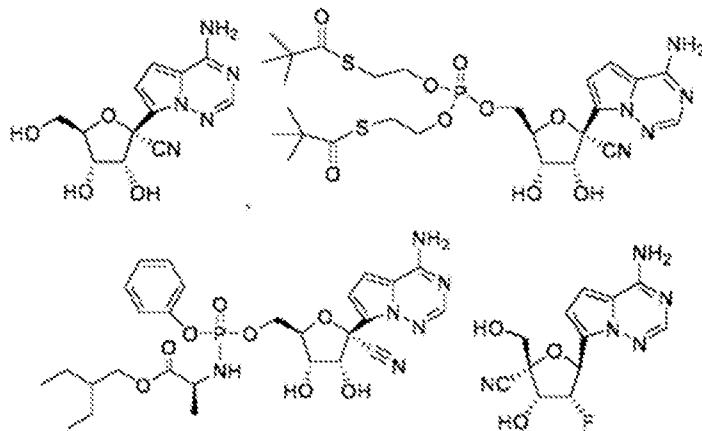
[0006] La FIP es una enfermedad progresiva relacionada con el sistema inmunológico en los gatos. La enfermedad FIP puede tomar la forma de FIP "húmeda" o "seca". La PIF húmeda se asocia con una inflamación de la serosa visceral y el epiplón que resulta en la exudación de líquidos hacia el abdomen y/o las cavidades torácicas. La PIF seca se caracteriza por la afectación granulomatosa de órganos paracniquimatosos como el hígado, el sistema nervioso central o los ojos. El desarrollo de la forma húmeda o seca de FIP es invariablemente fatal.

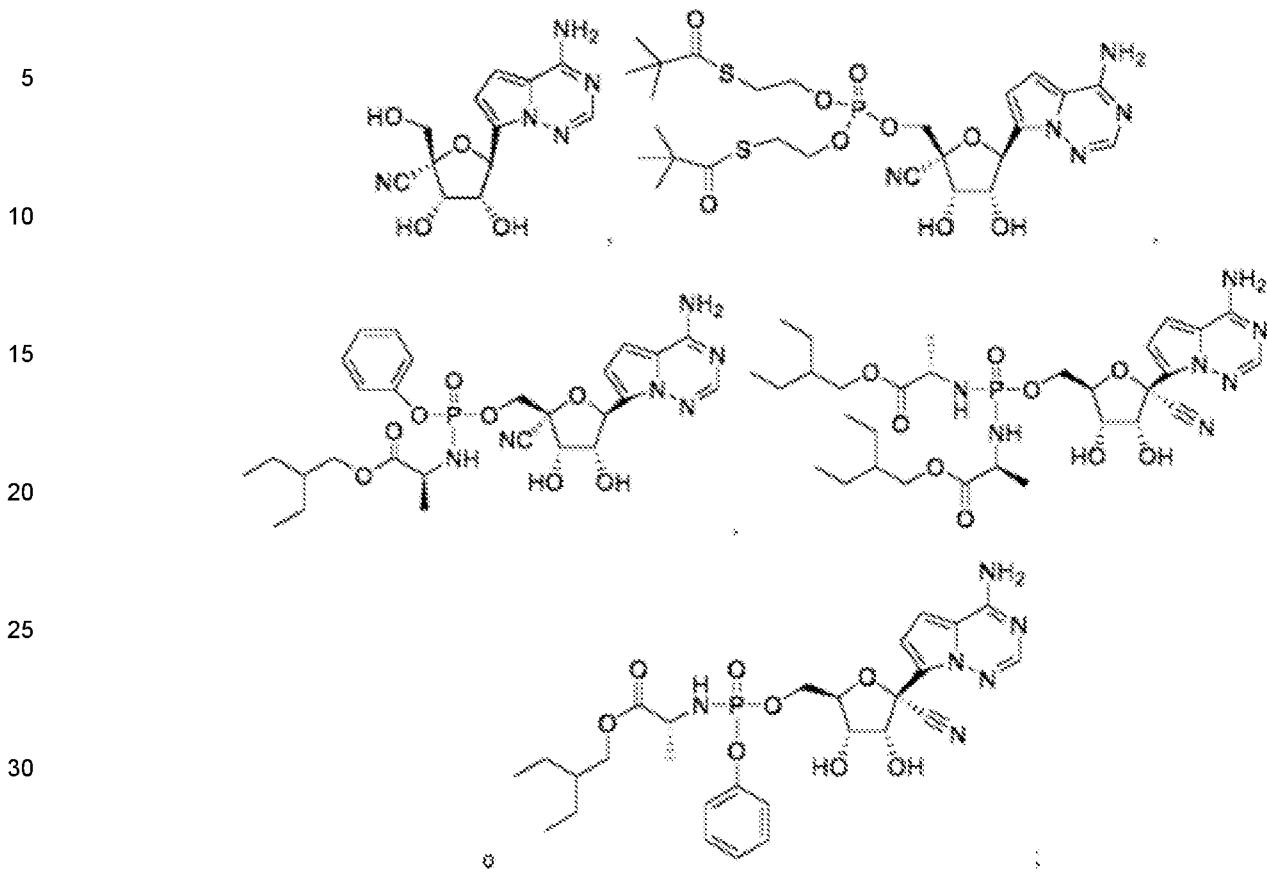
[0007] FIP es un problema importante en entornos con grandes densidades de gatos, como hogares con varios gatos, criaderos, refugios e instalaciones de rescate de gatos. La enfermedad es más prevalente en gatos más jóvenes (<3 años), y particularmente en gatitos, debido a los niveles más altos de replicación de FECV, lo que aumenta la probabilidad de mutación al biotipo FIPV, así como la reducción de la resistencia a los virus que albergan esas mutaciones. La FIP es una de las principales causas de muerte en gatos menores de 2 años y se estima que mata entre el 0,3 y el 1 % de los gatos en todo el mundo.

[0008] Actualmente, no existen vacunas aprobadas ni terapias antivirales eficaces para el tratamiento de la FIP. Por lo tanto, existe una necesidad significativa de desarrollar compuestos para tratar la PIF en gatos. Sin estar vinculado, se plantea la hipótesis de que el tratamiento de FCoV o FIPV prevendría o trataría la FIP.

BREVE RESUMEN DE LA INVENCION

[0009] La presente invención proporciona un compuesto seleccionado de cualquiera de los siguientes compuestos:





o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en un método para tratar una infección por coronavirus felino.

[0010] El método para tratar una infección por coronavirus felino puede comprender administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

55 BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

[0011]

FIG. 1 muestra la inhibición del coronavirus felino en células CRFK con el Compuesto 1, con casi un 100% de inhibición a 3, 2 y 1 μM ; una CE50 de 0,75 μM .

FIG. 2 muestra la actividad antiviral del Compuesto 1 contra FIPV en células CRFK.

FIG. 3 muestra la actividad antiviral del Compuesto 1 contra FIPV en células CRFK.

FIG. 4 muestra la actividad antiviral del Compuesto 2 contra FIPV en células CRFK.

FIG. 5 muestra la actividad antiviral del Compuesto 9 contra FIPV en células CRFK.

FIG. 6 muestra la actividad antiviral del Compuesto 3 contra FIPV en células CRFK.

5 FIG. 7 muestra la actividad antiviral del Compuesto 6 contra FIPV en células CRFK.

FIG. 8 muestra la actividad antiviral del Compuesto 1 contra FIPV en células CRFK.

10 FIG. 9 muestra la actividad antiviral del Compuesto 4 contra FIPV en células CRFK.

FIG. 10 muestra la actividad antiviral del Compuesto 5 contra FIPV en células CRFK.

15 FIG. 11 muestra la actividad antiviral del Compuesto 3 contra FIPV en células CRFK.

FIG. 12 muestra la actividad antiviral del Compuesto 2 contra FIPV en células CRFK.

15 FIG. 13 muestra la actividad antiviral del Compuesto 7 contra FIPV en células CRFK.

20 FIG. 14 muestra la actividad antiviral del Compuesto 8 contra FIPV en células CRFK.

FIG. 15 muestra la actividad antiviral del Compuesto 9 contra FIPV en células CRFK.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

25 **I. DEFINICIONES**

[0012] A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos y frases utilizados en este documento tienen los siguientes significados:

30 **[0013]** El término "tratar" o "tratamiento", tal como se utiliza en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, significa revertir, aliviar, inhibir el progreso o prevenir el trastorno o afección al que se aplica dicho término, o uno o más síntomas de dicho trastorno o afección.

35 **[0014]** El término "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en el presente documento, es la cantidad de Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, presente en una composición descrita en el presente documento que se necesita para proporcionar un nivel deseado de fármaco en las secreciones y tejidos de las vías respiratorias y pulmones, o alternativamente, en el torrente sanguíneo de un sujeto a tratar para dar una respuesta fisiológica anticipada o un efecto biológico deseado cuando dicha composición se administra mediante el modo de administración elegido. La cantidad precisa dependerá de numerosos factores, por ejemplo, la actividad específica de la composición, el dispositivo de administración empleado, las características físicas de la composición, su uso previsto, así como consideraciones de los animales tales como la gravedad de la enfermedad, la cooperación del veterinario, etc., y puede ser determinado fácilmente por un experto en la técnica basándose en la información proporcionada en este documento.

45 **[0015]** La referencia al Compuesto 1, o a los Compuestos 2 a 9, descritos en el presente documento también puede incluir una referencia a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales derivadas de una base apropiada, tal como un metal alcalino o un alcalinotérreo (por ejemplo, Na⁺, Li⁺, K⁺, Ca²⁺ y Mg²⁺), amonio y NR⁴⁺ (donde R se define en el presente documento). Las sales farmacéuticamente aceptables de un átomo de nitrógeno o un grupo amino incluyen (a) sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácidos sulfámicos, ácido fosfórico, ácido nítrico y similares; (b) sales formadas con ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido cítrico, ácido málico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido isetiónico, ácido lactobiónico, ácido tánico, ácido palmítico, ácido algínico, ácido poliglutámico, ácido naftalenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido poligalacturónico, ácido malónico, ácido sulfosalicílico, ácido glicólico, 2-hidroxi-3-naftoato, pamoato, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido ftálico, ácido mandélico, ácido láctico, ácido etanosulfónico, lisina, arginina, ácido glutámico, glicina, serina, treonina, alanina, isoleucina, leucina y similares; y (c) sales formadas a partir de aniones elementales, por ejemplo, cloro, bromo y yodo. Las sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto de un grupo hidroxi incluyen el anión de dicho compuesto en combinación con un catión adecuado tal como Na⁺ y NR⁴⁺.

55 **[0016]** El Compuesto 1 y los Compuestos 2 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, pueden existir como diferentes polimorfos o pseudopolimorfos. Tal como se utiliza en el presente documento, polimorfismo cristalino significa la capacidad de un compuesto cristalino de existir en diferentes estructuras cristalinas. El polimorfismo cristalino puede resultar de diferencias en el empaquetamiento del cristal (polimorfismo de empaquetamiento) o diferencias en el empaquetamiento entre diferentes confórmeros de la misma molécula (polimorfismo conformacional). Como se usa en el

presente documento, pseudopolimorfismo cristalino significa la capacidad de un hidrato o solvato de un compuesto de existir en diferentes estructuras cristalinas. Los pseudopolimorfos de la presente invención pueden existir debido a diferencias en el empaquetamiento de los cristales (pseudopolimorfismo de empaquetamiento) o debido a diferencias en el empaquetamiento entre diferentes confórmeros de la misma molécula (pseudopolimorfismo conformacional). La 5 presente invención comprende todos los polimorfos y pseudopolimorfos del Compuesto 1 o sus sales farmacéuticamente aceptables.

[0017] El Compuesto 1 y los Compuestos 2 a 9, y sus sales farmacéuticamente aceptables, también pueden existir como un sólido amorfico. Como se usa en el presente documento, un sólido amorfico es un sólido en el que no existe un 10 orden de largo alcance de las posiciones de los átomos en el sólido. Esta definición se aplica también cuando el tamaño del cristal es de dos nanómetros o menos. Se pueden usar aditivos, incluidos disolventes, para crear las formas amorphas de la presente invención. En algunas formas de realización, la invención comprende todas las formas amorphas del Compuesto 1 o sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 [0018] En algunas formas de realización, el Compuesto 1 y los Compuestos 2 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, también pretenden representar formas no marcadas así como formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas en este documento, excepto que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa seleccionado. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse a los compuestos de la divulgación incluyen 20 isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como, entre otros, ^2H (deuterio, D), ^3H (tritio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl y ^{125}I . Diversos compuestos isotópicamente marcados de la presente divulgación, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como ^3H , ^{13}C y ^{14}C . Dichos compuestos marcados isotópicamente pueden ser útiles en estudios metabólicos, estudios cinéticos de reacción, técnicas 25 de detección o de obtención de imágenes, tales como tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), incluidos ensayos de distribución de fármacos o sustratos en tejidos o en tratamientos radiactivos.

[0019] La divulgación también incluye el Compuesto 1 y los Compuestos 2 a 9, en los que de 1 a n hidrógenos unidos a un átomo de carbono son reemplazados por deuterio, en el que n es el número de hidrógenos en la molécula. Dichos compuestos presentan una mayor resistencia al metabolismo y, por tanto, son útiles para aumentar la vida media del Compuesto 1 cuando se administra a un mamífero. Véase, por ejemplo, Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", Trends Pharmacol. Science. 5(12):524-527 (1984). Dichos compuestos se sintetizan por medios bien conocidos en la técnica, por ejemplo empleando materiales de partida en los que uno o más hidrógenos han sido reemplazados por deuterio.

35 [0020] Los compuestos terapéuticos sustituidos o marcados con deuterio de la divulgación pueden tener propiedades DMPK (metabolismo y farmacocinética de fármacos) mejoradas, relacionadas con la distribución, el metabolismo y la excreción (ADME). La sustitución con isótopos más pesados tales como el deuterio puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo una mayor vida media in vivo, requisitos de dosificación reducidos y/o una mejora en el índice terapéutico. Un compuesto marcado con ^{18}F puede resultar útil para estudios PET o SPECT. Los compuestos marcados isotópicamente de esta divulgación generalmente se pueden preparar llevando a cabo los procedimientos descritos en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritos a continuación sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente disponible por un reactivo no marcado isotópicamente.

45 [0021] La concentración de dicho isótopo más pesado, específicamente el deuterio, puede definirse mediante un factor de enriquecimiento isotópico. En los compuestos de esta divulgación, cualquier átomo no designado específicamente como un isótopo particular pretende representar cualquier isótopo estable de ese átomo. A menos que se indique lo contrario, cuando una posición se designa específicamente como "H" o "hidrógeno", se entiende que la posición tiene hidrógeno en su composición isotópica de abundancia natural.

50 II. TRATAMIENTO DEL CORONAVIRUS FELINO

[0022] Ahora se hará referencia en detalle a ciertas formas de realización, cuyos ejemplos se ilustran en la descripción, estructuras y fórmulas adjuntas. Si bien la invención se describirá junto con las formas de realización enumeradas, se 55 entenderá que no pretenden limitar la invención a esas formas de realización. Por el contrario, la invención pretende cubrir todas las alternativas, modificaciones y equivalentes que puedan incluirse dentro del alcance de las reivindicaciones.

A. Compuestos

60 [0023] Los compuestos para uso en los métodos de la presente invención incluyen los siguientes:

COMPUESTO Nº	ESTRUCTURA	NOMBRE
1 (EV0984)		(2R,3R,4S,5R)-2-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-3,4-dihydroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofurano-2-carbonitrilo
2 (EV1102)		(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-ciano-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)(S,S'-((hidroxifosforil)bis(oxi))bis(etano-2,1-diil))bis(2,2-dimetilpropanetioato))
3 (EV1081)		(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-ciano-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)(fenoxifosforil)-L-alaninato de 2-etilbutilo
4 (EV0901)		(2R,3R,4R,5S)-5-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-4-fluoro-3-hidroxi-2-(hidroximetil)tetrahidrofurano-2-carbonitrilo
5 (EV0909)		(2R,3S,4R,5S)-5-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-3,4-dihidroxi-2-(hidroximetil)tetrahidrofurano-2-carbonitrilo
6 (EV2290)		(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-2-ciano-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)(S,S'-((hidroxifosforil)bis(oxi))bis(etano-2,1-diil))bis(2,2-dimetilpropanetioato))

(Continuación)

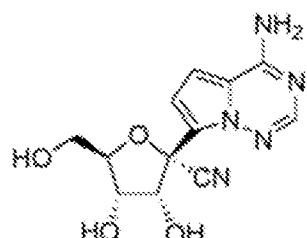
COMPUESTO Nº	ESTRUCTURA	NOMBRE
7 (EV2242)		((2R,3S,4R,5S)-5-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-2-ciano-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-yl)metoxi)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato de 2-ethylbutilo
8 (EV2259)		((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-ciano-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-yl)metifosforodiamidato bis(2-ethylbutyl-L-alaninato)
9 (EV2263)		((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-ciano-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-yl)metoxi)(fenoxi)fosforil)-D-alaninato de 2-ethylbutilo

[0024] En algunas formas de realización, el compuesto para uso en los métodos de la presente invención es:

(2R,3R,4S,5R)-2-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofurano-2-carbonitrilo

45

[0025] La forma del compuesto proporcionada anteriormente se denomina utilizando ChemBioDraw Ultra y un experto en la técnica entiende que la estructura del compuesto se puede denominar o identificar utilizando otros sistemas y símbolos de nomenclatura comúnmente reconocidos. A modo de ejemplo, el compuesto puede denominarse o identificarse con nombres comunes, sistemáticos o no sistemáticos. Los sistemas de nomenclatura y símbolos que se reconocen comúnmente en el arte de la química, incluidos, entre otros, el Chernical Abstract Service (CAS) y la International Unknown of Pure and Applied Chemistry (IUPAC). Por consiguiente, el Compuesto 1:

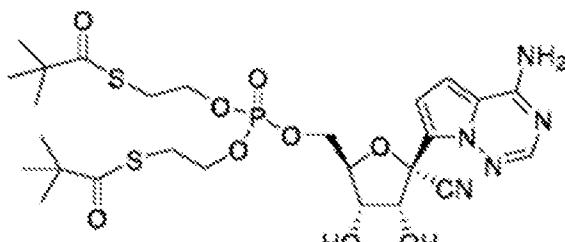


Compuesto 1

65 puede denominarse o identificarse como (2R,3R,4S,5R)-2-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofurano-2-carbonitrilo bajo IUPAC.

[0026] En algunas formas de realización, el compuesto para usar en los métodos de la presente invención es el compuesto 2:

5



Compuesto 2

10

15

20

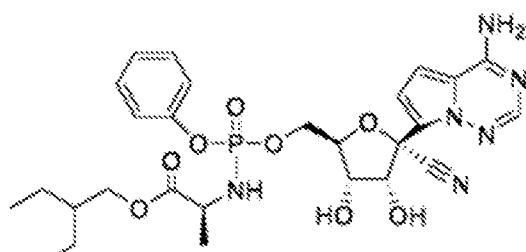
El Compuesto 2 puede denominarse o identificarse como (((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-ciano-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi) (S,S'-((hidroxifosforil)bis(oxi))bis(etano-2,1-dil)) bis(2,2-dimetilpropanetioato).

25

[0027] En algunas formas de realización, el compuesto para uso en los métodos de la presente invención es el compuesto 3:

30

35



Compuesto 3

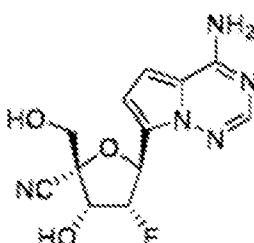
35

40

El Compuesto 3 puede denominarse o identificarse como 2-etilbutilo (((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-ciano-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato bajo IUPAC.

45

[0028] En algunas formas de realización, el compuesto útil en los métodos de la presente invención es Compuesto 4:



Compuesto 4

50

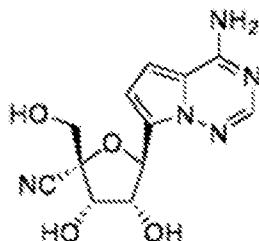
55

60

El Compuesto 4 puede nombrarse o identificarse como (2R,3R,4R,5S)-5-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-4-fluoro-3-hidroxi-2-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-carbonitrilo bajo IUPAC.

[0029] En algunas formas de realización, el compuesto para uso en los métodos de la presente invención es el compuesto 5:

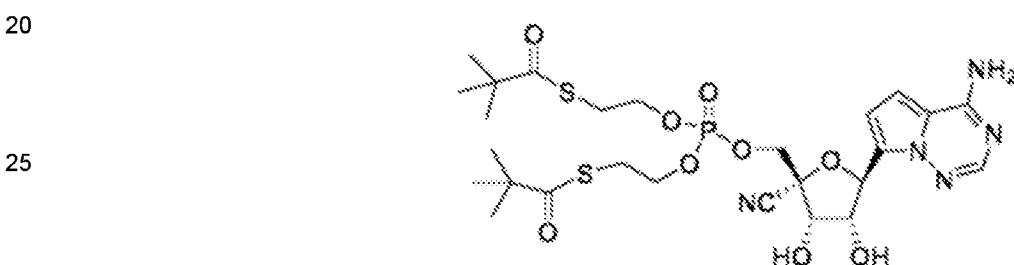
65



Compuesto 5

15 El compuesto 5 puede denominarse o identificarse como (2R,3S,4R,5S)-5-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-3,4-dihidroxi-2-(hidroximetil)tetrahydrofuran-2-carbonitrilo bajo IUPAC.

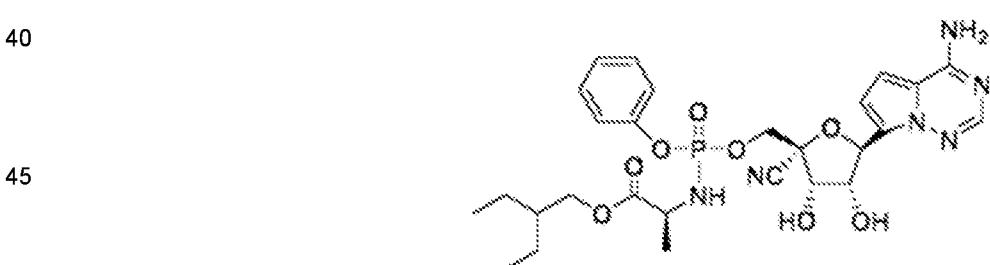
[0030] En algunas formas de realización, el compuesto para uso en los métodos de la presente invención es el Compuesto 6:



Compuesto 6

El compuesto 6 puede denominarse o identificarse como (((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-2-ciano-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)(S,S'-(((hidroxifosforil)bis(oxi))bis(etano-2,1-diil))) bis(2,2-dimetilpropanetioato)).

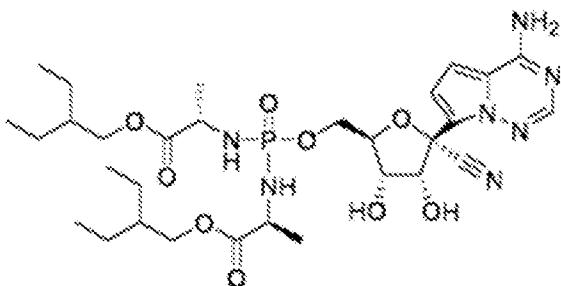
[0031] En algunas formas de realización, el compuesto para uso en los métodos de la presente invención es Compuesto 7:



Compuesto 7

El compuesto 7 puede denominarse o identificarse como 2-etilbutilo (((2R,3S,4R,5S)-5-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-2-ciano-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforil)-L-alaninato bajo IUPAC.

[0032] En algunas formas de realización, el compuesto para uso en los métodos de la presente invención es Compuesto 8:

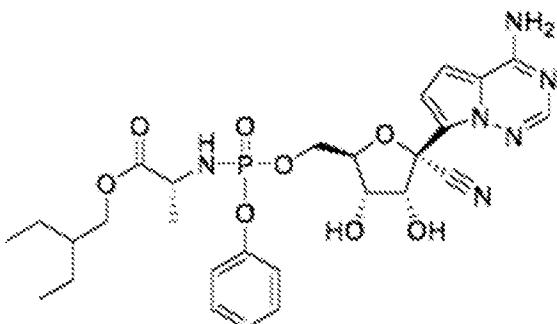


Compuesto 8

15

El compuesto 8 puede denominarse o identificarse como ((2R,3S,4R,5R)-5 - (4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-
ciano-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilfosforodiamidato bis(2-etilbutil-L-alaninato).

20 [0033] En algunas formas de realización, el compuesto para uso en los métodos de la presente invención es el
Compuesto 9:



Compuesto 9

35

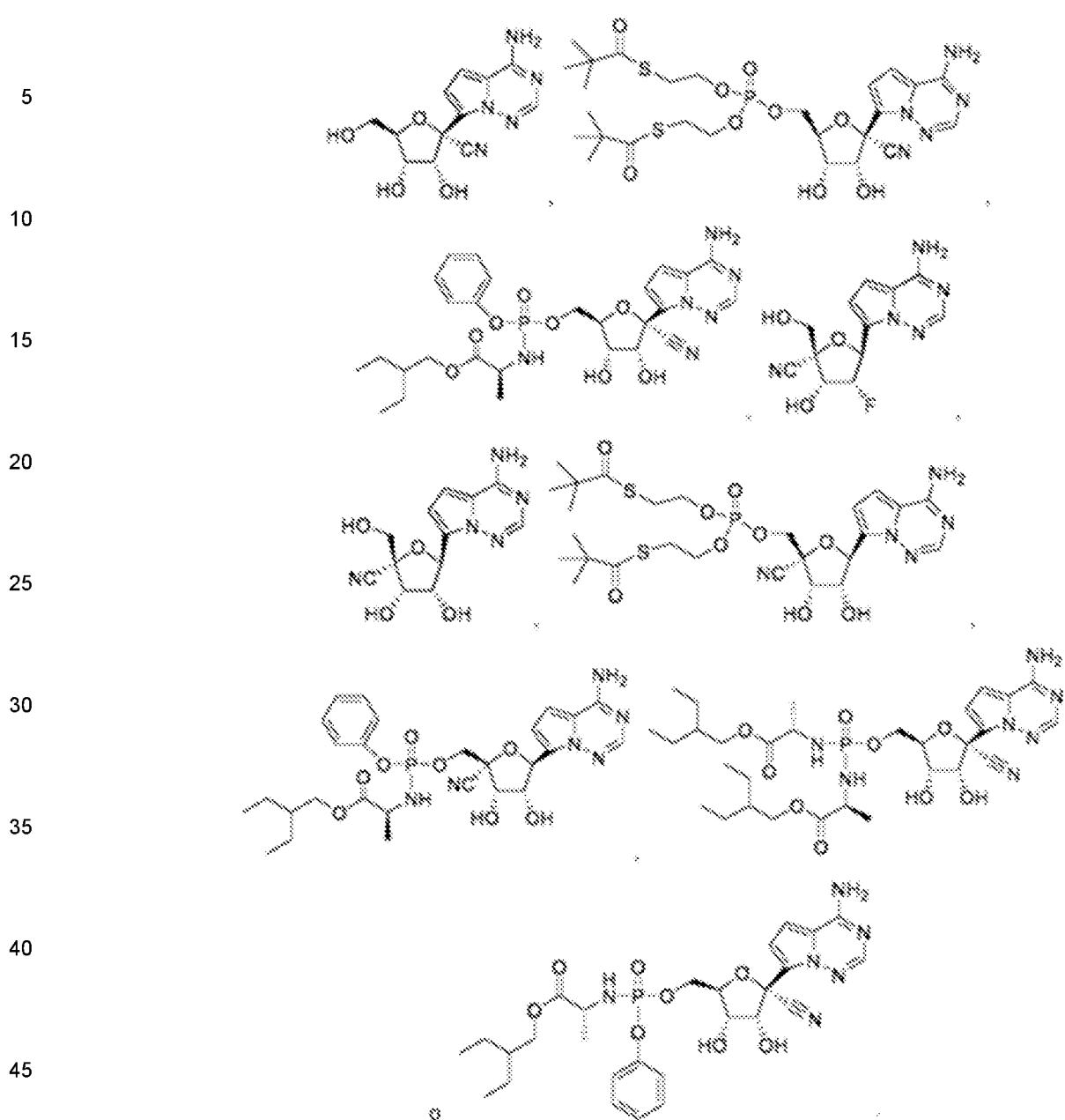
El Compuesto 9 puede nombrarse o identificarse como 2-etilbutil (((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-
il)-5-ciano-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforil)-D-alaninato bajo IUPAC.

40 **B. Métodos**

[0034] La presente invención proporciona del Compuesto 1 al Compuesto 9; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método de tratamiento de una infección por coronavirus felino.

45 [0035] La evidencia farmacocinética demuestra que los gatos tienen un perfil de metabolismo de los fármacos diferente al de otras especies como los perros o los humanos. Por ejemplo, los gatos tienen una tasa de eliminación de fármacos más lenta debido a la ausencia o expresión reducida de muchas enzimas conjugadoras de fármacos, incluidas las implicadas en la glucuronidación (CYP), la metilación (TPMT) y la acetilación (NAT1 y NAT2). Como resultado, el metabolismo y la eliminación de fármacos en humanos están poco correlacionados con lo que se observa en gatos (*Vet Clin Small Anim* 2013, 43, 1039-1054).

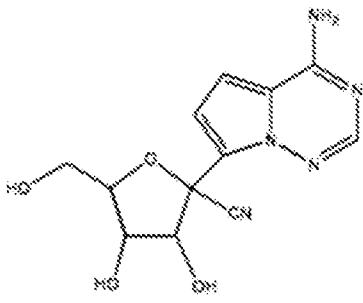
50 [0036] La presente invención proporciona un compuesto seleccionado de cualquiera de los siguientes compuestos:



50 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método de tratamiento de una infección por coronavirus felino.

55 [0037] El método para tratar una infección por coronavirus felino puede comprender administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de

5



10

15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- [0038]** En algunas variantes, el coronavirus es el coronavirus entérico felino (FECV) o el virus de la peritonitis infecciosa felina (FIPV).
- 20 **[0039]** El método de tratamiento de una infección por coronavirus felino puede comprender la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de

25

30

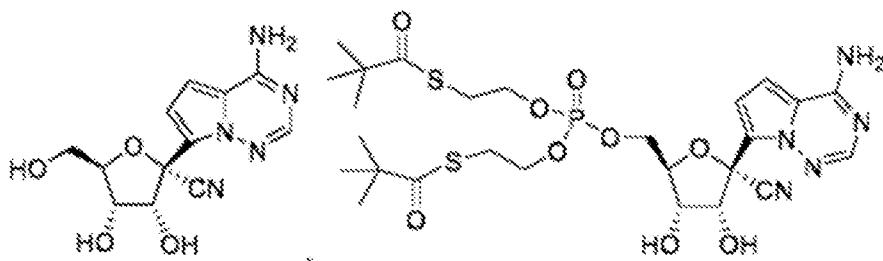
35

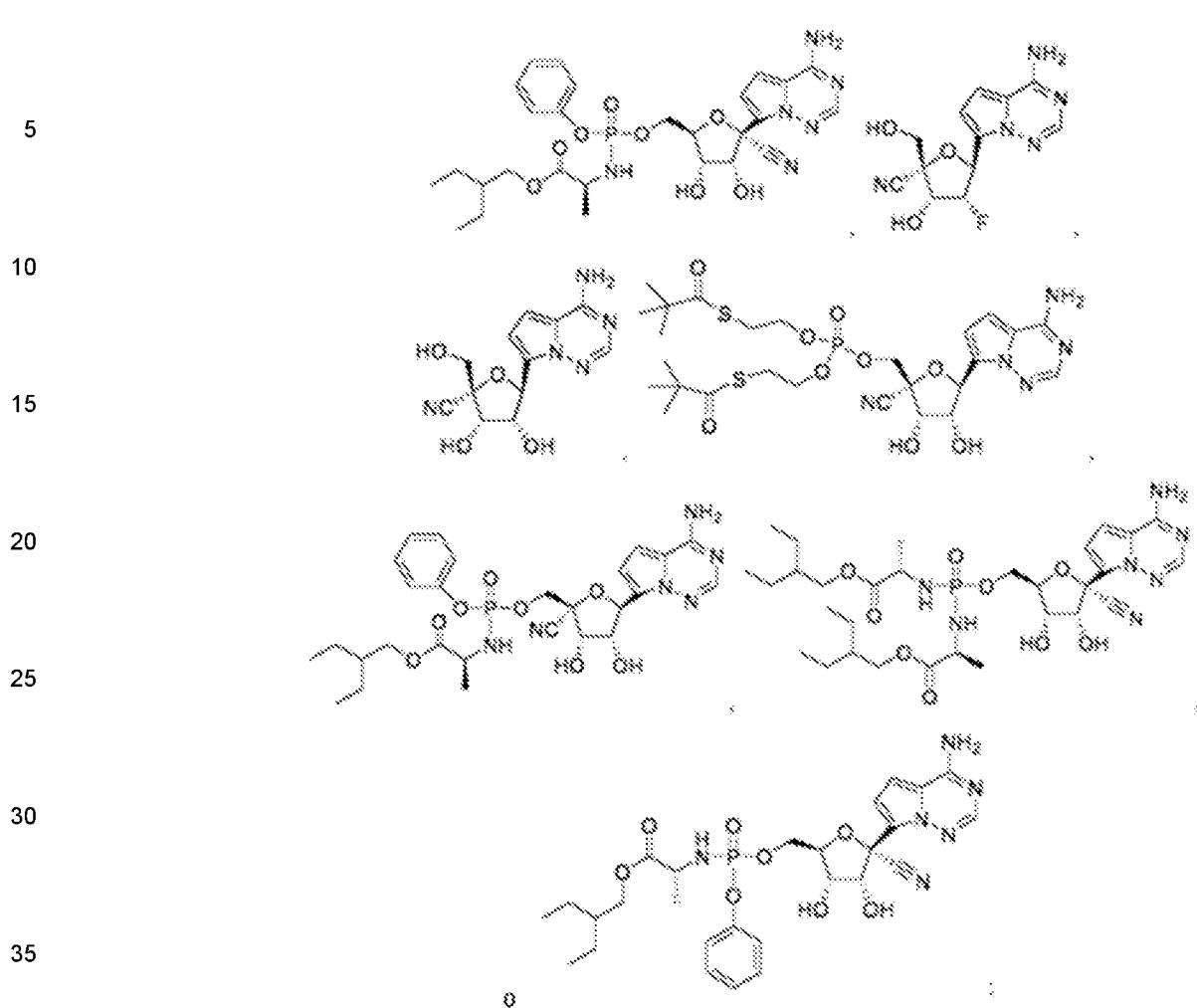
- [0040]** En algunas variantes, el coronavirus es el coronavirus entérico felino (FECV) o el virus de la peritonitis infecciosa felina (FIPV).

- 40 **[0041]** En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado de cualquiera de los siguientes compuestos:

45

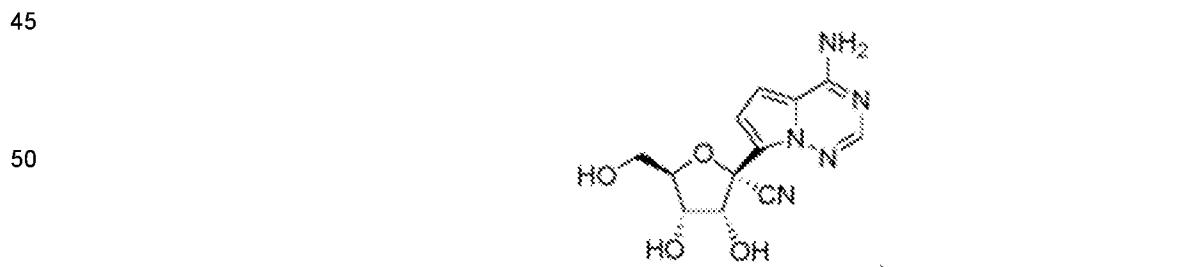
50





o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método de tratamiento de una infección por coronavirus entérico felino (FECV).

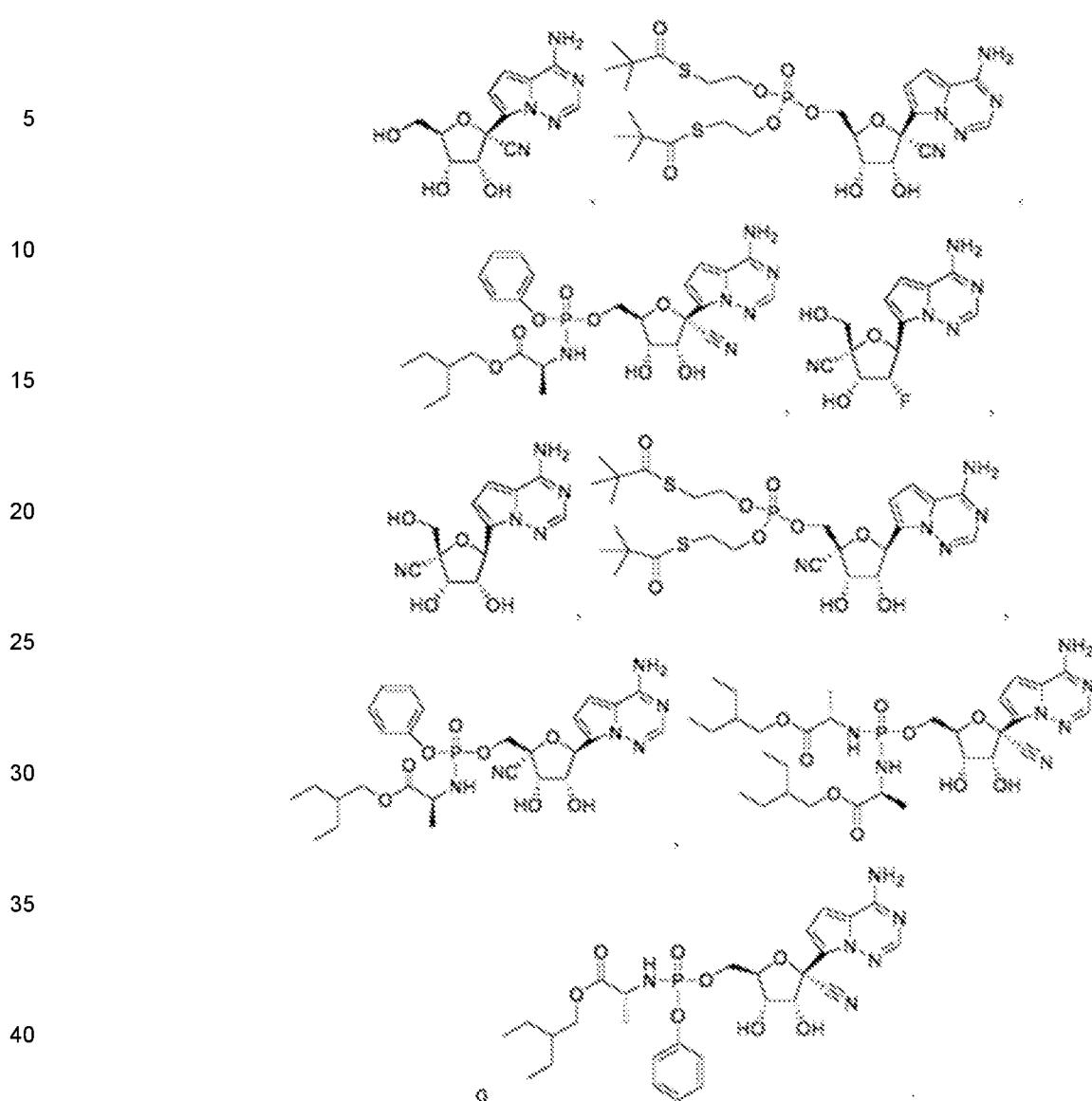
[0042] En algunas formas de realización, un método para tratar una infección por coronavirus entérico felino (FECV) comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0043] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado de cualquiera de los siguientes compuestos:

60



45 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método de tratamiento de una infección por el virus de la peritonitis infecciosa (FIPV).

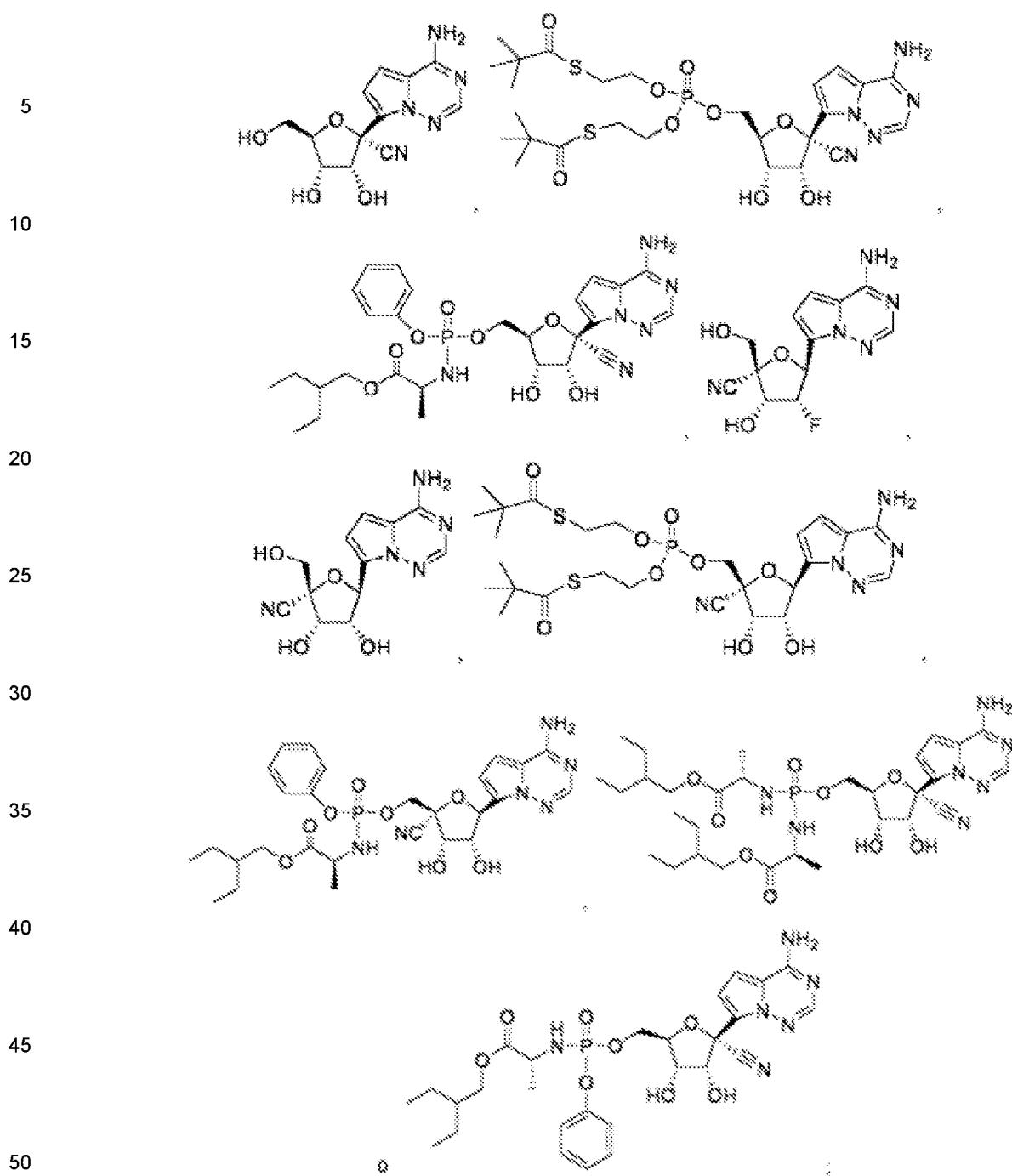
[0044] En algunas formas de realización, el método de tratamiento de una infección por el virus de la peritonitis infecciosa (FIPV) comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de



60 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

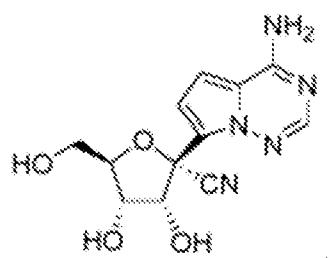
[0045] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado de cualquiera de los siguientes compuestos:

65



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método de tratamiento de la peritonitis infecciosa felina (PIF).

[0046] En algunas formas de realización, el método para tratar la peritonitis infecciosa felina (FIP) comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0047] Los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante métodos conocidos por un experto en la técnica. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden preparar según los métodos descritos en las 5 patentes de EE. UU. números 8.008.264 y 7.973.013 y las publicaciones PCT números WO2012/012776 y WO 2015/069939.

III. FORMULACIONES FARMACÉUTICAS

10 **[0048]** Los compuestos de esta invención se formulan con vehículos y excipientes convencionales, que se seleccionarán de acuerdo con la práctica habitual. Los comprimidos contendrán excipientes, deslizantes, rellenos, aglutinantes y similares. Las formulaciones acuosas se preparan en forma estéril y, cuando están previstas para su administración por medios distintos de la administración oral, generalmente serán isotónicas. Todas las formulaciones contendrán opcionalmente excipientes tales como los establecidos en el "Handbook of Pharmaceutical Excipients" (1986). Los 15 excipientes incluyen ácido ascórbico y otros antioxidantes, agentes quelantes como EDTA, carbohidratos como dextrano, hidroxialquilcelulosa, hidroxialquilmetilcelulosa, ácido esteárico y similares. El pH de las formulaciones varía de aproximadamente 3 a aproximadamente 11, pero normalmente es de aproximadamente 7 a 10. En algunas formas de realización, el pH de las formulaciones varía de aproximadamente 2 a aproximadamente 5, pero normalmente es de 20 aproximadamente 3 a 4.

[0049] Si bien es posible que los ingredientes activos se administren solos, puede ser preferible presentarlos como formulaciones farmacéuticas. Las formulaciones para veterinaria pueden comprender al menos un ingrediente activo, como se define anteriormente, junto con uno o más vehículos aceptables para el mismo y opcionalmente otros 25 ingredientes terapéuticos, particularmente aquellos ingredientes terapéuticos adicionales como se analizan en el presente documento. El o los vehículos deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los demás ingredientes de la formulación y fisiológicamente inocuos para el receptor de la misma.

[0050] Las formulaciones incluyen aquellas adecuadas para las soluciones de administración anteriores. Las 30 formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica. Las técnicas y formulaciones generalmente se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA). Dichos métodos incluyen la etapa de asociar el ingrediente activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan asociando de manera uniforme e íntima el ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y, a continuación, si es necesario, dando forma al producto.

[0051] Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración oral pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas, sellos o tabletas, cada una de las cuales contiene una cantidad predeterminada del ingrediente activo; en forma de polvo o gránulos; como solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. El ingrediente activo también se 40 puede administrar en forma de bolo, electrógeno o pasta.

[0052] Una tableta se elabora mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Las tabletas comprimidas se pueden preparar comprimiendo en una máquina adecuada el ingrediente activo en una forma fluida tal como polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, 45 tensioactivo o agente dispersante. Los comprimidos moldeados se pueden preparar moldeando en una máquina adecuada una mezcla del ingrediente activo en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Opcionalmente, los comprimidos pueden estar recubiertos o ranurados y opcionalmente formularse de manera que proporcionen una liberación lenta o controlada del ingrediente activo de los mismos.

[0053] Para infecciones de los ojos u otros tejidos externos, por ejemplo, boca y piel, las formulaciones se aplican preferiblemente como una pomada o crema tópica que contiene el(s) ingrediente(s) activo(s) en una cantidad de, por ejemplo, 0,075 a 20% p/p (incluido el ingrediente activo), ingrediente(s) en un rango entre 0,1% y 20% en incrementos de 0,1% p/p, como 0,6% p/p, 0,7% p/p, etc.), preferiblemente 0,2 a 15% p/p y lo más preferiblemente del 0,5 al 10 % p/p. Cuando se formulan en una pomada, los ingredientes activos se pueden emplear con una base de pomada parafínica o 55 miscible en agua. Alternativamente, los ingredientes activos pueden formularse en una crema con una base de crema de aceite en agua.

[0054] Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir, por ejemplo, al menos 30% p/p de un alcohol polihídrico, es decir, un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo tales como propilenglicol, butano 1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol (incluido PEG 400) y mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas pueden incluir deseablemente un compuesto que mejore la absorción o penetración del ingrediente activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Ejemplos de tales potenciadores de la penetración dérmica incluyen dimetilsulfóxido y análogos relacionados.

[0055] La fase oleosa de las emulsiones de esta invención puede estar constituida de manera conocida a partir de 65 ingredientes conocidos. Si bien la fase puede comprender simplemente un emulsionante (también conocido como

emulgente), deseablemente comprende una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o con una grasa y un aceite. Preferiblemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo que actúa como estabilizador. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. Juntos, el(s) emulsionante(s) con o sin estabilizante(s) forman la llamada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y la grasa forman la llamada base de pomada emulsionante que forma la fase oleosa dispersa de las formulaciones cremosas.

5 [0056] Los emulgentes y estabilizadores de emulsión adecuados para su uso en la formulación de la invención incluyen Tween® 60, Span® 80, alcohol cetoestearílico, alcohol bencílico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo y lauril sulfato de sodio. Otros emulgentes y estabilizadores de emulsión adecuados para usar en la formulación de la invención 10 incluyen Tween® 80.

15 [0057] La elección de los aceites o grasas adecuados para la formulación se basa en conseguir las propiedades cosméticas deseadas. La crema debe ser preferentemente un producto no graso, que no manche y lavable, con una consistencia adecuada para evitar fugas de tubos u otros recipientes. Ésteres alquílicos mono o dibásicos de cadena lineal o ramificada tales como diisoadipato, esteárate de isocetilo, diéster de propilenglicol de ácidos grasos de coco, 20 miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, esteárate de butilo, palmitato de 2-ethylhexilo o una mezcla de ésteres de cadena ramificada. Se pueden utilizar los conocidos como Crodamol CAP, siendo los últimos tres ésteres preferidos. Estos se pueden usar solos o en combinación según las propiedades requeridas. Alternativamente, se usan lípidos de alto punto de fusión tales como parafina blanda blanca y/o parafina líquida u otros aceites minerales.

20 [0058] Las formulaciones farmacéuticas según la presente invención comprenden una combinación según la invención junto con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables y opcionalmente otros agentes terapéuticos. Las formulaciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo pueden estar en cualquier forma adecuada para el método de administración previsto. Cuando se usan para uso oral, por ejemplo, se pueden preparar tabletas, pastillas, 25 pastillas para chupar, suspensiones acuosas o oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes o elixires. Las composiciones destinadas al uso oral pueden prepararse según cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes que incluyen agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, 30 con el fin de proporcionar un sabor agradable. preparación. Son aceptables los comprimidos que contienen el ingrediente activo mezclado con un excipiente no tóxico farmacéuticamente aceptable que sea adecuado para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato cálcico o sódico, lactosa, fosfato cálcico o sódico; agentes granulantes y desintegrantes, tales como almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, tales como almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes, tales como esteárate de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin recubrir o pueden recubrirse mediante técnicas 35 conocidas que incluyen la microencapsulación para retrasar la desintegración y la adsorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material retardador tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera.

40 [0059] Las formulaciones para uso oral también pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo fosfato cálcico o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda donde el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, como el de maní, aceite, parafina líquida o aceite de oliva.

45 [0060] Las suspensiones acuosas de la invención contienen los materiales activos mezclados con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes incluyen un agente de suspensión, tal como carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetylcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábiga, y agentes dispersantes o humectantes tales como un fosfátido natural (por ejemplo, lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileno con un ácido graso (por ejemplo, esteárate de polioxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (por ejemplo, heptadecaetilenoxicetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un hexitol anhídrido (por ejemplo, monooleato de polioxietileno sorbitán). La suspensión acuosa también puede contener uno o más conservantes tales como p hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina. Otros ejemplos no limitantes de agentes de suspensión incluyen ciclodextrina y captisol (= sulfobutil éter beta-ciclodextrina; SEB-beta-CD).

55 [0061] Las suspensiones de aceite pueden formularse suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal, tal como aceite de cacahuate, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones orales pueden contener un agente espesante, como cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden añadir agentes edulcorantes, tales como los expuestos anteriormente, y agentes saborizantes para proporcionar una preparación oral sabrosa. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

60 [0062] Los polvos y gránulos dispersables de la invención adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo mezclado con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión

adecuados se ejemplifican con los descritos anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

[0063] Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de cacahuete, un aceite mineral, tal como parafina líquida, o una mezcla de estos. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen gomas naturales, tales como goma arábiga y goma tragacanto, fosfátidos naturales, tales como lecitina de soja, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como monooleato de sorbitán, y productos de condensación de estos parciales. Ésteres con óxido de etileno, tales como monooleato de polioxietilensorbitán. La emulsión también puede 5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65
contener agentes edulcorantes y aromatizantes. Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes, como glicerol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un agente emulgente, conservante, aromatizante o colorante.

[0064] Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular según la técnica conocida usando aquellos agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, tal como una solución en 1,3-butanodiol o preparada como un polvo liofilizado. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentran agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, convencionalmente se pueden emplear aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin se puede emplear cualquier aceite fijo suave, incluidos monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Además, también se pueden utilizar ácidos grasos tales como el ácido oleico en la preparación de inyectables. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentran agua, solución de Ringer, solución isotónica de cloruro de sodio y solución hipertónica de cloruro de sodio.

[0065] La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con el material portador para producir una forma de dosificación única variará dependiendo del huésped tratado y del modo particular de administración. Por ejemplo, una formulación de liberación prolongada destinada a la administración oral a felinos puede contener aproximadamente de 1 a 1000 mg de material activo compuesto con una cantidad apropiada y conveniente de material portador que puede variar de aproximadamente 5 a aproximadamente 25-95% del total de las composiciones (peso:peso). La composición farmacéutica se puede preparar para proporcionar cantidades fácilmente mensurables para administración. Por ejemplo, una solución acuosa destinada a infusión intravenosa puede contener de aproximadamente 3 a 500 µg del ingrediente activo por mililitro de solución para que pueda ocurrir la infusión de un volumen adecuado a una velocidad de aproximadamente 30 ml/h.

[0066] Las formulaciones adecuadas para administración tópica en el ojo también incluyen gotas para los ojos en las que el ingrediente activo se disuelve o suspende en un vehículo adecuado, especialmente un disolvente acuoso para el ingrediente activo. El ingrediente activo está presente preferiblemente en tales formulaciones en una concentración de 0,5 a 20 %, ventajosamente de 0,5 a 10 %, y particularmente aproximadamente 1,5 % p/p.

[0067] Las formulaciones adecuadas para administración tópica en la boca incluyen pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base aromatizada, normalmente sacarosa y acacia o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábiga; y enjuagues bucales que comprenden el ingrediente activo en un vehículo líquido adecuado.

[0068] Las formulaciones para administración rectal pueden presentarse como un suppositorio con una base adecuada que comprende, por ejemplo, manteca de cacao o un salicilato.

[0069] Las formulaciones adecuadas para administración intrapulmonar o nasal tienen un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 0.1 a 500 micras, como 0,5, 1, 30, 35, etc., que se administra por inhalación rápida a través del conducto nasal o por inhalación por la boca para llegar a los sacos alveolares. Las formulaciones adecuadas incluyen soluciones acuosas u oleosas del ingrediente activo. Las formulaciones adecuadas para la administración de aerosol o polvo seco se pueden preparar según métodos convencionales y se pueden administrar con otros agentes terapéuticos tales como compuestos utilizados hasta ahora en el tratamiento o profilaxis de infecciones por coronavirus como se describe a continuación.

[0070] Las formulaciones adecuadas para administración vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en aerosol que contienen, además del ingrediente activo, vehículos que se conocen en la técnica como apropiados.

[0071] Las formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes.

- [0072]** Las formulaciones se presentan en envases monodosis o multidosis, por ejemplo ampollas y viales sellados, y pueden almacenarse en estado liofilizado (liofilizado) requiriendo únicamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyección, inmediatamente antes de su uso. Se preparan soluciones y suspensiones para inyección extemporáneas a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles del tipo descrito anteriormente. Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o una subdosis unitaria diaria, como se menciona aquí anteriormente, o una fracción adecuada de la misma, del ingrediente activo.
- [0073]** Debe entenderse que además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las formulaciones de esta invención pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, aquellos adecuados para administración oral pueden incluir agentes saborizantes.
- [0074]** La invención proporciona además composiciones veterinarias que comprenden al menos un ingrediente activo como se define anteriormente junto con un vehículo veterinario para el mismo.
- [0075]** Los vehículos veterinarios son materiales útiles con el fin de administrar la composición y pueden ser materiales sólidos, líquidos o gaseosos que de otro modo son inertes o aceptables en la técnica veterinaria y son compatibles con el ingrediente activo. Estas composiciones veterinarias pueden administrarse por vía oral, parenteral o mediante cualquier otro medio deseado.
- [0076]** Los compuestos de la invención se usan para proporcionar formulaciones farmacéuticas de liberación controlada que contienen como ingrediente activo uno o más compuestos de la invención ("formulaciones de liberación controlada") en las que la liberación del ingrediente activo se controla y regula para permitir una dosificación con menor frecuencia o para mejorar el archivo farmacocinético o de toxicidad de un ingrediente activo determinado.
- IV. RUTAS DE ADMINISTRACION**
- [0077]** Uno o más compuestos de la invención (denominados en el presente documento ingredientes activos) se administran mediante cualquier método apropiado para la afección que se va a tratar. Las rutas adecuadas incluyen oral, rectal, nasal, pulmonar, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural), y similares. Se apreciará que la ruta preferida puede variar, por ejemplo, con la condición del destinatario.
- [0078]** Los compuestos de la presente invención para uso en los métodos de tratamiento de infecciones por coronavirus se pueden administrar en cualquier momento a un felino que pueda entrar en contacto con otros felinos que padecen infecciones por coronavirus o que ya padecen una infección por coronavirus. En algunas formas de realización, los compuestos de la presente invención se pueden administrar de forma profiláctica a felinos que entran en contacto con otros felinos que padecen una infección por coronavirus. En algunas formas de realización, la administración de los compuestos de la presente invención puede ser a felinos que dan positivo para la infección por coronavirus pero que aún no muestran síntomas de infección por coronavirus. En algunas formas de realización, la administración de los compuestos de la presente invención puede ser a felinos al comienzo de los síntomas de la infección por coronavirus.
- [0079]** La dosis efectiva del ingrediente activo depende al menos de la naturaleza de la afección que se está tratando, la toxicidad, si el compuesto se usa de manera profiláctica (dosis más bajas) o contra una infección viral activa, el método de administración y la formulación farmacéutica, y será determinado por el médico mediante estudios convencionales de aumento de dosis. Se puede esperar que sea de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día; típicamente, desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día; más típicamente, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal por día; lo más habitualmente, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal al día.
- [0080]** La dosis eficaz de un compuesto de la presente invención para tratar la infección por coronavirus puede depender de si la dosis se va a utilizar de forma profiláctica o para tratar a un felino que ya padece una infección por coronavirus. Además, la dosis puede depender de si el felino que sufre la infección por coronavirus aún no presenta síntomas o ya los está presentando. Es posible que se necesiten dosis más grandes para el tratamiento de felinos que dan positivo en la infección por coronavirus y para felinos que muestran síntomas de infección por coronavirus en comparación con los felinos que reciben tratamiento profiláctico.
- [0081]** Se contempla cualquier período de tiempo adecuado para la administración de los compuestos de la presente invención. Por ejemplo, la administración puede ser desde 1 día hasta 100 días, incluyendo 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80, o 90 días. La administración también puede ser desde 1 semana hasta 15 semanas, incluyendo 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 28, 13 o 14 semanas. También se contemplan períodos de administración más largos. El tiempo de administración puede depender de si el compuesto se administra de forma profiláctica o para tratar a un felino que padece una infección por coronavirus. Por ejemplo, una administración profiláctica puede ser durante un período de tiempo mientras el felino está en contacto regular con otros felinos que padecen una infección por coronavirus, y durante un período de tiempo adecuado después del último contacto con un felino que padece una infección por coronavirus. Para los felinos que ya padecen una infección por coronavirus, el período de administración puede ser

durante el tiempo necesario para tratar al animal y un período de tiempo adecuado después de una prueba negativa para la infección por coronavirus para garantizar que la infección por coronavirus no regrese.

V. EJEMPLOS

5

Ejemplo I. Tratamiento del coronavirus felino

[0082] Se analizó la actividad del compuesto 1 contra coronavirus felinos en un ensayo in vitro. Se mezclaron diluciones en serie del Compuesto 1 con $2,5 \times 10^4$ copias de coronavirus felino y se añadieron por sextuplicado a placas de 96 pocillos con células CRFK previamente sembradas. Las placas se incubaron durante 72 horas seguido de una tinción de las monocapas de cultivo celular con cristal violeta. El nivel de efecto citopático inducido por el virus se cuantificó visualmente y utilizando un lector de placas. Los pocillos de control positivo comprendían el virus sin el Compuesto 1. Los pocillos de control negativo carecían tanto de virus como de Compuesto 1. La CE_{50} se calculó mediante análisis de regresión. La CE_{50} del Compuesto 1 se muestra en la Tabla 1.

10

Tabla 1

	CE_{50}
Compuesto 1	0,77 μM

15

20

[0083] Se analizó la citotoxicidad del compuesto 1 en células CRFK no infectadas usando un ensayo de citotoxicidad CellTox Green disponible comercialmente (Promega). El ensayo se realizó en un formato de 96 pocillos utilizando diluciones en serie del Compuesto 1 por sextuplicado. La concentración del compuesto asociada con un 50% de citotoxicidad (CC_{50}) después de 72 horas de incubación se calculó mediante análisis de regresión. La CC_{50} del Compuesto 1 se muestra en la Tabla 2. Véase la FIG. 1.

Tabla 2

	CC_{50}
Compuesto 1	>100 μM

30

Ejemplo 2. Ensayo de tratamiento

35

[0084] Se analizó la actividad antiviral de los compuestos contra el virus peritoneal infeccioso felino (FIPV) en células de riñón felino Crandell Rees (CRFK). Se mezclaron diluciones en serie de compuestos de 10 a 100 TCID_{50} de FIPV y se añadieron a placas de 96 pocillos que contenían células CRFK previamente sembradas. Las placas se incubaron durante 48 horas a 37°C. Después de la incubación, la monocapa de células CRFK se tiñó con cristal violeta y el nivel de efecto citopático inducido por FIPV se cuantificó utilizando un lector de placas de absorbancia. Los valores de CE_{50} se determinaron mediante análisis de regresión no lineal. Véase la FIG. 1 a la FIG. 15.

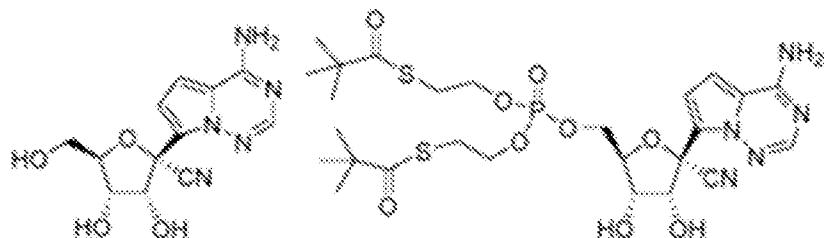
[0085] La invención se ha descrito con referencia a diversas formas de realización y técnicas específicas y preferidas.

[0086] Aunque la invención anterior se ha descrito con cierto detalle a modo de ilustración y ejemplo para mayor claridad de comprensión, un experto en la técnica apreciará que se pueden practicar ciertos cambios y modificaciones dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Cuando exista un conflicto entre la presente solicitud y una referencia proporcionada en este documento, prevalecerá la presente solicitud.

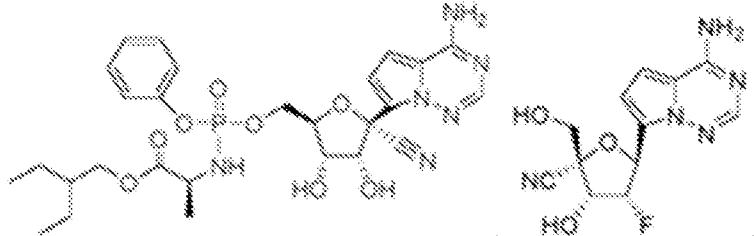
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado de cualquiera de los siguientes compuestos:

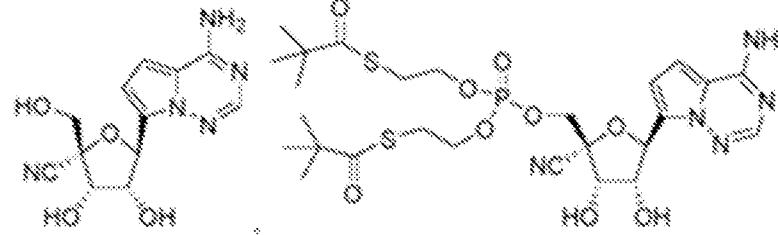
5



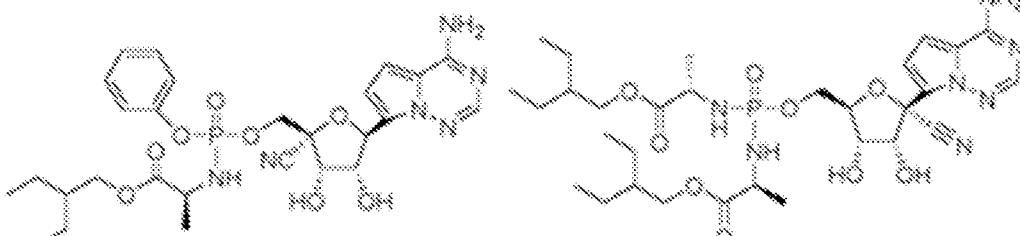
10



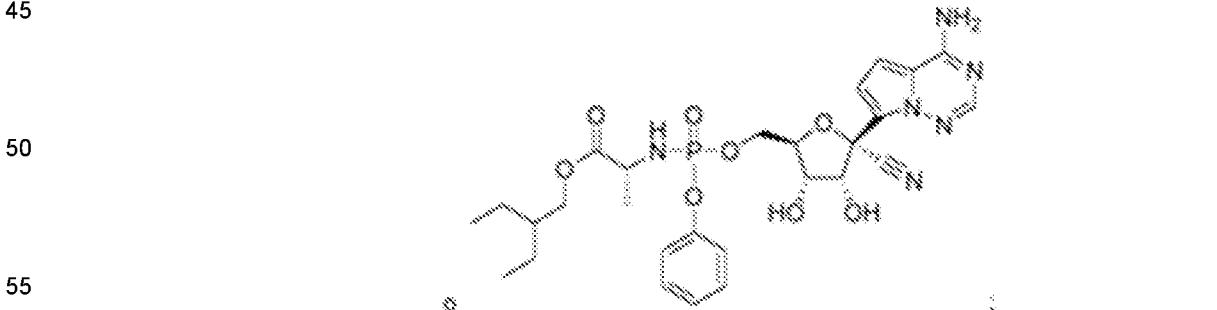
15



20



25



30

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método de tratamiento de una infección por coronavirus felino.

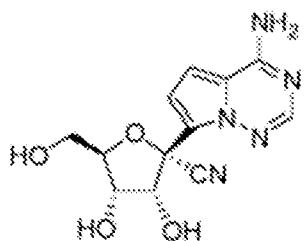
60

2. Un compuesto para uso según la reivindicación 1, en el que el coronavirus es coronavirus entérico felino (FECV) o virus felino de la peritonitis infecciosa (FIPV).

65

3. Un compuesto para uso según la reivindicación 1 o 2, en el que el compuesto es

5

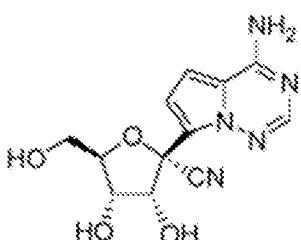


10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Un compuesto para uso según la reivindicación 1 o 2, en el que el compuesto es

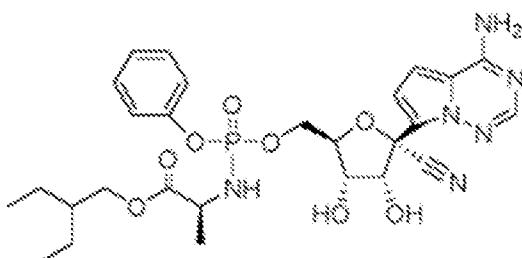
15



20

5. Un compuesto para uso según la reivindicación 1 o 2, en el que el compuesto es

30

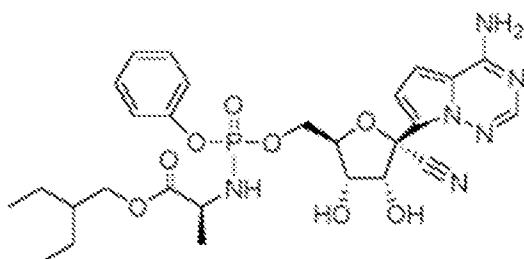


35

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40. 6. Un compuesto para uso según la reivindicación 1 o 2, en el que el compuesto es

45



50

7. Un compuesto para uso según cualquier reivindicación anterior, en la que el coronavirus es coronavirus entérico felino (FECV).

55

8. Un compuesto para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que la infección por coronavirus es una infección por el virus de la peritonitis infecciosa felina (FIPV).

60

9. Un compuesto para uso según la reivindicación 1 o 3-6, para uso en un método para tratar la peritonitis infecciosa felina (FIP).

FIG. 1

células + vírus + 3 uM Comp. 1
 células + vírus + 2 uM Comp. 1
 células + vírus + 1 uM Comp. 1
 células + virus + 0,75 uM Comp. 1
 células + virus + 0,5 uM Comp. 1
 células + virus + 0,25 uM Comp. 1
 células + virus
 células solas

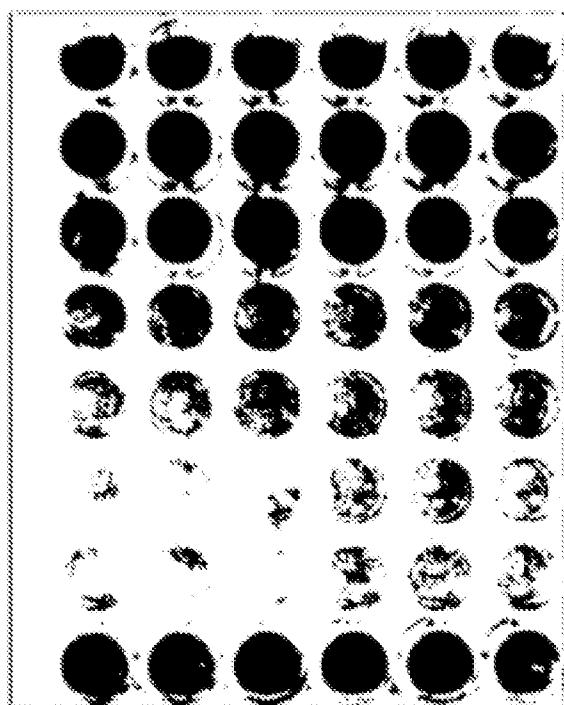


FIG. 2

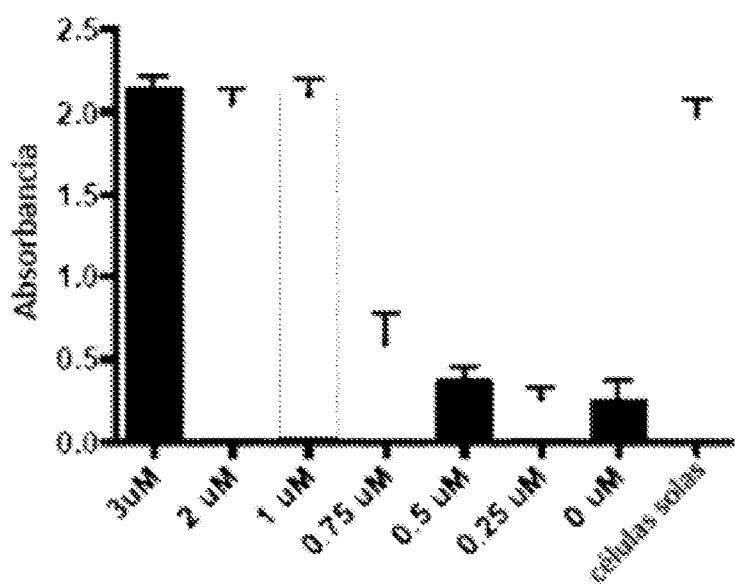


FIG. 3

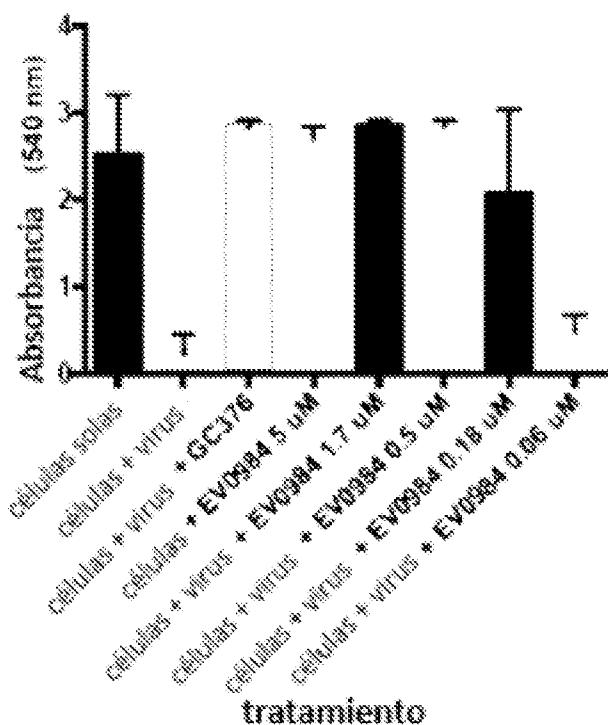
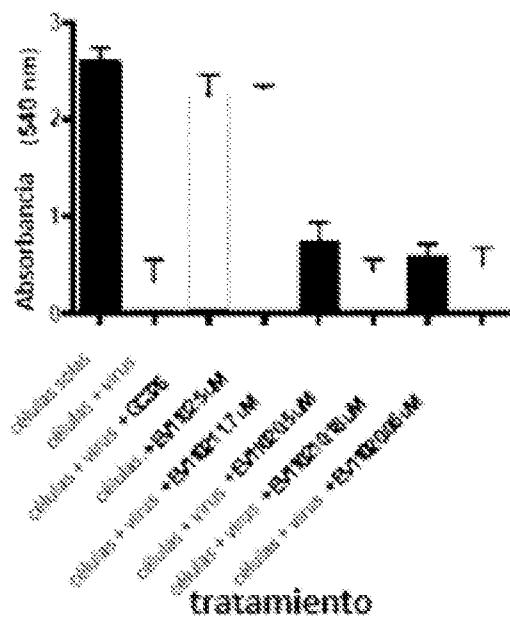


FIG. 4



ES 2 961 460 T3

FIG. 5

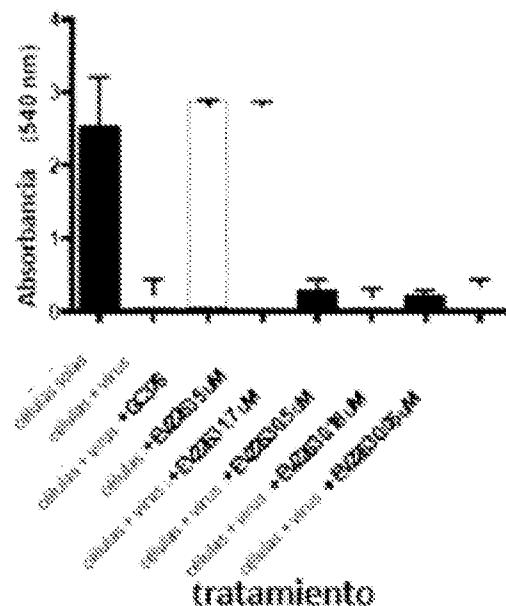


FIG. 6

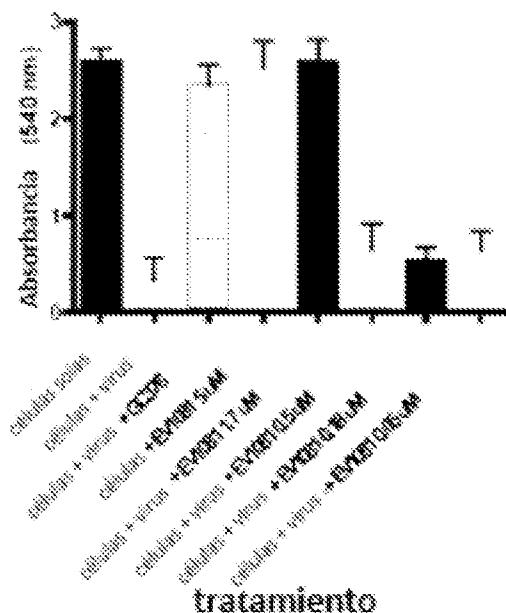


FIG. 7

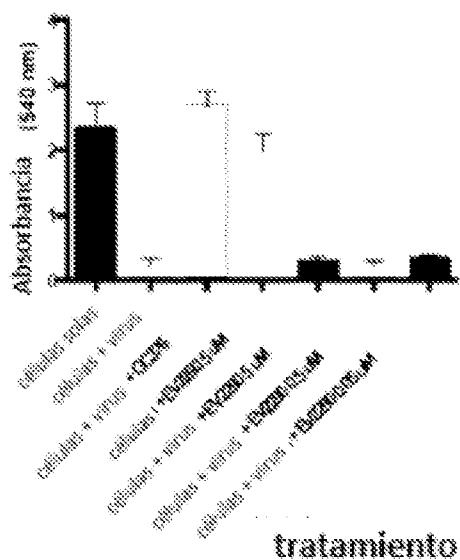


FIG. 8

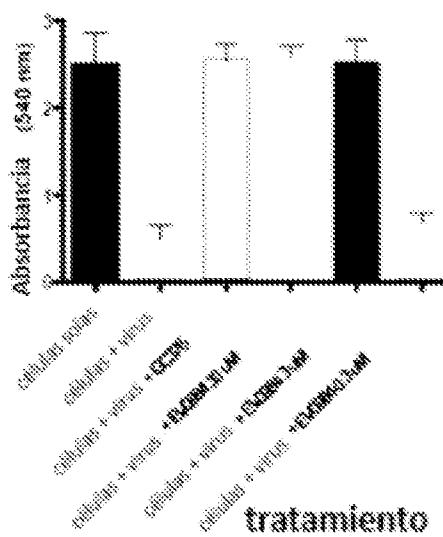


FIG. 9

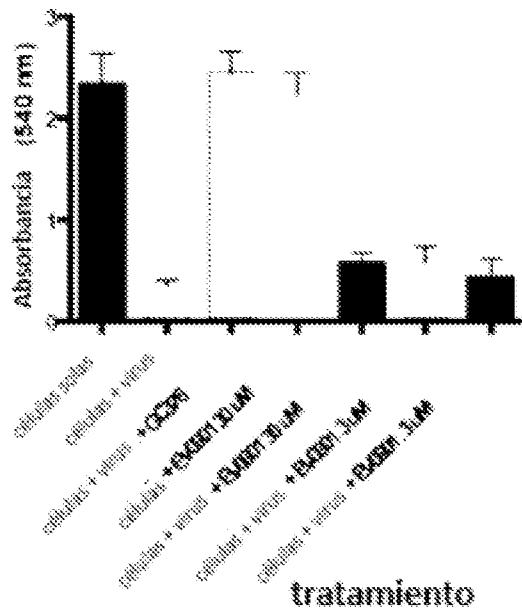


FIG. 10

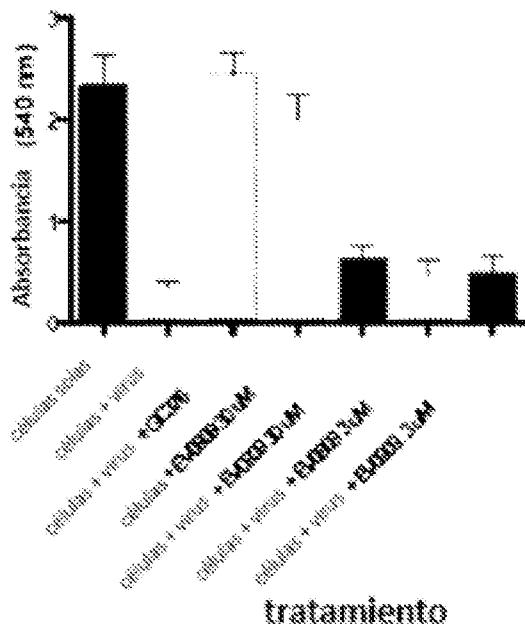


FIG. 11

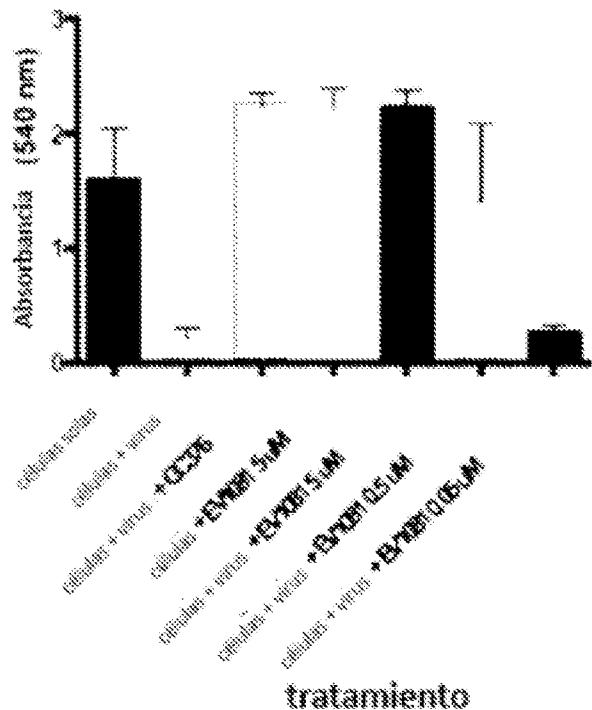


FIG. 12

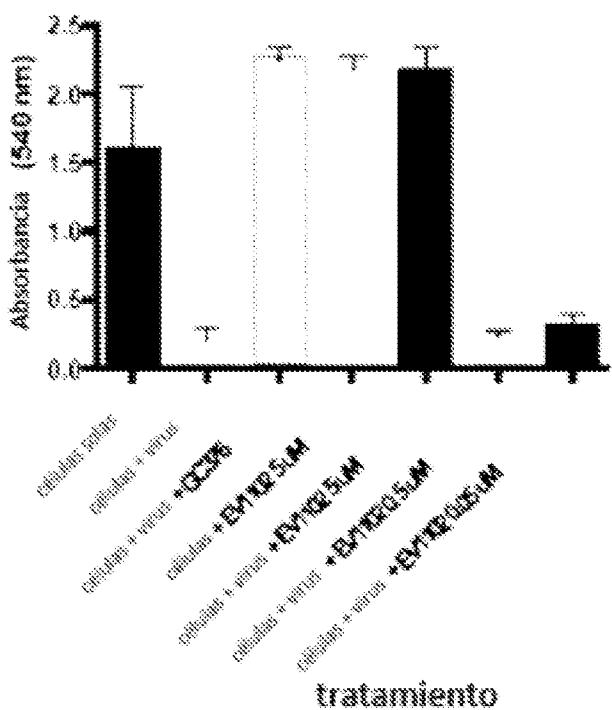


FIG. 13

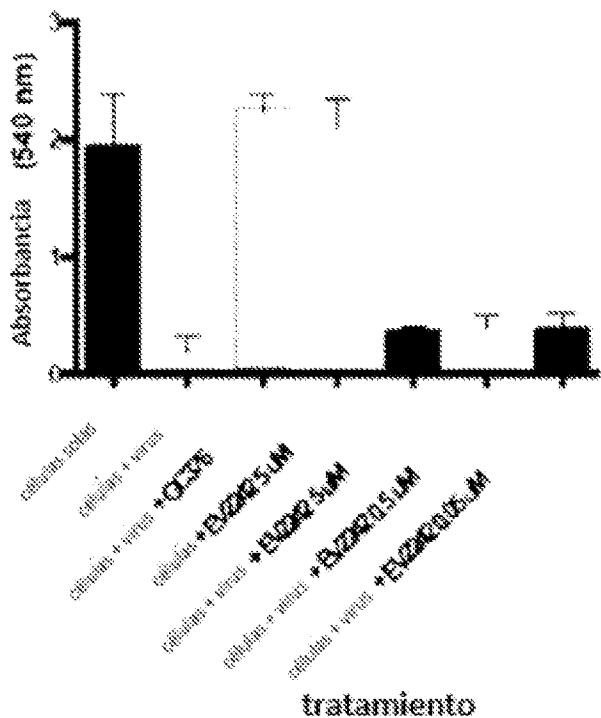


FIG. 14

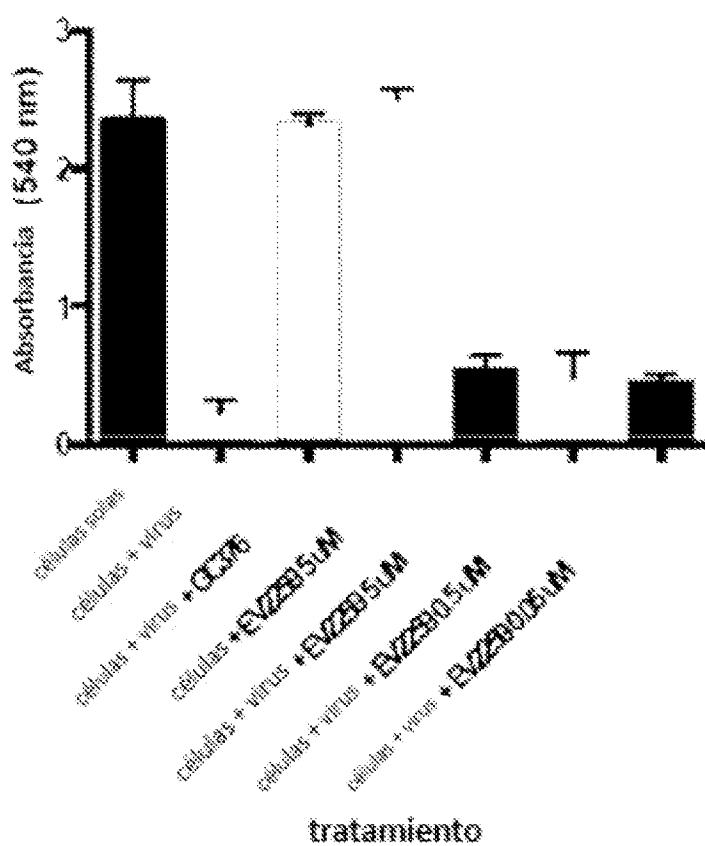


FIG. 15*

