

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **3 010 487**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/196 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)
A61K 31/706 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.04.2021 E 21169334 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.11.2024 EP 3900717**

(54) Título: **Vidofludimus para su uso en el tratamiento o la prevención de enfermedades víricas**

(30) Prioridad:

**21.04.2020 EP 20170729
03.07.2020 EP 20184031
24.03.2021 EP 21164552**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.04.2025

(73) Titular/es:

**IMMUNIC AG (100.00%)
Lochhamer Schlag 21
82166 Gräfelfing, DE**

(72) Inventor/es:

**GRÖPPEL, MANFRED;
VITT, DANIEL;
KOHLHOF, HELLA y
MÜHLER, ANDREAS**

(74) Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

Observaciones:

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

ES 3 010 487 T3

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

DESCRIPCIÓN

Vidofludimus para su uso en el tratamiento o la prevención de enfermedades víricas

- 5 La presente invención se refiere a un dihidrato de una sal de calcio de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), en donde dicho compuesto inhibe la dihidroorotato deshidrogenasa (DHODH), para su uso en el tratamiento y la prevención de infecciones víricas provocadas por coronavirus. La presente invención se refiere en particular a la infección vírica provocada por betacoronavirus y versiones mutadas del mismo.

10 **Antecedentes de la invención**

Los betacoronavirus (β -CoV o Beta-CoV) son uno de los cuatro géneros de coronavirus de la subfamilia *Orthocoronavirinae* en la familia *Coronaviridae*, del orden *Nidovirales*. Son virus de ARN monocatenario, de sentido positivo y envueltos, de origen zoonótico.

- 15 Recientemente, un nuevo coronavirus surgió en la ciudad china de Wuhan en diciembre de 2019. Después del coronavirus humano 229E (HCoV-229E) (clasificado en el género *Alphacoronavirus*) y el HCoV-OC43 (miembro del linaje 2a de *Betacoronavirus*) descrito en la década de 1960, el SARS-CoV-1 (miembro del linaje 2b de *Betacoronavirus*) que surgió en marzo de 2003, el HCoV-NL63 (miembro del linaje 1b de *Alphacoronavirus*) descrito en 2004, el HCoV-HKU1 (miembro del linaje 2a de *Betacoronavirus*) descubierto en 2005 y, por último, el MERS-CoV que surgió en 2012 (clasificado en el linaje 2c de *Betacoronavirus*), el nuevo coronavirus es el séptimo coronavirus humano descrito hasta la fecha como responsable de infección respiratoria. Rápidamente se publicó evidencia de que los pacientes padecían una infección con un nuevo *Betacoronavirus* denominado provisionalmente nuevo coronavirus 2019 (2019-nCoV). A pesar de las medidas de contención drásticas, la propagación de 2019-nCoV, ahora oficialmente conocido como coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2), está en curso. El análisis filogenético de este virus indicó que es diferente del SARS-CoV-1 (~80 % de identidad de nucleótidos) pero está relacionado con él. Mavrodiev *et al.* (doi.org/10.1101/2020.10.17.343749) describieron la clasificación y la taxonomía de los coronavirus con especial atención al SARS-CoV-2.

- 30 La Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró las infecciones por coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) (que provocan la enfermedad por coronavirus 2019, COVID-19) una pandemia el 11 de marzo de 2020. Los principales síntomas clínicos incluyen fiebre, tos, mialgia o fatiga, expectoración y disnea. Aunque la mayoría de los pacientes no experimentan síntomas graves, un metanálisis encontró que aproximadamente el 18 % de los casos eran graves. Se estima que las tasas de mortalidad son aproximadamente del 0,5 al 10 % en este momento.

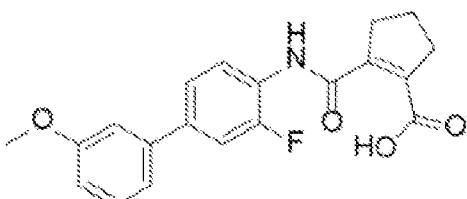
- 35 Parece que existen dos subconjuntos patológicos distintos pero superpuestos de COVID-19, el primero desencadenado por el propio virus y el segundo, la respuesta del hospedador. La fase inicial se produce en el momento de la inoculación y el establecimiento precoz de la enfermedad. En la mayoría de las personas, esto implica un período de incubación asociado a síntomas leves y, con frecuencia, inespecíficos, tales como malestar general, fiebre y tos seca. En esta fase se publica que el virus se replica en el tracto respiratorio superior. El tratamiento en esta fase se dirige principalmente al alivio sintomático. En la segunda fase de la enfermedad pulmonar establecida, la multiplicación vírica y la inflamación localizada en el pulmón son la norma. Durante esta fase, los pacientes desarrollan una neumonía vírica, con tos, fiebre y posiblemente hipoxia. El tratamiento consistiría principalmente en medidas de apoyo y terapias antiviricas disponibles. Si se produce hipoxia (Fase IIb), es probable que los pacientes evolucionen a requerir ventilación mecánica y, en esta situación, puede ser útil el uso de terapia antiinflamatoria. Una minoría de pacientes con COVID-19 pasará a la tercera fase y la más grave de la enfermedad, que se manifiesta como un síndrome de hiperinflamación sistémica extrapulmonar. En esta fase, los marcadores de inflamación sistémica parecen estar elevados, incluyendo citocinas e interleucinas. En esta fase, se aprecian choque, vasoplejia, insuficiencia respiratoria e incluso colapso cardiopulmonar. La afectación orgánica sistémica, incluso la miocarditis, se manifestaría durante esta fase. La terapia personalizada en la fase III depende del uso de agentes inmunomoduladores para reducir la inflamación sistémica antes de que dé como resultado abrumadoramente una disfunción multiorgánica.

- 55 A fecha de marzo de 2020, no se dispone de ninguna vacuna y, aunque se están investigando clínicamente numerosas intervenciones farmacológicas, aún no se ha determinado la eficacia clara de ningún fármaco. Basándose en las lecciones aprendidas de los brotes de MERS y SARS, la falta de fármacos con actividad antivírica pan-coronavirus aumenta la vulnerabilidad de los sistemas de salud pública a una pandemia de coronavirus altamente patógena (Expert Opin. Drug. Discov. 2019;14:397).

- 60 La empresa Aventis puso en el mercado un medicamento contra la artritis reumatoide con un nuevo mecanismo de acción, la leflunomida, con el nombre comercial ARAVA [documento EP 780128, documento WO 97/34600]. La leflunomida tiene propiedades inmunomoduladoras así como antiinflamatorias [documento EP 217206, documento DE 2524929]. El mecanismo de acción se basa en la inhibición de la dihidroorotato deshidrogenasa (DHODH), una enzima de la biosíntesis de pirimidina. Otro fármaco que se dirige a la DHODH es la teriflunomida (AUBAGIO[®]), que es el metabolito de la leflunomida. La teriflunomida está aprobada para el tratamiento de la esclerosis múltiple en algunos países.

El vidofludimus (Fórmula I) (ácido 2-((3-fluoro-3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)carbamoyl)ciclopent-1-enocarboxílico) es un inhibidor de la DHODH disponible por vía oral sin similitud estructural con otros fármacos conocidos, incluyendo la leflunomida y la teriflunomida. El vidofludimus, tanto en su forma de ácido libre como en su formulación de sal de calcio (vidofludimus de calcio), se ha sometido a ensayos clínicos para una diversidad de indicaciones relacionadas con la inmunidad. Ambas formulaciones dependen del mismo principio activo (vidofludimus) *in vivo* y, por lo tanto, las dos formulaciones comparten el mismo mecanismo de acción, farmacología y toxicología. La seguridad tanto del vidofludimus como del vidofludimus de calcio se ha investigado en voluntarios sanos y pacientes con diferentes enfermedades mediadas por la inmunidad.

10



Fórmula (I)

El documento WO 2003/006424 y el documento WO 2003/006425 describen determinados compuestos específicos, que se publica que son útiles para el tratamiento y la prevención de enfermedades en las que existe una ventaja en la inhibición de la DHODH. El documento WO 2010/128050 describe el uso de estos compuestos como agentes antiviricos amplios, en particular contra el citomegalovirus humano (CMVh), el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis C (VHC), el virus de la hepatitis B (VHB) y la gripe, mientras que el documento WO 2015/154820 describe el uso de compuestos similares como agentes antiviricos, en particular contra el adenovirus, el herpesvirus humano (HHV), el virus de la varicela zóster (VZV), el virus del herpes simple (VHS), el virus vaccinia o el virus BK.

Los coronavirus no se mencionaron en estas dos solicitudes. El documento WO 2012/001148 describe sales de calcio del compuesto de Fórmula (I) que inhiben la DHODH, y la preparación de las mismas (ejemplo 4). El documento WO 2012/001151 describe otras sales del compuesto de acuerdo con la Fórmula (I). El documento WO 2019/175396 describe una nueva sal de calcio cristalina de color blanco de vidofludimus y sus solvatos e hidratos (designada como "Polimorfo A"), un proceso para su preparación, una composición que la comprende y su uso para el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas y/o autoinmunitarias. El documento WO 2019/101888 divulga una pauta de dosificación de vidofludimus (o sales del mismo) para su uso en la prevención o el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas y/o autoinmunitarias.

Muehler *et al.* (*Drugs R D* 2019; 19:351) publican los datos de seguridad del vidofludimus a partir de un ensayo de fase II en pacientes con artritis reumatoide (el ensayo COMPONENT), un estudio aleatorizado, de doble enmascaramiento y controlado con placebo para evaluar la eficacia, la seguridad y farmacocinética del vidofludimus 35 mg en comparación con placebo en la terapia de base con metotrexato en sujetos con AR. Después de la fecha de prioridad se publicaron los siguientes datos: Muehler *et al.* (*Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* 2020;45:557) describen la seguridad, la tolerabilidad y la farmacocinética del vidofludimus de calcio en sujetos masculinos sanos. Muehler *et al.* (*Mult. Scler. Relat. Disord.* 2020;43:102129) describen el uso de vidofludimus de calcio para el tratamiento de la esclerosis múltiple remitente-recurrente.

Después de la presentación, surgieron datos adicionales: Kim *et al.* (*Viruses* 2020;12:821) describen la actividad antivírica del vidofludimus contra el virus mammarena. Hahn *et al.* (*Viruses* 2020;12:1394) describen la eficacia anti-SARS-CoV-2 y antivírica de amplio espectro del vidofludimus.

Julian-Ortiz *et al.* (*J. Med. Chem.* 1999;42:3308) describen determinados compuestos anti-herpes potenciales con restos ácido ciclopentenoico.

Xiong *et al.* (*Protein Cell* 2020;11:723) describieron por primera vez la inhibición de la DHODH para tratar virus de ARN, incluyendo el SARS-CoV-2, y también otros grupos mencionaron resultados similares, por ejemplo, Panoptes GmbH (comunicado de prensa) para PP-001. Sin embargo, el vidofludimus no se mencionó como inhibidor de la DHODH. Después de la fecha de prioridad surgieron datos adicionales para inhibidores de la DHODH, por ejemplo, Calistri *et al.* (doi.org/10.1101/2020.12.06.412759) para MEDS433 o Luban *et al.* (*Virus Res.* 2021;292:198246) para PTC299.

El documento EP 3 892 268 A1, que tiene la fecha de presentación del 10.04.2020 y la fecha de publicación del 13.10.2021, divulga el vidofludimus para su uso en el tratamiento de una infección por coronavirus y, más en particular, para su uso en el tratamiento de COVID-19.

Descripción detallada

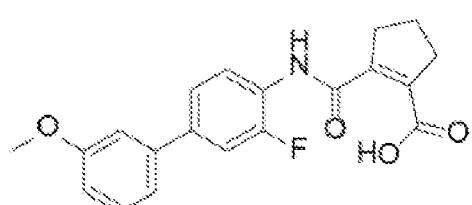
Nótese que las referencias a métodos de tratamiento en la descripción detallada de la invención en esta descripción han de interpretarse como referencias a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia.

Un objeto de la presente invención es proporcionar agentes eficaces que puedan usarse para la prevención y el tratamiento de infecciones víricas que puedan tratarse/prevenirse mediante la inhibición de la DHODH, en particular, de la infección por coronavirus. Otros objetos y ventajas serán evidentes para el experto en la materia cuando estudie la presente descripción de la presente invención.

Aunque la mayoría de los esfuerzos para combatir las infecciones por coronavirus se centran en fármacos y vacunas dirigidos a dianas víricas, es particularmente importante explorar opciones de tratamiento adicionales dirigidas a factores de células hospedadoras que pueden actuar con menos dependencia de la deriva genética de los virus (es decir, mutaciones) y sinérgicamente a las terapias antivíricas de referencia. Con eso en mente, los inhibidores de la DHODH tales como los que se presentan en el presente documento, presentan un enfoque muy prometedor al atacar la enfermedad mediante tres mecanismos complementarios: a) inhibición de la replicación del virus mediante agotamiento del grupo de nucleótidos; b) inducción de la respuesta inmunitaria innata mediante inhibición de la DHODH independiente de la señalización de interferón; y c) inhibición de las células inmunitarias "sobrereactivas" que producen citocinas elevadas.

En el cuerpo humano, la DHODH cataliza la síntesis de pirimidinas, que son particularmente necesarias para el metabolismo celular. Una inhibición de la DHODH conduce al bloqueo de la transcripción de genes sensibles en células activadas metabólicamente, mientras que las células con actividad metabólica normal obtienen sus componentes básicos de pirimidina necesarios de la vía de recuperación de pirimidina y muestran una actividad transcripcional normal. Los linfocitos activados metabólicamente relevantes para la enfermedad se basan en la síntesis de pirimidina *de novo* y reaccionan de manera particularmente sensible a la inhibición de la DHODH. Algunas sustancias que inhiben la DHODH son medicamentos importantes para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias crónicas.

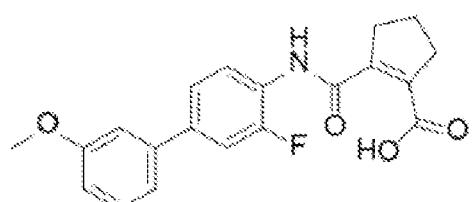
En un primer aspecto de la presente divulgación, este objeto se resuelve mediante un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) (vidofludimus, IMU-838)



Fórmula (I)

una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato, un solvato de una sal, un hidrato o un polimorfo del mismo para su uso en la prevención y/o el tratamiento de enfermedades provocadas por infección vírica en un sujeto mamífero, tal como un ser humano.

La presente invención se refiere a un dihidrato de una sal de calcio de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I),



Fórmula (I)

como se define en la reivindicación 1, para su uso en la prevención y/o el tratamiento de enfermedades provocadas por infección vírica con coronavirus en un sujeto mamífero, tal como un ser humano.

Un experto en la materia conoce sales farmacéuticamente aceptables y se enumeran, por ejemplo, en P. H. Stahl y C. G. Wermuth (editores), *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, Weinheim/Zürich:Wiley-VCH/VHCA, 2002. En el contexto de esta invención, una sal farmacéuticamente aceptable es una sal fisiológicamente

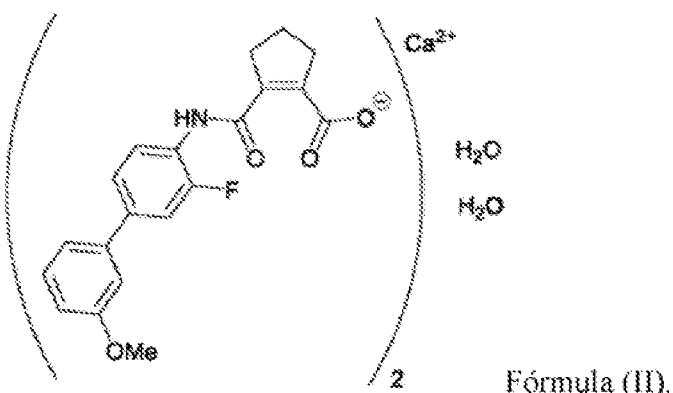
aceptable.

Sorprendentemente, se encontró que el compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) (vidofludimus, IMU-838), como inhibidor de la DHODH, fue eficaz y presenta muchas ventajas en comparación con otras opciones de tratamiento antivírico. Se dirige a las células hospedadoras, lo que proporciona actividad antivírica de amplio espectro, bloquea la replicación vírica y supera la posible mutagénesis vírica. Adicionalmente, puede actuar directamente sobre la replicación del virus en las células infectadas. El direccionamiento a factores de virulencia, tales como las citocinas, beneficia específicamente a los casos tardíos y más graves. La inhibición de la DHODH sólo es selectiva hacia células inmunitarias muy activadas y células infectadas y, por lo tanto, no provoca efectos secundarios amplios y difíciles de manejar observados con antimetabolitos y análogos de nucleósidos. A diferencia de los inhibidores de la DHODH aprobados leflunomida y teriflunomida, el compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) no ataca a otras dianas inespecíficas como EGFR o cinasas Aurora-A. Por lo tanto, también basándose en un excelente perfil farmacocinético, un muy buen perfil de seguridad, el vidofludimus representa una opción de tratamiento oral cómoda para la infección vírica, en particular de betacoronavirus, específicamente casos de SARS-CoV-2 de moderados a graves. En particular, el vidofludimus ha mostrado una muy buena semivida en plasma sanguíneo de 30 horas en seres humanos, lo que permite conseguir rápidamente concentraciones eficaces del fármaco en los pacientes, tales como seres humanos. Por el contrario, la semivida en plasma sanguíneo de la leflunomida es de 16 a 19 días y su dosificación para conseguir niveles terapéuticos mínimos puede llevar hasta 2 meses, lo que es inviable para una enfermedad aguda en una infección por virus.

En el contexto de la presente divulgación, el término "vidofludimus" incluirá el compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) en su forma de ácido libre y sus formas de sal farmacéuticamente aceptable, tales como la sal de calcio, potasio, magnesio, colina o sodio. El término también incluirá solvatos, hidratos, solvatos de una sal, cristales y polimorfos farmacéuticamente aceptables. Se prefiere el vidofludimus de calcio o el vidofludimus de colina.

"IMU-838" (también denominado "vidofludimus de calcio") es la sal de calcio del vidofludimus, incluyendo solvatos, hidratos, cristales y polimorfos farmacéuticamente aceptables.

De acuerdo con la presente invención, la estructura para IMU-838 es el dihidrato del ácido 1-ciclopenteno-1-carboxílico, 2-(((3-fluoro-3'-metoxi(1,1'-bifenil)-4-il)amino)carbonil)-, sal de calcio (2:1) con la estructura a continuación:



En concordancia con la presente invención, el "Polimorfo A" de IMU-838 es un material cristalino de color blanco de Fórmula (II) que se caracteriza como se describe en el documento WO 2019/175396. En una realización especial, el "polimorfo A" de IMU-838 se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene picos característicos en 2 theta ($\pm 0,2^\circ$) de 5,91°, 9,64°, 16,78°, 17,81°, 19,81° y 25,41°. En una realización especial particular, el "polimorfo A" de IMU-838 se caracteriza como se esboza en la Fig. 1 a partir del documento WO 2019/175396.

Se prefiere el compuesto como se define en la reivindicación 1 para su uso de acuerdo con la presente invención, en donde dicha infección vírica es por un virus de ARN. Los virus de ARN pueden ser monocatenarios o bicatenarios, y preferentemente incluyen virus que provocan enfermedades en mamíferos, tales como el ser humano. Son ejemplos no reivindicados el VIH, VHC, Ébola, rotavirus, virus Zika, virus de la polio, rinovirus, virus de la hepatitis A, virus del sarampión, virus de las paperas, VRS, rabia, virus de Lassa, hantavirus o gripe. Son ejemplos de un ARN monocatenario de acuerdo con la invención HCoV-229E, HCoV-NL63 o betacoronavirus, tales como HCoV-OC43, SARS-CoV-1, HCoV-HKU1, MERS-CoV o SARS-CoV-2, que se prefiere en particular.

Una realización especial es el compuesto como se define en la reivindicación 1 para su uso de acuerdo con la presente invención, en donde dicha infección vírica está provocada por un virus de ARN. Los virus de ARN pueden ser monocatenarios o bicatenarios, y preferentemente incluyen virus que provocan enfermedades en mamíferos, tales como el ser humano. Son ejemplos de acuerdo con la invención virus de ARN monocatenarios, tales como HCoV-229E, HCoV-NL63 o betacoronavirus, tales como HCoV-OC43, SARS-CoV-1, HCoV-HKU1, MERS-CoV o SARS-CoV-

2, que se prefiere en particular.

Una realización especial particular es el compuesto como se define en la reivindicación 1 para su uso de acuerdo con la presente invención, en donde dicha infección vírica está provocada por betacoronavirus, tales como HCoV-OC43, SARS-CoV-1, HCoV-HKU1, MERS-CoV o SARS-CoV-2.

Una realización incluso más especial es el compuesto como se define en la reivindicación 1 para su uso de acuerdo con la presente invención, en donde dicha infección vírica está provocada por el SARS-CoV-2 o una forma mutada del SARS-CoV-2.

Una realización especial es el compuesto como se define en la reivindicación 1 para su uso de acuerdo con la presente invención, en donde dicha infección vírica está provocada por una forma mutada del SARS-CoV-2.

Una realización más especial es el compuesto como se define en la reivindicación 1 para su uso de acuerdo con la presente invención, en donde dicha infección vírica está provocada por una forma mutada del SARS-CoV-2, en donde la cepa se selecciona de B.1.1.7, B.1.351, P.1 y B.1.617.

Una realización mucho más especial es el compuesto como se define en la reivindicación 1 para su uso de acuerdo con la presente invención, en donde dicha infección vírica está provocada por el SARS-CoV-2.

Se han descrito efectos antivíricos por inhibición de la DHODH para varios virus de ARN y ADN, tales como el Ébola, VIH, VHC, CMVh y gripe. Incluso se ha demostrado que, mientras que otros fármacos antivíricos pueden inhibir la infección vírica hasta 4 horas después de la infección, los inhibidores de la DHODH siguen siendo eficaces hasta 12-16 horas después de la infección en ensayos *in vitro* (Hoffmann et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 2011;108:5777; Wang et al., J. Virol. 2011;85:6548). Se ha publicado un efecto antivírico directo así como indirecto para los inhibidores de la DHODH. Estos efectos están relacionados con el bloqueo de la síntesis *de novo* de pirimidina. En la vía directa, la reducción de la neosíntesis de pirimidina interfiere con la transcripción y la replicación víricas.

Sin embargo, Lucas-Hourani et al. (*PLoS Pathog.* 2013;9:e1003678) publicaron que el efecto antivírico principal podría ser más bien un efecto indirecto a través de la inducción o amplificación de genes estimulados por interferón debido a la síntesis de pirimidina reducida. Una gran fracción de estos genes desempeña una función en la defensa inmunitaria innata del hospedador frente a los virus. Curiosamente, aunque estos genes normalmente son inducidos por interferones, la regulación positiva de estos genes por inhibidores de la DHODH es independiente de los interferones.

Xiong et al. (*Protein Cell* 2020;11:723) proponen que los inhibidores de la DHODH ejercen una fuerte actividad contra el virus SARS-CoV-2 en estudios celulares *in vitro*. Los inhibidores de la DHODH que se probaron fueron leflunomida/teriflunomida y brequinar. Sin embargo, debido a perfiles farmacocinéticos desfavorables (leflunomida/teriflunomida) y toxicidad (brequinar), estos fármacos se consideraron no adecuados como tratamientos antivíricos agudos. Curiosamente, la supervivencia en la fase posterior fue del 50 % cuando se trató con el inhibidor de la DHODH solo y del 100 % cuando se trató con terapia de combinación (inhibidor de la DHODH + oseltamivir) en ratones infectados con la gripe A (WSN o virus H1N1 pandémico de 2009).

De acuerdo con la presente invención, un sujeto mamífero puede seleccionarse preferentemente de un ratón, rata, gato, perro, conejo, cabra, oveja, caballo, camello, llama, vaca, mono, un animal de granja, un animal de deporte, una mascota y un ser humano. En una realización especial, la especie es un ser humano.

El sujeto está infectado con el virus, ha estado expuesto al virus o está en riesgo de estar expuesto al virus.

De acuerdo con la presente invención, el compuesto es para su uso en la infección vírica con coronavirus y, por lo tanto, trata y/o previene las enfermedades o síndromes relacionados, tales como, por ejemplo, hepatitis, diarrea, enfermedad respiratoria, enfermedad respiratoria aguda, septicemia, síndrome de dificultad respiratoria aguda y reacciones inmunitarias adversas, en particular, casos moderados a graves de dichas enfermedades. De acuerdo con la invención, dicha enfermedad se selecciona preferentemente de enfermedades provocadas por el SARS-CoV-2, en particular, COVID-19, tales como enfermedad respiratoria aguda, septicemia, síndrome de dificultad respiratoria aguda y reacciones inmunitarias adversas, tales como una tormenta de citocinas.

En algunas realizaciones, la infección vírica provoca que el sujeto tenga una tormenta de citocinas.

El compuesto para su uso de acuerdo con la presente invención, en donde dicha enfermedad se selecciona de enfermedad respiratoria, enfermedad respiratoria aguda, septicemia, síndrome de dificultad respiratoria aguda y reacciones inmunitarias adversas (por ejemplo, una tormenta de citocinas), en particular, casos moderados a graves de dichas enfermedades, y en donde dicha enfermedad se selecciona preferentemente de enfermedades provocadas por el SARS-CoV-2, en particular, COVID-19, tales como enfermedad respiratoria aguda, septicemia, síndrome de dificultad respiratoria aguda y reacciones inmunitarias adversas, tales como una tormenta de citocinas.

Por "tratamiento" o "tratar" se entiende cualquier tratamiento de una enfermedad o trastorno, en un mamífero,

incluyendo: prevenir o proteger contra la enfermedad o trastorno, es decir, provocar que los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrollen; inhibir la enfermedad, es decir, detener o suprimir el desarrollo de síntomas clínicos; y/o aliviar la enfermedad, es decir, provocar la regresión de los síntomas clínicos. Por "mejora" se entiende la prevención, reducción o paliación de un estado, o la mejora del estado de un sujeto; la mejora de un estrés es contrarrestar los aspectos negativos de un estrés. La mejora incluye, pero no requiere la recuperación completa o la prevención completa de un estrés.

La expresión "derivado de ácido orgánico" significa que el resto ácido carboxílico puede estar presente como ácido libre o como un "profármaco" que en sí mismo puede ser biológicamente activo o inactivo, pero que se convierte (por ejemplo, metabólicamente o hidrolíticamente) en compuestos de acuerdo con la invención durante su tiempo de residencia en el cuerpo. Un ejemplo de un profármaco es el éster etílico del ácido carboxílico.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" (también denominadas "sales fisiológicamente aceptables") se refiere a sales preparadas a partir de bases farmacéuticamente aceptables, incluyendo bases inorgánicas y bases orgánicas. La presente divulgación proporciona el uso de sales farmacéuticamente aceptables de cualquier compuesto que se describe en el presente documento. Por lo tanto, los compuestos de la presente divulgación que contienen grupos ácidos pueden estar presentes en estos grupos, y pueden usarse de acuerdo con la divulgación, por ejemplo, como sales de metales alcalinos, sales de metales alcalinotérreos o sales de amonio. Los ejemplos más precisos de dichas sales incluyen sales de sodio, sales de potasio, sales de calcio, sales de magnesio o sales con amoníaco o aminas orgánicas, tales como, por ejemplo, etilamina, etanolamina, trietanolamina o aminoácidos. Las sales metálicas pueden surgir de la adición de una base inorgánica a un compuesto de la divulgación. La base inorgánica consiste en un catión metálico emparejado con un contríon básico, tales como, por ejemplo, hidróxido, carbonato, bicarbonato o fosfato. El metal puede ser un metal alcalino, metal alcalinotérreo, metal de transición o metal del grupo principal. En algunas realizaciones, el metal es litio, sodio, potasio, cesio, cerio, magnesio, manganeso, hierro, calcio, estroncio, cobalto, titanio, aluminio, cobre o cinc.

En algunos casos, una sal metálica es una sal de litio, una sal de sodio, una sal de potasio, una sal de cesio, una sal de cerio, una sal de magnesio, una sal de manganeso, una sal de hierro, una sal de calcio, una sal de estroncio, una sal de cobalto, una sal de titanio, una sal de aluminio, una sal de cobre o una sal de cinc.

Las sales de amonio pueden surgir de la adición de amoníaco o una amina orgánica a un compuesto de la divulgación. En algunas realizaciones, la amina orgánica es trietilamina, diisopropilamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, morfolina, N-metilmorfolina, piperidina, N-metilpiperidina, A-etilpiperidina, dibencilamina, piperazina, piridina, pirazol, imidazol o pirazina.

En algunos casos, una sal de amonio es una sal de trietilamina, una sal de diisopropilamina, una sal de etanolamina, una sal de dietanolamina, una sal de trietanolamina, una sal de morfolina, una sal de N-metilmorfolina, una sal de piperidina, una sal de A-metilpiperidina, una sal de A-etilpiperidina, una sal de dibencilamina, una sal de piperazina, una sal de piridina, una sal de pirazol, una sal de imidazol o una sal de pirazina.

Las sales respectivas pueden obtenerse por procedimientos habituales que son conocidos para el experto en la materia como, por ejemplo, poniendo en contacto estas con una base orgánica o inorgánica en un disolvente o dispersante, o mediante intercambio catiónico con otras sales. La presente divulgación también incluye todas las sales de los compuestos de la presente divulgación que, debido a su baja compatibilidad fisiológica, no son directamente adecuados para su uso en productos farmacéuticos, pero que pueden usarse, por ejemplo, como intermedios para reacciones químicas o para la preparación de sales farmacéuticamente aceptables.

Además, los compuestos de la presente divulgación pueden estar presentes en forma de solvatos, tales como aquellos que incluyen como solvato agua, o solvatos farmacéuticamente aceptables, tales como alcoholes, en particular, etanol. Una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de disolvente está unida por fuerzas intermoleculares no covalentes. Cuando el disolvente es agua, el "solvato" es un "hidrato".

El término "polimorfo", como se usa en el presente documento, se refiere a una forma cristalina de un compuesto o una sal, hidrato o solvato del mismo, en una disposición de empaquetamiento cristalino particular. Todos los polimorfos tienen la misma composición elemental. El término "cristalino", como se usa en el presente documento, se refiere a una forma en estado sólido que consiste en una disposición ordenada de unidades estructurales. Diferentes formas cristalinas del mismo compuesto, o una sal, hidrato o solvato del mismo, surgen de un empaquetamiento diferentes de las moléculas en el estado sólido, lo que da como resultado diferentes simetrías cristalinas y/o parámetros de la celda unidad. Diferentes formas cristalinas suelen tener diferentes patrones de difracción de rayos X, espectros infrarrojos, puntos de fusión, densidad, dureza, forma cristalina, propiedades ópticas y eléctricas, estabilidad y solubilidad.

La expresión "cantidad eficaz" tiene por objeto incluir la cantidad de un compuesto que, cuando se administra, es suficiente para prevenir el desarrollo de, o aliviar en cierta medida, uno o más de los síntomas de un trastorno, la enfermedad o la afección que se está tratando. La expresión "cantidad eficaz" también se refiere a la cantidad de un compuesto que es suficiente para provocar la respuesta biológica o médica de una célula, tejido, sistema, animal o

ser humano, que está siendo buscada por un investigador, veterinario, doctor en medicina o médico clínico.

- En otro aspecto importante de acuerdo con la presente invención con respecto al compuesto para el uso, dicha prevención y/o tratamiento está en combinación con agentes terapéuticos adicionales tales como otros inhibidores de la DHODH (por ejemplo, como se describe en el presente documento) y/o terapia antivírica convencional (TAC), por ejemplo, seleccionada de al menos uno de los inhibidores de la neuraminidasa (por ejemplo, oseltamivir, zanamivir), favipiravir, remdesivir, ribavirina (ribavirina), interferón alfa-2b/ribavirina sistémica, interferón alfa 2a o 2b, incluyendo cualesquier versiones pegiladas, cloroquina o hidroxicloroquina (administradas en combinación con azitromicina), dolutegravir + rilpivirina (JULUCA®), dolutegravir + lamivudina (DOVATO®), ritonavir + lopinavir (KALETRA®), bicteggravir + tenofovir alafenamida + emtricitabina (BIKTARVY®), dolutegravir + abacavir + lamivudina (TRIUMEQ®), elvitegravir + cobicistat + emtricitabina + tenofovir alafenamida (GENVOYA®), y elvitegravir + cobicistat + emtricitabina + tenofovir disoproxil fumarato + emtricitabina (STRIBILD®). Se prefiere una combinación con remdesivir, cloroquina o hidroxicloroquina.
- Una combinación preferida para su uso de acuerdo con la presente invención es el inhibidor de la DHODH de la reivindicación 1 con al menos remdesivir, cloroquina o hidroxicloroquina, más preferentemente IMU-838 + remdesivir, cloroquina o hidroxicloroquina.

- En una realización especial, la combinación es el "Polimorfo A" de IMU-838 junto con remdesivir.
- En algunas realizaciones, un inhibidor de la DHODH de la divulgación se administra en combinación con un profármaco de un inhibidor de nucleósido trifosfato, tal como un inhibidor de la ARN-polimerasa dependiente de ARN vírica (RdRp). En algunas realizaciones, el profármaco es remdesivir. El remdesivir es un profármaco análogo de ribosa de nucleósido C de adenina sustituido en 1'-ciano que presenta actividad antivírica contra múltiples enfermedades víricas, incluyendo el virus de Junín, SARS-CoV, SARS-CoV-2, MERS-CoV, virus de Marburgo, virus del Ébola, virus de Nipah y virus de la fiebre de Lassa. Tras la administración de remdesivir y la entrada en una célula, el remdesivir puede convertirse en el carboxilato correspondiente por esterasas tales como la carboxiesterasa 1 (CES1) y la catepsina A (CTSA). El carboxilato resultante puede experimentar una descomposición adicional al monofosfato, que después puede procesarse por anabolismo intracelular al nucleósido trifosfato activo (NTP), GS-443902. Despues, GS-443902 puede incorporarse en la ARN-polimerasa dependiente de ARN vírica, dando como resultado la terminación prematura de las cadenas de ARN vírico. Otros ejemplos que pueden usarse en las composiciones y métodos objeto incluyen el nucleósido precursor del remdesivir, (2R,3R,4S,5R)-2-(4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-carbonitrilo (GS-441524).
- En otro aspecto importante de acuerdo con la presente invención con respecto al compuesto para el uso, dicha prevención y/o tratamiento está en combinación con otros inhibidores de la DHODH (por ejemplo, como se describe en el presente documento) y/o terapia antivírica convencional (TAC).

- Se prefiere la combinación con otros inhibidores de la DHODH (por ejemplo, como se describe en el presente documento) y/o terapia antivírica convencional (TAC), para su uso de acuerdo con la presente invención, en donde dicha infección vírica está provocada por un virus de ARN. Los virus de ARN pueden ser monocatenarios o bicatenarios, y preferentemente incluyen virus que provocan enfermedades en mamíferos, tales como el ser humano. Son ejemplos no reivindicados el VIH, VHC, Ébola, rotavirus, virus Zika, virus de la polio, rinovirus, virus de la hepatitis A, virus del sarampión, virus de las paperas, VRS, rabia, virus de Lassa, hantavirus o gripe. Los ejemplos de acuerdo con la presente invención de un virus de ARN monocatenario son HCoV-229E, HCoV-NL63 o betacoronavirus, tales como HCoV-OC43, SARS-CoV-1, HCoV-HKU1, MERS-CoV o SARS-CoV-2, que se prefiere en particular.

- Una combinación preferida para su uso de acuerdo con la presente invención es el inhibidor de la DHODH de la reivindicación 1 con al menos remdesivir, cloroquina o hidroxicloroquina, más preferentemente IMU-838 + al menos remdesivir, cloroquina o hidroxicloroquina para la infección por betacoronavirus, en particular el SARS-CoV-2.

- En una realización con respecto al compuesto para el uso, dicha prevención y/o tratamiento está en combinación con la terapia antivírica convencional (TAC), que comprende al menos remdesivir.

- Una realización para su uso de acuerdo con la presente divulgación es la combinación de IMU-838 junto con oseltamivir para el tratamiento de infecciones por betacoronavirus, en particular el SARS-CoV-2. De acuerdo con la invención, la combinación es el "Polimorfo A" de IMU-838 junto con oseltamivir.

- En otro aspecto de la presente invención, en la combinación con terapia antivírica convencional (TAC), para su uso de acuerdo con la presente invención, la relación de una cantidad eficaz del inhibidor de la DHODH de la reivindicación 1 con respecto a una cantidad eficaz de terapia antivírica convencional (TAC), también denominados en el presente documento inhibidores de la DHODH/TAC, es de 0,1 a 10, de 0,2 a 10, de 0,2 a 1 o de 1 a 10.

- En otro aspecto de la presente invención, en la combinación con terapia antivírica convencional (TAC), para su uso de acuerdo con la presente invención, la relación de una cantidad eficaz del inhibidor de la DHODH de la reivindicación 1 con respecto a una cantidad eficaz de terapia antivírica convencional (TAC), también denominados en el presente

documento inhibidores de la DHODH/TAC, es de 0,1 a 10, más preferentemente de 0,2 a 10, más preferentemente de 0,2 a 1 o de 1 a 10. Una relación más preferida para la combinación de IMU-838 + al menos remdesivir es de 10 o 0,2.

En otro aspecto de la presente invención, el compuesto para su uso puede proporcionarse y/o administrarse en forma de una composición farmacéutica adecuada, tal como un comprimido, cápsula, gránulo, polvo, sobre, polvo reconstituyible, inhalador de polvo seco y/o masticable. Dichas formulaciones sólidas pueden comprender excipientes y otros ingredientes en cantidades adecuadas. Dichas formulaciones sólidas pueden contener, por ejemplo, celulosa, celulosa microcristalina, polividona, en particular, polividona FB, estearato de magnesio y similares. La administración, sin embargo, también puede realizarse por vía rectal, por ejemplo, en forma de supositorios, o por vía parenteral, por ejemplo, en forma de inyecciones o infusions, o por vía percutánea, por ejemplo, en forma de pomadas, cremas o tinturas.

Ha de entenderse que el presente compuesto y/o una composición farmacéutica que comprende el presente compuesto es para su uso para administrarse a un paciente humano. El término "administrar" significa la administración de un único agente terapéutico o en combinación con otro agente terapéutico. Por lo tanto, se prevé que la composición farmacéutica de la presente invención se emplee en enfoques de coterapia, es decir, en coadministración con otros medicamentos o fármacos y/o cualquier otro agente terapéutico que pueda ser beneficioso en el contexto de los métodos de la presente invención. No obstante, los otros medicamentos o fármacos y/o cualquier otro agente terapéutico pueden administrarse por separado del compuesto para el uso, si es necesario, siempre que actúen en combinación (es decir, directa y/o indirectamente, preferentemente de manera sinérgica) con el presente compuesto para el uso.

Por lo tanto, los compuestos para el uso de la invención pueden usarse solos o en combinación con otros compuestos activos, por ejemplo, con medicamentos ya conocidos para el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente, por lo que en el último caso se observa un efecto aditivo, amplificador o preferentemente sinérgico favorable.

Las cantidades adecuadas del inhibidor de la DHODH de la reivindicación 1 que han de administrarse a seres humanos pueden variar de 5 a 500 mg, en particular de 10 mg a 100 mg. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz del inhibidor de la DODH que se describe en el presente documento administrado a un ser humano puede ser de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 5 mg, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 10 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 15 mg, de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 20 mg, de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 25 mg, de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 30 mg, de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 35 mg, de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 40 mg, de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 45 mg, de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 55 mg, de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 60 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 25 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 30 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 35 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 40 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 45 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 55 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 60 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 65 mg, de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 30 mg, de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 35 mg, de aproximadamente 35 mg a aproximadamente 40 mg, de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 45 mg, de aproximadamente 45 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 55 mg, de aproximadamente 55 mg a aproximadamente 60 mg, de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 65 mg, de aproximadamente 65 mg a aproximadamente 70 mg, de aproximadamente 70 mg a aproximadamente 75 mg, de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 80 mg, de aproximadamente 80 mg a aproximadamente 85 mg, de aproximadamente 85 mg a aproximadamente 90 mg, de aproximadamente 90 mg a aproximadamente 95 mg o de aproximadamente 95 mg a aproximadamente 100 mg. En algunas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz es de aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 45 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 55 mg o aproximadamente 60 mg.

Las composiciones farmacéuticas como se usan pueden comprender opcionalmente un portador farmacéuticamente aceptable. Los portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen diluyentes (cargas, agentes de carga, por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina), disgregantes (por ejemplo, glicolato de almidón de sodio, croscarmelosa de sodio), aglutinantes (por ejemplo, PVP, HPMC), lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio), sustancias de deslizamiento (por ejemplo, SiO₂ coloidal), disolventes/codisolventes (por ejemplo, vehículo acuoso, propilenglicol, glicerol), agentes tamponantes (por ejemplo, citrato, gluconatos, lactatos), conservantes (por ejemplo, benzoato de Na, parabenos (Me, Pr y Bu), BKC), antioxidantes (por ejemplo, BHT, BHA, ácido ascórbico), agentes humectantes (por ejemplo, polisorbatos, ésteres de sorbitano), agentes espesantes (por ejemplo, metilcelulosa o hidroxietilcelulosa), agentes edulcorantes (por ejemplo, sorbitol, sacarina, aspartamo, acesulfamo), agentes aromatizantes (por ejemplo, menta, aceites de limón, caramelos de mantequilla salada, etc.), humectantes (por ejemplo, propileno, glicol, glicerol, sorbitol). Se describen otros excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados, entre otros, en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 15.^a Ed., Mack Publishing Co., Nueva Jersey (1991) y Bauer *et al.*, *Pharmazeutische Technologie*, 5.^a ed., Govi-Verlag Fráncfort (1997). El experto en la materia conoce formulaciones adecuadas para el vidofludimus y podrá elegir fácilmente portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados,

dependiendo, por ejemplo, de la formulación y la vía de administración de la composición farmacéutica.

Los agentes terapéuticos pueden administrarse por vía oral, por ejemplo, en forma de píldoras, comprimidos, comprimidos recubiertos, comprimidos recubiertos con azúcar, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones,

5 jarabes, emulsiones o suspensiones o en formas de mezclas de aerosol. La administración, sin embargo, también puede realizarse por vía rectal, por ejemplo, en forma de supositorios, o por vía parenteral, por ejemplo, en forma de inyecciones o infusiones, o por vía percutánea, por ejemplo, en forma de pomadas, cremas o tinturas. Se prefiere específicamente en forma de vidofludimus de colina como formulación intravenosa, debido a su solubilidad mejorada.

10 Una realización de acuerdo con la presente divulgación es la administración oral o intravenosa de IMU-838. Una realización especial de acuerdo con la presente invención es la administración oral o intravenosa de "Polimorfo A" de IMU-838. Una realización particular de acuerdo con la presente divulgación es la administración oral de IMU-838. Una realización especial particular de acuerdo con la presente invención es la administración oral de "Polimorfo A" de IMU-838.

15 Además de los compuestos mencionados anteriormente para el uso de la invención, la composición farmacéutica puede contener otros materiales portadores o excipientes habituales, por lo general inertes. Dichos portadores pueden usarse para formular comprimidos, polvos, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, elixires, pastas, suspensiones y similares, para la ingestión oral por un sujeto. Por lo tanto, las preparaciones farmacéuticas también 20 pueden contener aditivos, tales como, por ejemplo, cargas, diluyentes, disgregantes, aglutinantes, deslizantes, agentes humectantes, estabilizantes, emulsionantes, conservantes, agentes edulcorantes, colorantes, saborizantes o aromatizantes, sustancias tampón y, además, disolventes o solubilizantes o agentes para conseguir un efecto de depósito, así como sales para cambiar la presión osmótica, agentes de recubrimiento o antioxidantes. También pueden 25 contener las sales mencionadas anteriormente de dos o más compuestos para el uso de la invención y también otros principios terapéuticamente activos como se ha descrito anteriormente.

Una composición farmacéutica puede administrarse de manera local o sistémica, por ejemplo, a través de la inyección del compuesto directamente en un órgano, opcionalmente en una formulación de depósito o de liberación sostenida. Las composiciones farmacéuticas pueden proporcionarse en forma de una formulación de liberación rápida, en forma 30 de una formulación de liberación prolongada o en forma de una formulación de liberación intermedia. Una forma de liberación rápida puede proporcionar una liberación inmediata. Una formulación de liberación prolongada puede proporcionar una liberación controlada o una liberación retardada sostenida.

35 Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden formularse fácilmente combinando los compuestos activos con portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Las preparaciones farmacéuticas para su uso oral pueden obtenerse mezclando uno o más excipientes sólidos con uno o más de los compuestos que se describen en el presente documento, opcionalmente moliendo la mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir adyuvantes adecuados, si se desea, para obtener 40 comprimidos o núcleos de grageas. Los núcleos pueden estar provistos de recubrimientos adecuados. Para este fin, pueden usarse soluciones de azúcar concentradas, que pueden contener un excipiente tal como goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol o dióxido de titanio, soluciones de laca y disolventes orgánicos o mezclas de disolventes adecuados. Pueden añadirse colorantes o pigmentos a los recubrimientos de comprimidos o grageas, por ejemplo, para la identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuesto activo.

45 Las preparaciones farmacéuticas que pueden usarse por vía oral incluyen cápsulas de ajuste a presión hechas de gelatina, así como cápsulas blandas selladas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. En algunas realizaciones, la cápsula comprende una cápsula de gelatina dura que comprende una o más de gelatinas farmacéuticas, bovinas y vegetales. Una gelatina puede procesarse alcalinamente. Las cápsulas de ajuste a presión 50 pueden contener los principios activos mezclados con una carga tal como lactosa, aglutinantes tales como almidones o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y estabilizantes. En las cápsulas blandas, los compuestos activos pueden disolverse o suspenderse en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. Pueden añadirse estabilizantes. Todas las formulaciones para la administración oral se proporcionan en dosificaciones adecuadas para dicha administración.

55 Para la administración bucal o sublingual, las composiciones pueden ser comprimidos, pastillas para chupar o geles. Las inyecciones parenterales pueden formularse para la inyección en embolada o la infusión continua. Las composiciones farmacéuticas pueden estar en una forma adecuada para la inyección parenteral en forma de suspensión, solución o emulsión estéril en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilización o dispersión. Las formulaciones farmacéuticas para la administración parenteral incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en forma soluble en agua.

60 Las suspensiones de los compuestos activos pueden prepararse en forma de suspensiones de inyección oleosas. Los disolventes o vehículos lipófilos adecuados incluyen aceites grasos, tales como aceite de sésamo o ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como oleato de etilo o triglicéridos o liposomas. Las suspensiones de inyección acuosa pueden

- contener sustancias que aumentan la viscosidad de la emulsión, tales como carboximetilcelulosa, sorbitol o dextrano. La suspensión también puede contener estabilizantes o agentes adecuados que aumenten la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de soluciones altamente concentradas. Como alternativa, el principio activo puede encontrarse en forma de polvo para su constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua apirógena estéril, antes de su uso.
- 5 Los compuestos activos pueden administrarse por vía tópica y pueden formularse en una diversidad de composiciones administrables por vía tópica, tales como soluciones, suspensiones, lociones, geles, pastas, barras medicinales, bálsamos, cremas y pomadas. Dichas composiciones farmacéuticas pueden contener solubilizantes, estabilizantes, agentes potenciadores de la tonicidad, tampones y conservantes.
- 10 Las formulaciones adecuadas para la administración transdérmica de los compuestos activos pueden emplear dispositivos de suministro transdérmico y parches de suministro transdérmico, y pueden ser emulsiones lipófilas o soluciones acuosas tamponadas, disueltas o dispersas en un polímero o un adhesivo. Dichos parches pueden 15 fabricarse para el suministro continuo, pulsátil o a demanda de compuestos farmacéuticos. El suministro transdérmico puede lograrse por medio de parches iontoforéticos. Adicionalmente, los parches transdérmicos pueden proporcionar un suministro controlado. La velocidad de absorción puede ralentizarse usando membranas de control de velocidad o atrapando el compuesto dentro de una matriz polimérica o gel. Por el contrario, pueden usarse potenciadores de la absorción para aumentar la absorción. Un potenciador de la absorción o portador puede incluir disolventes absorbibles 20 farmacéuticamente aceptables para ayudar al paso a través de la piel. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos pueden estar en la forma de un vendaje que comprende un elemento de soporte, un depósito que contiene compuestos y portadores, una barrera de control de velocidad para suministrar los compuestos a la piel del sujeto a una velocidad controlada y predeterminada durante un período de tiempo prolongado, y adhesivos para asegurar el dispositivo a la piel o al ojo.
- 25 En la práctica de los métodos de tratamiento o uso proporcionados en el presente documento, se administran cantidades terapéuticamente eficaces de los compuestos que se describen en el presente documento en composiciones farmacéuticas a un sujeto que tiene una enfermedad o afección que ha de tratarse. En algunas 30 realizaciones, el sujeto es un mamífero tal como un ser humano. Una cantidad terapéuticamente eficaz puede variar ampliamente dependiendo de la gravedad de la enfermedad, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia de los compuestos utilizados y otros factores. Los compuestos pueden usarse individualmente o en combinación con uno o más agentes terapéuticos como componentes de mezclas.
- 35 Las composiciones farmacéuticas pueden formularse usando uno o más portadores fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y adyuvantes, que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que pueden usarse farmacéuticamente. La formulación puede modificarse dependiendo de la vía de administración elegida. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto que se describe en el presente documento pueden fabricarse, por ejemplo, mediante procesos de mezcla, disolución, granulación, preparación de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, atrapamiento o compresión.
- 40 40 Las composiciones farmacéuticas pueden incluir al menos un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable y compuestos que se describen en el presente documento como ácidos libres o formas de sal farmacéuticamente aceptables. Los métodos y composiciones farmacéuticas que se describen en el presente documento incluyen el uso de formas cristalinas (por ejemplo, "Polimorfo A") y metabolitos activos de estos compuestos que tienen el mismo tipo de actividad.
- 45 Los métodos para la preparación de composiciones que comprenden los compuestos que se describen en el presente documento incluyen formular los compuestos con uno o más excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables inertes para formar una composición sólida, semisólida o líquida. Las composiciones sólidas incluyen, por ejemplo, 50 polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, obleas y supositorios. Las composiciones líquidas incluyen, por ejemplo, soluciones en las que se disuelve un compuesto, emulsiones que comprenden un compuesto o una solución que contiene liposomas, micelas o nanopartículas que comprenden un compuesto tal como se ha divulgado en el presente documento. Las composiciones semisólidas incluyen, por ejemplo, geles, suspensiones y cremas. Las composiciones pueden estar en soluciones o suspensiones líquidas, en formas sólidas adecuadas para su disolución 55 o suspensión en un líquido antes de su uso o como emulsiones. Estas composiciones también pueden contener cantidades minoritarias de sustancias adyuvantes no tóxicas, tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes tamponantes de pH y otros aditivos farmacéuticamente aceptables.
- 60 Los ejemplos no limitantes de formas farmacéuticas adecuadas para su uso en la presente divulgación incluyen pienso, alimento, microgránulo, pastilla para chupar, líquido, elixir, aerosol, inhalador, pulverización, polvo, comprimido, píldora, cápsula, gel, geltab, nanosuspensión, nanopartícula, microgel, trociscos de suppositorio, suspensiones acuosas u oleosas, pomada, parche, loción, dentífrico, emulsión, cremas, gotas, polvos o gránulos dispersables, emulsión en cápsulas de gelatina duras o blandas, jarabes, productos fitocéuticos, productos nutracéuticos y cualquier combinación de los mismos.
- 65 Se prefiere el compuesto de la reivindicación 1 para su uso de acuerdo con la presente invención, en donde dicho

- compuesto se administra a dicho sujeto en una dosificación eficaz, por ejemplo, de 45 mg al día, tomado como 22,5 mg dos veces al día por la mañana aproximadamente 15-60 minutos antes de una comida, tal como al menos aproximadamente 15 minutos, al menos aproximadamente 30 minutos, al menos aproximadamente 45 minutos o al menos aproximadamente 60 minutos antes de una comida, y por la noche al menos 2 horas después de cualquier comida. No obstante, esta dosis de ejemplo puede variar dentro de amplios límites y ha de adaptarse a las condiciones individuales en cada caso individual. Para los usos anteriores, la dosificación apropiada variará dependiendo del modo de administración, la afección particular que ha de tratarse y el efecto deseado. En general, sin embargo, se consiguen resultados satisfactorios a tasas de dosificación de aproximadamente 1 a 100 mg/kg de peso corporal del animal, en particular mamíferos incluyendo seres humanos, en particular de 1 a 50 mg/kg. Las tasas de dosificación adecuadas para mamíferos más grandes, por ejemplo, seres humanos, puede ser del orden de aproximadamente 10 mg a 3 g/día, administradas convenientemente una vez o en dosis divididas, por ejemplo, de 2 a 4 veces al día, o en forma de liberación sostenida. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la DHODH de la divulgación puede administrarse en una dosis al día, dos dosis al día, tres dosis al día o cuatro dosis al día. En algunas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz es de aproximadamente 5 mg dos veces al día, aproximadamente 7,5 mg dos veces al día, aproximadamente 10 mg dos veces al día, aproximadamente 12,5 mg dos veces al día, aproximadamente 15 mg dos veces al día, aproximadamente 17,5 mg dos veces al día, aproximadamente 20 mg dos veces al día, aproximadamente 22,5 mg dos veces al día, aproximadamente 25 mg dos veces al día, aproximadamente 27,5 mg dos veces al día o aproximadamente 30 mg dos veces al día.
- El inhibidor de la DHODH de la reivindicación 1 puede administrarse tan pronto como sea práctico después de detectar o sospechar el inicio de una enfermedad o afección, y durante el tiempo necesario para el tratamiento de la enfermedad, tal como, por ejemplo, de aproximadamente 1 semana a aproximadamente 3 semanas. En algunas realizaciones, un compuesto divulgado en el presente documento se administra durante toda la vida de un sujeto. En algunas realizaciones, el período de tiempo que puede administrarse el inhibidor de la DHODH de la divulgación puede ser de aproximadamente 1 día, aproximadamente 2 días, aproximadamente 3 días, aproximadamente 4 días, aproximadamente 5 días, aproximadamente 6 días, aproximadamente 1 semana, aproximadamente 2 semanas, aproximadamente 3 semanas, aproximadamente 4 semanas, aproximadamente 1 mes, aproximadamente 5 semanas, aproximadamente 6 semanas, aproximadamente 7 semanas, aproximadamente 8 semanas, aproximadamente 2 meses, aproximadamente 9 semanas, aproximadamente 10 semanas, aproximadamente 11 semanas, aproximadamente 12 semanas, aproximadamente 3 meses, aproximadamente 13 semanas, aproximadamente 14 semanas, aproximadamente 15 semanas, aproximadamente 16 semanas, aproximadamente 4 meses, aproximadamente 17 semanas, aproximadamente 18 semanas, aproximadamente 19 semanas o aproximadamente 20 semanas. La duración del tratamiento puede variar para cada sujeto.
- En algunas realizaciones, el inhibidor de la DHODH se administra al sujeto dos veces al día durante al menos dos semanas.
- En algunas realizaciones, el inhibidor de la DHODH se administra al sujeto dos veces al día durante al menos aproximadamente dos semanas, y en donde la DHODH se administra al menos aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 60 minutos antes de una comida para cada administración.
- En algunas realizaciones, el inhibidor de la DHODH se administra al sujeto entre de aproximadamente 5 días a aproximadamente 14 días después de la infección con el coronavirus.
- En algunas realizaciones, el inhibidor de la DHODH se administra al sujeto en forma de un comprimido.
- En general, una dosis diaria de aproximadamente 10 mg a 100 mg, en particular de 10 a 50 mg, por individuo humano es apropiada en el caso de la administración oral. En el caso de otras formas de administración también, la dosis diaria se encuentra dentro de intervalos similares. Es deseable alcanzar un nivel en plasma del compuesto para su uso de entre 0,1 y 50 µM.
- En algunas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz del inhibidor de la DHODH es de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 50 mg.
- En algunas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz del inhibidor de la DHODH es de aproximadamente 45 mg.
- En algunas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz del inhibidor de la DHODH es de aproximadamente 22,5 mg del inhibidor de la DHODH dos veces al día.
- En el contexto de la presente invención, se encontró sorprendentemente que el compuesto vidofludimus para su uso de acuerdo con la presente invención muestra ventajas particulares tanto en la prevención de la infección vírica en particular con coronavirus, como en el tratamiento de fases posteriores de las enfermedades, probablemente porque los inhibidores de la DHODH se dirigen a un factor de célula hospedadora, en particular en forma de un tratamiento de combinación. En consecuencia, los compuestos que se describen en el presente documento pueden administrarse antes, durante o después de la aparición de una enfermedad o afección, y el momento de administrar la composición

que contiene un compuesto puede variar. Por ejemplo, los compuestos pueden usarse como profilácticos y pueden administrarse de forma continua a sujetos con propensión a afecciones o enfermedades para disminuir o reducir la probabilidad de aparición de la enfermedad o afección. Los compuestos y composiciones pueden administrarse a un sujeto durante o tan pronto como sea posible después del inicio de los síntomas. La administración inicial puede ser a través de cualquier vía práctica, tal como por cualquier vía que se describe en el presente documento usando cualquier formulación que se describe en el presente documento.

En el enfoque preventivo, el compuesto de la reivindicación 1 para su uso de acuerdo con la presente invención puede administrarse a un sujeto inmediatamente después de la detección de la infección.

En el enfoque preventivo, el compuesto de la reivindicación 1 para su uso de acuerdo con la presente invención puede administrarse a un sujeto "tarde" y sigue siendo eficaz, por ejemplo, cuando se administra entre 8 y 24 horas después de la infección, preferentemente entre 10 y 20 horas después de la infección, más preferentemente de 12 a 16 horas después de la infección. Esta pauta aún proporciona una carga vírica sorprendentemente baja.

Puesto que es el caso de una infección por coronavirus, puede ser difícil determinar el momento exacto de la infección, el compuesto para su uso de acuerdo con la presente invención puede administrarse a un sujeto "tarde" y sigue siendo eficaz, por ejemplo, cuando se administra entre 8 y 24 horas después de una prueba positiva para coronavirus o los primeros signos de síntomas.

En el enfoque de tratamiento, el compuesto de la reivindicación 1 para su uso de acuerdo con la presente invención puede administrarse a un sujeto inmediatamente después de la infección.

En el enfoque de tratamiento, el compuesto de la reivindicación 1 para su uso de acuerdo con la presente invención puede administrarse a un sujeto "tarde" en el ciclo de infección, y sigue siendo eficaz, en particular como una terapia de combinación (sinérgica), por ejemplo, cuando se administra entre 5 y 14 días después de la infección, preferentemente entre 5 y 11 días después de la infección, más preferentemente de 7 a 11 días después de la infección. Esta pauta proporciona un efecto de tratamiento sorprendentemente eficaz y, además, ayuda a controlar las reacciones inmunitarias excesivas, como las tormentas de citocinas.

El enfoque de tratamiento también es adecuado para tratar los síntomas de la "COVID de larga duración", incluso semanas después de la infección. Los síntomas de la "COVID de larga duración" más habitualmente notificados incluyen fatiga, disnea, tos, artralgia y dolor torácico. Otros síntomas notificados incluyen deterioro cognitivo, depresión, mialgia, cefalea, fiebre y palpitaciones. Se describen biomarcadores para los síntomas de la "COVID de larga duración", por ejemplo, en Doykov *et al.* *F1000Research* 2021;9:1349.

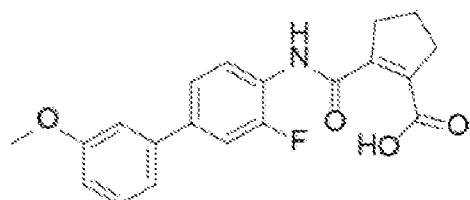
Una realización de acuerdo con la presente divulgación es la administración oral de IMU-838 para el tratamiento de los síntomas de la "COVID de larga duración". Una realización especial de acuerdo con la presente invención es la administración oral de "Polimorfo A" de IMU-838 para el tratamiento de los síntomas de la "COVID de larga duración".

La activación de la inmunidad innata se induce principalmente por interferones en células infectadas por virus, pero los virus como el SARS-CoV-2 son capaces de bloquear los interferones mediante antagonistas de interferón producidos por virus. En células infectadas y tratadas con DHODH, la inducción de genes que inducen una respuesta de inmunidad innata es independiente de los interferones, pero dependiente del factor de transcripción regulador de interferón (IRF1), potencialmente por la expresión de Ataxia Telangiectasia Mutada (ATM) inducida por la señal de estrés celular.

En otro aspecto del compuesto de la reivindicación 1 para su uso de acuerdo con la presente invención, la prevención y/o el tratamiento comprende además el control en dicho sujeto de al menos un biomarcador seleccionado del grupo de carga vírica media, aclaramiento virológico cualitativo de muestras nasofaríngeas o respiratorias usando la prueba de RT PCR, dímero D, LDH, proteína C reactiva (PCR), IL-17, IFN-γ, IL-1β, IL-6, TNFα, seroconversión y anticuerpos neutralizantes IgM e IgG. Este control generalmente se realiza en una muestra biológica tomada del sujeto mamífero, y comprende pruebas habitualmente conocidas, por ejemplo, basadas en anticuerpos, basadas en PCR y similares. Las pruebas se repiten a lo largo del tiempo y pueden compararse con muestras de control y/o muestras tomadas anteriormente del sujeto mamífero. Los resultados ayudan al médico especialista a mantener o modificar el curso de un tratamiento, por lo general basándose en la gravedad de los síntomas clínicos de la enfermedad vírica tratada.

En otro aspecto del compuesto de la reivindicación 1 para su uso de acuerdo con la presente invención, la prevención y/o el tratamiento de los síntomas de la "COVID de larga duración" comprende además el control en dicho sujeto con biomarcadores adecuados, por ejemplo, peroxirredoxina 3 (PRDX3), carbamoil fosfato sintasa (CPS1), gen 1 regulado en dirección 3' de N-Myc (NDRG1), 1 que contiene repetición de triple hélice de colágeno (CTHRC1), cistatina C (CYTC) o programulina (GRN).

En otro aspecto no reivindicado de la misma, la presente divulgación proporciona métodos para prevenir y/o tratar la infección vírica en un sujeto mamífero, tal como un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) (vidofludimus, IMU-838),

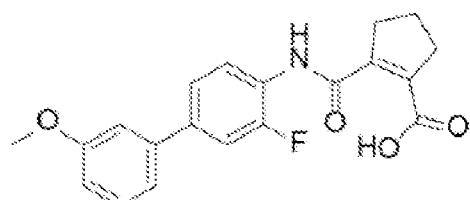


Fórmula (I)

una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato, un solvato de una sal, un hidrato o un polimorfo del mismo. Se 5 prefiere el vidofludimus de calcio o colina.

La presente invención proporciona métodos para prevenir y/o tratar la infección vírica provocada por coronavirus en 10 un sujeto mamífero, tal como un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I),

10



Fórmula (I)

como se define en la reivindicación 1.

15 El método comprende tratar y/o mejorar los síntomas asociados a la infección vírica en un sujeto mamífero, que comprende administrar al sujeto vidofludimus (IMU-838) en una cantidad farmacéuticamente eficaz, y mediante dicha administración, reducir los síntomas asociados a dicha infección vírica, tales como síntomas de SIDA, hepatitis, Ébola, polio, diarrea, sarampión, paperas, rabia, fiebre de Lassa, gripe vírica, enfermedad respiratoria, enfermedad respiratoria aguda, septicemia, síndrome de dificultad respiratoria aguda y reacciones inmunitarias adversas, en

20 particular, casos moderados a graves de dichas enfermedades, y en donde dicha enfermedad se selecciona preferentemente de enfermedades provocadas por el SARS-CoV-2, en particular, COVID-19, tales como enfermedad respiratoria aguda, septicemia, síndrome de dificultad respiratoria aguda y reacciones inmunitarias adversas, tales como una tormenta de citocinas.

25 Se prefiere el método de acuerdo con la presente divulgación, en donde dicha infección vírica está provocada por un virus de ARN. Los virus de ARN pueden ser monocatenarios o bicatenarios, y preferentemente incluyen virus que provocan enfermedades en mamíferos, tales como el ser humano. Son ejemplos preferibles VIH, VHC, Ébola, rotavirus, virus Zika, virus de la polio, rinovirus, virus de la hepatitis A, virus del sarampión, virus de las paperas, VRS, rabia, virus de Lassa, hantavirus o gripe. De acuerdo con la invención, son ejemplos de un virus de ARN monocatenario HCoV-229E, HCoV-NL63 o betacoronavirus, tales como HCoV-OC43, SARS-CoV-1, HCoV-HKU1, MERS-CoV o SARS-CoV-2, que se prefiere en particular.

30 Una realización especial es el método de acuerdo con la presente divulgación, en donde dicha infección vírica está provocada por un virus de ARN. Los virus de ARN pueden ser monocatenarios o bicatenarios, y preferentemente incluyen virus que provocan enfermedades en mamíferos, tales como el ser humano. Son ejemplos de acuerdo con la invención virus de ARN monocatenarios, tales como HCoV-229E, HCoV-NL63 o betacoronavirus, tales como HCoV-OC43, SARS-CoV-1, HCoV-HKU1, MERS-CoV o SARS-CoV-2, que se prefiere en particular.

35 Una realización especial particular es el método de acuerdo con la presente invención, en donde dicha infección vírica está provocada por betacoronavirus, tales como HCoV-OC43, SARS-CoV-1, HCoV-HKU1, MERS-CoV o SARS-CoV-2.

40 Una realización incluso más especial es el método de acuerdo con la presente invención, en donde dicha infección vírica está provocada por el SARS-CoV-2 o una forma mutada del SARS-CoV-2.

45 Una realización mucho más especial es el método de acuerdo con la presente invención, en donde dicha infección vírica está provocada por el SARS-CoV-2.

Terapia de combinación o alternancia

Los compuestos o sus sales farmacéuticamente aceptables como se describen en el presente documento pueden administrarse como complemento al tratamiento convencional actual para los pacientes con COVID, o en combinación o alternancia con cualquier otro compuesto o terapia que el proveedor de atención sanitaria considere beneficioso para el paciente. La terapia de combinación y/o alternancia puede ser terapéutica, complementaria o paliativa.

Se ha observado que los pacientes con COVID pueden pasar a través de diversas fases de la enfermedad, y que el tratamiento de referencia puede diferir basándose en la fase de la enfermedad que presenta el paciente o a la que avanza. COVID es digna de mención por el desarrollo de "comunicación cruzada" entre el sistema inmunitario y el sistema de coagulación. A medida que la enfermedad avanza, el paciente puede montar una sobreeracción por parte del sistema inmunitario, lo que puede conducir a una serie de implicaciones graves, incluyendo una tormenta de citocinas. A través de la comunicación cruzada entre el sistema inmunitario y el sistema de coagulación, el paciente puede comenzar a coagular en diversas áreas del cuerpo, incluyendo el sistema respiratorio, el cerebro, el corazón y otros órganos. Se han observado múltiples coágulos en todo el cuerpo en pacientes con COVID, que requieren terapia anticoagulante. Se considera que estos coágulos pueden provocar daños a largo plazo, o incluso permanentes, si no se tratan y se alivia la enfermedad.

Más específicamente, se ha descrito que COVID-19 progresó a través de cuatro fases generales de la enfermedad: fase 1 (infección temprana), fase 2 (fase pulmonar), fase 3 (fase de hiperinflamación/tormenta de citocinas) y fase 4 (secuelas a largo plazo, que persisten después del período de convalecencia típico).

La fase 1 se caracteriza por síntomas inespecíficos y, con frecuencia, leves. Se está produciendo la replicación vírica, y es apropiado comenzar el tratamiento inmediato con los compuestos que se describen en el presente documento y quizás en combinación o alternancia con otra terapia antivírica. También puede administrarse interferón-β para aumentar la respuesta inmunitaria innata al virus. En una realización, por lo tanto, un compuesto de Fórmula (I) de la reivindicación 1 se usa en una cantidad eficaz en combinación o alternancia con interferón-β y/o un fármaco antivírico adicional. En ocasiones también se administran suplementos de cinc y/o vitamina C en esta fase o a medida que avanza la enfermedad.

La fase 2 de COVID-19 es la fase pulmonar en la que los pacientes pueden experimentar insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda. De hecho, la insuficiencia orgánica primaria de COVID-19 es la insuficiencia respiratoria hipoxémica. Se ha demostrado que la inmunosupresión moderada a través de un esteroide, por ejemplo, dexametasona, puede ser beneficiosa para pacientes con insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda y/o pacientes con ventilación mecánica. En una realización, un compuesto de Fórmula (I) de la reivindicación 1 se usa en una cantidad eficaz en combinación con un corticoesteroide que puede ser un glucocorticoide. Son ejemplos no limitantes budesonida, betametasona, prednisona, prednisolona, triamcinolona, metilprednisolona, hidrocortisona, acetato de fludrocortisona, acetato de desoxicorticosterona, aldosterona, beclometasona o dexametasona.

La fase 3, la fase final de la enfermedad, se caracteriza por una coagulación intravascular diseminada (CID) progresiva, una afección en la que se desarrollan pequeños coágulos de sangre en todo el torrente sanguíneo. Esta fase también puede incluir el fallo multiorgánico (por ejemplo, choque vasodilatador, miocarditis). También se ha observado que muchos pacientes responden a esta fase grave de infección por COVID-19 con una "tormenta de citocinas". Parece que existe una relación sinérgica bidireccional entre la CID y la tormenta de citocinas. Para combatir la CID, a los pacientes con frecuencia se les administra un agente anticoagulante, que puede ser, por ejemplo, un inhibidor indirecto de trombina o un anticoagulante oral directo ("ACOD"). Son ejemplos no limitantes heparina de bajo peso molecular, warfarina, bivalirudina, rivaroxabán, dabigatrá, apixabán o edoxabán. En una realización, un compuesto de Fórmula (I) de la reivindicación 1 se administra en combinación o en alternancia con una terapia anticoagulante. En algunos casos graves de coagulación en pacientes con COVID, puede administrarse TPA (activador de plasminógeno tisular).

Se ha observado que niveles altos de la citocina interleucina-6 (IL-6) son un precursor de la insuficiencia respiratoria y la muerte en pacientes con COVID-19. Para tratar esta oleada de una respuesta inmunitaria, que puede constituir una tormenta de citocinas, puede administrarse a los pacientes un anticuerpo monoclonal dirigido a IL-6, inhibidor farmacéutico o degradador de proteínas tal como un compuesto biespecífico que se une a IL-6 y también a una proteína que media la degradación. Los ejemplos de anticuerpos incluyen tocilizumab, sarilumab, siltuximab, ollokizumab y clazakizumab. En una realización, un compuesto de Fórmula (I) de la reivindicación 1 se administra en combinación o en alternancia con tocilizumab o sarilumab. Otros ejemplos no limitantes de fármacos inmunosupresores utilizados para tratar la reacción exagerada del sistema inmunitario son los inhibidores de la Janus cinasa (tofacitinib, baricitinib, filgotinib); inhibidores de calcineurina (ciclosporina), tacrolimus, inhibidores de mTOR (sirolimus, everolimus) e inhibidores de IMDH (azatioprina). Anticuerpos y agentes biológicos adicionales incluyen abatacept, adalimumab, anakinra, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, ixekizumab, natalizumab, rituximab, secukinumab, tocilizumab, ustekinumab, vedolizumab, basiliximab y daclizumab.

IL-1 bloquea la producción de IL-6 y otras citocinas proinflamatorias. Los pacientes con COVID también se tratan a veces con terapia anti-IL-1 para reducir una respuesta hiperinflamatoria, por ejemplo, una administración intravenosa de anakinra. La terapia anti-IL-1 generalmente puede ser, por ejemplo, un anticuerpo monoclonal dirigido, inhibidor farmacéutico o degradador de proteínas tal como un compuesto biespecífico que se une a IL-1 y también a una

proteína que media la degradación.

Los pacientes con COVID desarrollan con frecuencia neumonía vírica, lo que puede conducir a neumonía bacteriana. Los pacientes con COVID-19 grave también pueden verse afectados por septicemia o "choque séptico". El tratamiento

5 para la neumonía bacteriana derivada de COVID o para la septicemia incluye la administración de antibióticos, por ejemplo, un antibiótico macrólido, incluyendo azitromicina, claritromicina, eritromicina o roxitromicina. Los antibióticos adicionales incluyen amoxicilina, doxiciclina, cefalexina, ciprofloxacino, clindamicina, metronidazol, sulfametoxazol, trimetoprim, amoxicilina, clavulanato o levofloxacino. En una realización, por lo tanto, un compuesto de Fórmula (I) de la reivindicación 1 se administra en combinación o en alternancia con un antibiótico, por ejemplo, azitromicina. Algunos 10 de estos antibióticos tales como azitromicina tienen propiedades antiinflamatorias independientes. Dichos fármacos pueden usarse como agentes antiinflamatorios para pacientes con COVID o tener un efecto de tratamiento sobre infecciones bacterianas secundarias.

15 Un desafío singular en el tratamiento de pacientes infectados con COVID-19 es la necesidad relativamente a largo plazo de sedación si los pacientes requieren ventilación mecánica que podría durar hasta o más de 5, 10 o incluso 14 días. Para el dolor persistente durante este tratamiento, pueden añadirse analgésicos secuencialmente y para la ansiedad persistente, pueden añadirse sedantes secuencialmente. Los ejemplos no limitantes de analgésicos incluyen paracetamol, ketamina y opioides a demanda (hidromorfona, fentanilo y morfina). Los ejemplos no limitantes de sedantes incluyen melatonina, antipsicóticos atípicos con propiedades sedantes predominantes (olanzapina, quetiapina), propofol o dexmedetomidina, haloperidol y fenobarbital. En una realización, un compuesto de Fórmula (I) de la reivindicación 1 se administra en combinación o en alternancia con un analgésico, tal como paracetamol, ketamina, hidromorfona, fentanilo o morfina. En una realización, un compuesto de Fórmula (I) de la reivindicación 1 se administra en combinación o en alternancia con un sedante, tal como melatonina, olanzapina, quetiapina, propofol, dexmedetomidina, haloperidol o fenobarbital.

25 25 En una realización, un compuesto de la presente invención se usa en una cantidad eficaz junto con un inhibidor de proteasa tal como PF-07304814, PF-00835231, PF-07321332, lopinavir o ritonavir.

30 En una realización, también puede administrarse un compuesto de la presente invención en una cantidad eficaz en combinación con un modulador de replicación de ARN tal como N4-hidroxicitidina o un profármaco de la misma. En una realización especial, el modulador de replicación de ARN es un profármaco de N4-hidroxicitidina como se describe en el documento WO 2019/113462. En una realización especial más, el modulador de replicación de ARN es molnupiravir.

35 35 Los fármacos adicionales que pueden usarse en el tratamiento de un paciente con COVID incluyen, pero sin limitación, aspirina, colchicina, fumarato de dimetilo, acalabrutinib, favipiravir, fingolimod, metilprednisolona, bevacizumab, tocilizumab, umifenovir, losartán y la combinación de anticuerpos monoclonales de REGN3048 y REGN3051 o ribavirina. Cualquiera de estos fármacos o vacunas puede usarse en combinación o alternancia con un compuesto activo proporcionado en el presente documento para tratar una infección vírica susceptible de ello.

40 40 En una realización, un compuesto de la presente invención se usa en una cantidad eficaz junto con terapia de vacuna contra coronavirus, incluyendo, pero sin limitación, mRNA-1273 (Moderna), AZD-1222 (AstraZeneca y Universidad de Oxford), BNT162b2 (BioNTech), CoronaVac (Sinovac), NVX-CoV 2372 (Novavax), SCB-2019 (Sanofi y GSK), ZyCoV-D (Zydus Cadila) y CoVaxin (Bharat Biotech). En otra realización, un compuesto de la presente invención se usa en una cantidad eficaz junto con la terapia pasiva con anticuerpos o la terapia con plasma de convaleciente.

45 El SARS-CoV-2 está mutando constantemente, lo que puede aumentar la virulencia y las tasas de transmisión. Las variantes resistentes a fármacos de los virus pueden surgir después de un tratamiento prolongado con un agente antivírico. La resistencia a fármacos puede aparecer por mutación de un gen que codifica una enzima utilizada en la replicación vírica. La eficacia de un fármaco contra una infección por virus de ARN en determinados casos puede prolongarse, aumentarse o restablecerse administrando el compuesto en combinación o alternancia con otro y quizás incluso con otros dos o tres, compuestos antivíricos que inducen una mutación diferente o actúan a través de una vía diferente, de la del fármaco principal. Una variante de un virus conocido puede hacer referencia a un virus que porta una o más mutaciones de nucleótidos en el genoma vírico en comparación con el virus conocido, por ejemplo, al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 60, 100, 200, 300 o incluso más mutaciones de nucleótidos. Las mutaciones pueden hacer referencia a la supresión, inserción, o sustitución de nucleótidos. En algunos casos, una variante puede tener como máximo el 50 %, 40 %, 30 %, 20 %, 10 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 % o 1 % del genoma vírico diferente del genoma de un virus conocido.

50 60 Como alternativa, la farmacocinética, biodistribución, semivida u otro parámetro del fármaco puede verse alterado por dicha terapia de combinación (lo que puede incluir terapia de alternancia si se considera concertada).

65 Los ejemplos de otros agentes terapéuticos que pueden combinarse con un compuesto de Fórmula (I) de la reivindicación 1, o bien administrados por separado o bien en la misma composición farmacéutica, incluyen, pero sin limitación:

- (1) Inhibidor de proteasa;
- (2) inhibidor de polimerasa;
- (3) Inhibidor de polimerasa alostérico;
- 5 (4) Interferón alfa-2a, que puede estar pegilado o modificado de otra forma, y/o ribavirina;
- (5) Inhibidor no basado en sustrato;
- (6) Inhibidor de helicasa;
- (7) Inhibidor de primasa-helicasa;
- (8) Oligodeoxinucleótido antisentido (S-ODN);
- 10 (9) Aptámero;
- (10) Ribozima resistente a nucleasa;
- (11) ARNi, incluyendo microARN y ARNip;
- (12) Anticuerpo, anticuerpo parcial o anticuerpo de dominio contra el virus;
- (13) Antígeno o antígeno parcial vírico que induce una respuesta de anticuerpo frente al hospedador;
- 15 (14) Proteína 3 que contiene dominios NOD, LRR y pirina (NLRP3); o
- (15) otros inhibidores de la DHODH (por ejemplo, brequinar, teriflunomida, la leflunomida, PTC299, MEDS433, AG-636, ASLAN003, JNJ-74856665, RP7214, PP-001 y BAY2402234).

En otro método preferido del método de acuerdo con la presente invención, dicha prevención y/o tratamiento es en combinación con otros inhibidores de la DHODH (por ejemplo, como se describe en el presente documento) y/o terapia antivírica convencional (TAC), por ejemplo, seleccionada de al menos uno de los inhibidores de la neuramidinasa (por ejemplo, oseltamivir, zanamivir), favipiravir, remdesivir, ribavirina (tribavirina), interferón alfa-2b/ribavirina sistémica, interferón alfa 2a o 2b, incluyendo cualesquier versiones pegiladas, cloroquina o hidroxicloroquina (administradas en combinación con azitromicina), dolutegravir + rilpivirina (JULUCA[®]), dolutegravir + lamivudina (DOVATO[®]), ritonavir + lopinavir (KALETRA[®]), bictegravir + tenofovir alafenamida + emtricitabina (BIKTARVY[®]), dolutegravir + abacavir + lamivudina (TRIUMEQ[®]), elvitegravir + cobicistat + emtricitabina + tenofovir alafenamida (GENVOYA[®]), y elvitegravir + cobicistat + emtricitabina + tenofovir disoproxil fumarato + emtricitabina (STRIBILD[®]). Se prefieren las combinaciones con remdesivir, cloroquina o hidroxicloroquina.

30 En lo más preferido del método de acuerdo con la presente invención, las combinaciones son: el inhibidor de la DHODH de la reivindicación 1 con al menos remdesivir, cloroquina o hidroxicloroquina, más preferentemente IMU-838 + remdesivir, cloroquina o hidroxicloroquina.

35 Una realización con respecto al método de prevención y/o tratamiento es en combinación con terapia antivírica convencional (TAC), que comprende al menos remdesivir.

En una realización especial, la combinación es el "Polimorfo A" de IMU-838 con remdesivir.

Se prefiere el método con la combinación con otros inhibidores de la DHODH (por ejemplo, como se describe en el presente documento) y/o terapia antivírica convencional (TAC), para su uso de acuerdo con la presente invención, en donde dicha infección vírica está provocada por un virus de ARN. Los virus de ARN pueden ser monocatenarios o bicatenarios, y preferentemente incluyen virus que provocan enfermedades en mamíferos, tales como el ser humano. Son ejemplos no reivindicados el VIH, VHC, Ébola, rotavirus, virus Zika, virus de la polio, rinovirus, virus de la hepatitis A, virus del sarampión, virus de las paperas, VRS, rabia, virus de Lassa, hantavirus o gripe. De acuerdo con la invención, son ejemplos de un virus de ARN monocatenario HCoV-229E, HCoV-NL63 o betacoronavirus, tales como HCoV-OC43, SARS-CoV-1, HCoV-HKU1, MERS-CoV o SARS-CoV-2, que se prefiere en particular. Una combinación más preferida para su uso de acuerdo con la presente invención es el inhibidor de la DHODH de la reivindicación 1 con al menos remdesivir, cloroquina o hidroxicloroquina, más preferentemente IMU-838 + al menos remdesivir, cloroquina o hidroxicloroquina para la infección por betacoronavirus, en particular el SARS-CoV-2.

50 En otro aspecto de la presente invención, en el método preferido que usa la combinación con terapia antivírica convencional (TAC), la relación de una cantidad eficaz del inhibidor de la DHODH de la reivindicación 1 con respecto a una cantidad eficaz de terapia antivírica convencional (TAC), también denominados en el presente documento inhibidores de la DHODH/TAC, es de 0,1 a 10, más preferentemente de 0,2 a 10, más preferentemente de 0,2 a 1 o de 1 a 10. Una relación más preferida para la combinación de IMU-838 + al menos remdesivir es de 10 o 0,2.

55 En el método, el compuesto para su uso puede proporcionarse y/o administrarse en forma de una composición farmacéutica adecuada como se ha analizado anteriormente. Los compuestos pueden administrarse solos o en combinación con otros compuestos activos, por ejemplo, con medicamentos ya conocidos para el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente, por lo que en el último caso se observa un efecto aditivo, amplificador o preferentemente sinético favorable. Las cantidades y dosis adecuadas que han de administrarse a mamíferos, en particular, seres humanos, son como anteriormente, y pueden variar de 5 a 500 mg, en particular de 10 mg a 100 mg.

60 Se prefiere un método según la presente invención, en donde dicho método de prevención y/o tratamiento es en combinación con otros inhibidores de la DHODH y/o terapia antivírica convencional (TAC), por ejemplo, seleccionada de al menos uno de los inhibidores de la neuramidinasa (por ejemplo, oseltamivir, zanamivir), favipiravir, remdesivir, ribavirina (tribavirina), interferón alfa-2b/ribavirina sistémica, interferón alfa 2a o 2b, incluyendo cualesquier versiones

pegiladas, cloroquina o hidroxicloroquina (administradas en combinación con azitromicina), dolutegravir + rilpivirina (JULUCA®), dolutegravir + lamivudina (DOVATO®), ritonavir + lopinavir (KALETRA®), bictegravir + tenofovir alafenamida + emtricitabina (BIKTARVY®), dolutegravir + abacavir + lamivudina (TRIUMEQ®), elvitegravir + cobicistat + emtricitabina + tenofovir alafenamida (GENVOYA®), y elvitegravir + cobicistat + emtricitabina + tenofovir disoproxil fumarato + emtricitabina (STRIBILD®). Se prefieren las combinaciones con remdesivir, cloroquina o hidroxicloroquina.

- 5 En una realización preferida del método de acuerdo con la presente invención, el compuesto de la reivindicación 1 se administra a dicho sujeto en una dosificación eficaz, por ejemplo, de 45 mg al día, tomada como 22,5 mg dos veces al día por la mañana 15-60 min antes de una comida, y por la noche al menos 2 horas después de cualquier comida.
- 10 10 Es deseable alcanzar un nivel en plasma del compuesto para su uso de entre 0,1 y 50 µM.

En el contexto del método de la presente invención, se encontró sorprendentemente que el compuesto vidofludimus muestra ventajas particulares tanto en la prevención de la infección vírica como en el tratamiento de fases posteriores de las enfermedades, en particular en forma de un tratamiento de combinación.

- 15 15 En el enfoque preventivo del método de acuerdo con la presente invención, el compuesto puede administrarse a un sujeto inmediatamente después de la detección de la infección.

- 20 20 En el enfoque preventivo del método de acuerdo con la presente invención, el compuesto puede administrarse a un sujeto "tarde" y sigue siendo eficaz, por ejemplo, cuando se administra entre 8 y 24 horas después de la infección, preferentemente entre 10 y 20 horas después de la infección, más preferentemente de 12 a 16 horas después de la infección. Esta pauta aún proporciona una carga vírica sorprendentemente baja.

- 25 25 En el enfoque de tratamiento del método de acuerdo con la presente invención, el compuesto puede administrarse a un sujeto inmediatamente después de la infección.

- 30 30 En el enfoque de tratamiento del método de acuerdo con la presente invención, el compuesto puede administrarse a un sujeto "tarde" en el ciclo de infección, y sigue siendo eficaz, en particular como una terapia de combinación (sinérgica), por ejemplo, cuando se administra entre 5 y 14 días después de la infección, preferentemente entre 5 y 11 días después de la infección, más preferentemente de 7 a 11 días después de la infección. Esta pauta proporciona un efecto de tratamiento sorprendentemente eficaz y, además, ayuda a controlar las reacciones inmunitarias excesivas, como las tormentas de citocinas.

- 35 35 En el enfoque preventivo, el compuesto también puede administrarse de forma profiláctica para prevenir una infección con coronavirus o reducir la reproducción de coronavirus.

En una realización adicional del método de acuerdo con la presente invención, el compuesto se administra a un sujeto durante 14 días o más.

- 40 40 En una realización preferida del método de acuerdo con la presente invención, el compuesto se administra a un sujeto durante 14 días.

La presente invención se describirá ahora adicionalmente en los siguientes ejemplos con referencia a las Figuras adjuntas, no obstante, sin limitarse a las mismas.

45 Ejemplos

Antecedentes

- 50 50 IMU-838 es un fármaco en investigación de molécula pequeña (vidofludimus de calcio) en desarrollo como una formulación de comprimido oral para el tratamiento de la esclerosis múltiple remitente-recurrente (EMRR), la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y otras enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias crónicas.

- 55 55 También se realizaron ensayos clínicos iniciales usando una formulación de ácido libre del resto activo de IMU-838 (vidofludimus) como material amorfó. En total, estos datos de ensayo clínico abarcan más de 250 pacientes tratados con el resto activo, ayudando a generar una base de datos de seguridad para fomentar un mayor desarrollo de IMU-838. Se generaron resultados que respaldan la tolerabilidad de la dosificación diaria repetida de hasta 50 mg de IMU-838.

- 60 60 Dada la independencia del efecto antivírico con respecto a las proteínas específicas de virus y su estructura, la inhibición de la DHODH parece ampliamente aplicable a varios virus. Dichos efectos antivíricos de amplio espectro se han observado en diversas células infectadas por virus, tales como infecciones por el virus de la gripe, infecciones por citomegalovirus e incluso virus que provocan fiebre hemorrágica, tales como el virus de Lassa. Por lo tanto, los resultados analizados en los presentes ejemplos usando los compuestos que tienen propiedades farmacéuticas mejoradas pueden extrapolarse fácilmente a virus de ARN, tales como infecciones por SARS-CoV-2.

Experimentos preliminares (por ejemplo, el documento WO2012/128050 o Kim *et al.* en *Viruses* 2020; 12:821) han demostrado que IMU-838 tiene actividad antivírica de amplio espectro a concentraciones conseguidas en la sangre de pacientes tratados (niveles de plasma de 10 a 30 μ M). La actividad antivírica de IMU-838 contra el VIH y el virus de la hepatitis C (VHC) se sometió a ensayo en experimentos de cultivo celular. Se demostró que IMU-838 inhibía la replicación vírica. En otra serie de experimentos, se infectaron *in vitro* células mononucleares de sangre periférica humana (PBMC), seronegativas para el VIH y el virus de la hepatitis B, con VIH-191US005 (trópico para CCR5, Subtipo B). Se evaluaron a diferentes concentraciones de IMU-838 la actividad de transcriptasa inversa y la aparición del antígeno p24 de VIH específico. La mediana de dosis eficaz (DE_{50}) fue de aproximadamente 2 μ M. IMU-838 también se evaluó en una estirpe celular de hepatoma humano Huh7 que alberga un replicón subgenómico de VHC de genotipo 1b con un indicador de luciferasa estable (Luc) y tres mutaciones adaptativas de cultivo celular. Los niveles de replicón de VHC se evaluaron con la actividad Luc derivada de replicón como lectura a diferentes concentraciones de IMU-838. La mediana de DE_{50} fue de 4,6 μ M.

Por último, en modelos celulares A549 y Vero de infecciones por Arenavirus de mamíferos, el virus de ARN que provoca enfermedades de fiebre hemorrágica humana como la fiebre de Lassa, IMU-838 demostró actividad con una CI_{50} (la concentración de fármaco que inhibe el 50 % de la actividad de la diana) de 2,8 μ M. Además, se demostró que, en este caso, los efectos mediados por la inhibición de la DHODH contra este tipo de virus son independientes de la señalización de IFN.

20 Tabla 1: IMU-838 es ampliamente activo contra diversos virus de ARN y ADN

	CI_{50} de IMU-838	Sistema de prueba
hDHODH	0,12 μ M	<i>In vitro</i> , proteína, ser humano
mDHODH	10,0 μ M	<i>In vitro</i> , proteína, ratón
Citotoxicidad en fibroblastos	>30 μ M	Celular
Citotoxicidad en células HepG2	>50 μ M	Celular
VIH	2,2 μ M	RT (transcriptasa inversa)
	2,0 μ M	p24
VHC	4,6 μ M	Replicón, luciferasa
Arenavirus de la fiebre de Lassa	2,8 μ M	Reducción de placa, expresión de proteína de virus

La activación secundaria de la respuesta inmunitaria innata también se ha descrito como un mecanismo posterior relevante. Por lo tanto, la inhibición de la DHODH mejora y bloquea la capacidad de los virus para "secuestrar" los mecanismos de producción de ARN de la célula hospedadora humana como un medio para la replicación del virus. 25 Este es un mecanismo de célula hospedadora con la ventaja de una amplia actividad vírica, no influenciada por resistencias o mutaciones del virus y puede combinarse con otros fármacos antivíricos dirigidos al propio virus.

Preparación de compuestos de prueba

30 Existen diversas posibilidades para producir los compuestos de Fórmula (I), tal como el método descrito en el documento JP-A-50-121428, el documento WO 2012/001148 (ejemplo 4) o Kralik *et al.* SAR, species specificity, and cellular activity of cyclopentene dicarboxylic acid amides as DHODH inhibitors, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, Volumen 15, Número 21, 1 de noviembre de 2005, Páginas 4854-4857.

35 En particular, se usaron los siguientes métodos de síntesis.

Método 1: En una primera etapa, los ácidos cicloalqueno-1,2-dicarboxicos pueden obtenerse a partir de los correspondientes ácidos α,α' -dibromoalcanodicarboxílicos como se describe por R.N. McDonald y R. R. Reitz, *J. Org. Chem.* 37, (1972) 2418-2422. El ácido ciclopenteno-1,2-dicarboxílico también puede obtenerse en grandes cantidades a partir de ácido pimélico [D.C. Owsley y J.J. Bloomfield, *Org. Prep. Proc. Int.* 3, (1971) 61-70; R. Willstätter, *J. Chem. Soc.* (1926), 655-663]. Los ácidos dicarboxílicos sustituidos en o sobre el sistema de anillo pueden sintetizarse en general a través de la síntesis de cianhidrina [Shwu-Jiüan Lee *et al.*, *Bull. Inst. Chem. Academia Sínica* Número 40, (1993), 1-10 o B. R. Baker *et al.*, *J. Org. Chem.* 13, 1948, 123-133; y B. R. Baker *et al.*, *J. Org. Chem.* 12, 1947, 328-332; L. A. Paquette *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 97, (1975), 6124-6134]. Después, los ácidos dicarboxílicos pueden convertirse en los correspondientes anhídridos de ácido haciéndolos reaccionar con anhídrido de ácido acético [P. Singh y S.M. Weinreb, *Tetrahedron* 32, (1976), 2379-2380].

También se describen otros métodos para preparar diferentes anhídridos de ácido en V. A. Montero *et al.*, *J. Org. Chem.* 54, (1989), 3664-3667; P. ten Haken, *J. Heterocycl. Chem.* 7, (1970), 1211-1213; K. Alder, H. Holzrichter, *J. Lieb. Annalen d. Chem.* 524, (1936), 145-180; K. Alder, E. Windemuth, *J. Lieb. Annalen d. Chem.* 543, (1940), 56-78; y W. Flaig, *J. Lieb. Annalen d. Chem.* 568, (1950), 1-33.

55 Después, estos anhídridos pueden hacerse reaccionar con las aminas correspondientes a las amidas deseadas de Fórmula (I). Esta reacción puede realizarse mediante el uso de las condiciones de reacción como se describen en J.V. de Julián Ortiz *et al.*, *J. Med. Chem.* 42, (1999), 3308 (vía A designada en el Ejemplo 1) o mediante el uso de 4-dimetilamino piridina (vía B designada en el Ejemplo 1).

Método 2: Las amidas de Fórmula (I) también pueden sintetizarse haciendo reaccionar una amina de Fórmula (IV) con un ácido arilborónico de fórmula general (V) [M. P. Winters, *Tetrahedron Lett.*, 39, (1998), 2933-2936]. La biarilanilina puede sintetizarse en general a través del acoplamiento de paladio [G. W. Kabalka *et al.*, *Chem. Commun.*, (2001), 775; A. Deméter, *Tetrahedron Lett.* 38, (1997), 5219-5222; V. Snieckus, *Chem. Commun.* 22, (1999), 2259 - 2260].

Método 3: Las amidas de Fórmula (I) también pueden sintetizarse haciendo reaccionar un derivado de halógeno de fórmula (VI) con un ácido arilborónico de fórmula general (VII) [N. E. Leadbeater, S. M. Resouly, *Tetrahedron*, 55, 1999, 11889-11894].

Preparación de las sales de calcio: La síntesis de las sales de calcio de los compuestos de Fórmula (I) se describe en detalle en el documento WO 2012/001148, que se incorpora en el presente documento por referencia.

El documento WO 2019/175396 describe una nueva sal de calcio cristalina de color blanco (Fórmula (II), designada como "Polimorfo A"), que se incorpora en el presente documento por referencia. Los dos polimorfos de calcio se pueden distinguir a través de su patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD):

- (a) el polimorfo de calcio de color amarillo como se muestra en la Fig. 5 del documento WO 2012/001148;
- (b) el polimorfo de calcio de color blanco de acuerdo con la Fórmula (II), designado como "Polimorfo A", como se muestra en la Fig. 1 del documento WO 2019/175396.

Ensayos y pruebas

Ensayo de proliferación de linfocitos T humanos

Se obtuvieron células mononucleares de sangre periférica humana (PBMC) de voluntarios sanos y se transfirieron a medio de cultivo celular RPMI1640 que contenía suero de ternero fetal dializado al 10 %. Se pipetearon 80.000 células por pocillo en una placa de 96 pocillos y se añadió fitohemaglutinina (PHA) en solución salina tamponada con fosfato hasta una concentración final de 20 µg/ml para estimular la proliferación de linfocitos T. Se añadió vidofludimus en dimetilsulfóxido (DMSO, concentración final: 0,1 % en volumen) a concentraciones finales que varían de 20 nM a 50 µM. Después de la incubación durante 48 horas, se cuantificó la proliferación celular usando el "ELISA de proliferación celular BrdU" (Roche) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se calculó la inhibición semimáxima (Cl_{50}) usando un ajuste de curva sigmoidal de 4 parámetros. El vidofludimus inhibió la proliferación de linfocitos T con una Cl_{50} de 4,1 µM.

Determinación de la biodisponibilidad

Se compararon las biodisponibilidades orales de la sal de calcio y el ácido libre de vidofludimus en ratas Wistar macho. El ácido libre o la sal de calcio se introdujo en cápsulas de gelatina y los animales recibieron una única administración a un nivel de dosis de aproximadamente 10 mg de equivalentes de ácido libre por kilogramo de peso corporal.

Se trajeron cuatro ratas Wistar macho (intervalo de peso corporal: 250-275 g) por grupo con ácido libre de vidofludimus o su sal de calcio. Las cápsulas se administraron en el esófago de los animales usando un dispositivo de aplicación. Se tomaron muestras de sangre venosa de los animales con anestesia con isoflurano en los siguientes puntos temporales después de la administración: 30 min; 1 h; 2 h; 4 h; 6 h; 8 h; 24 h; 28 h; 32 h y 48 h. La coagulación se inhibió usando heparina de Na y el plasma se generó por centrifugación de las muestras de sangre. Las muestras de plasma se analizaron para determinar el vidofludimus mediante CL-EM/EM y los parámetros farmacocinéticos se calcularon de acuerdo con el método trapezoidal lineal logarítmico mixto.

Para examinar la sal de potasio, se trajeron seis ratas Lewis hembra (peso corporal aprox. 200 g) con ácido libre de vidofludimus o su sal de potasio a un nivel de dosis de 30 mg/kg (equivalentes de ácido libre). Los compuestos se formularon en metilcelulosa al 0,5 % en solución salina tamponada con fosfato y los animales se trajeron por sonda oral. Se tomaron muestras de sangre venosa de los animales con anestesia con isoflurano en los siguientes puntos temporales después de la administración: 30 min; 1 h; 2 h; 4 h; 8 h; 26 h; 33h; 48 h y 72 h. La coagulación se inhibió usando heparina de Na y el plasma se generó por centrifugación de las muestras de sangre. Las muestras de plasma se analizaron para determinar el vidofludimus mediante CL-EM/EM y los parámetros farmacocinéticos (ABC) se calcularon de acuerdo con el método de la regla trapezoidal lineal.

Las biodisponibilidades orales de las sales se evaluaron comparando las áreas bajo las curvas de concentración en plasma-tiempo (ABC) y las concentraciones plasmáticas máximas alcanzadas (valores de $C_{máx}$) de vidofludimus después de la administración de la sal con las observadas después de la administración del ácido libre. Estas relaciones se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2: Comparación de parámetros FC después de la aplicación oral de vidofludimus a ratas

Compuesto	ABC_{inf}/ABC_{inf} , ácido libre	$C_{máx}/C_{máx}$, ácido libre
Ácido libre de vidofludimus	1	1

Sal de potasio	0,96	1,09
Sal de calcio	1,72	1,67

Prueba *in vitro* de IMU-838 para actividad antivírica contra SARS-CoV-2

Se probó IMU-838 para determinar la actividad antivírica *in vitro* contra el SARS-CoV-2 usando células Vero 76. El medio de prueba fue MEM con FBS al 2 % y gentamicina.

El virus se preparó en medios de prueba para conseguir la multiplicidad de infección (MDI) más baja posible que produciría un efecto citopático (ECP) >80 % en 5 días. Las placas se infectaron antes de la preparación y la adición del compuesto como se describe a continuación. La MDI para este estudio fue de 0,002.

El compuesto se recibió en forma de polvo y se solubilizó en DMSO para preparar una solución madre 100 mM. Después, el compuesto se diluyó en serie usando ocho diluciones semi-log en DMSO y por último se diluyó en medio de prueba, de manera que la concentración de prueba inicial (alta) fue de 100 µM. Cada dilución se añadió a 5 pocillos de una placa de 96 pocillos con 80-100 % de células confluentes. Tres pocillos de cada dilución se infectaron con virus y dos pocillos no se infectaron como controles de toxicidad. Seis pocillos se infectaron y no se trataron como controles de virus y seis pocillos no se infectaron ni se trataron como controles de células. En paralelo se sometió a ensayo M128533 (inhibidor de proteasa) como control positivo. Las placas se incubaron a 37 ± 2 °C, CO₂ al 5 %.

Para ensayos de reducción de rendimiento de virus, el líquido sobrenadante de cada concentración de compuesto se recogió el día 3 después de la infección (3 pocillos agrupados) y se cuantificó el título del virus mediante un ensayo de DICC₅₀ de dilución final convencional y cálculos del título usando la ecuación de Reed-Muench (1948). La concentración de compuesto requerida para reducir el rendimiento de virus en 1 log10 se calculó mediante análisis de regresión.

El día 5 posterior a la infección, una vez que los pocillos de control de virus sin tratar alcanzaron el ECP máximo, las placas se tiñeron con colorante rojo neutro durante aproximadamente 2 horas (±15 minutos). El colorante sobrenadante se eliminó y los pocillos se aclaramentaron con PBS, y el colorante incorporado se extrajo en tampón de citrato de Sorensen/etanol 50:50 durante >30 minutos y la densidad óptica se leyó en un espectrofotómetro a 540 nm. Las densidades ópticas se convirtieron en porcentaje de controles celulares y se normalizaron al control de virus, después la concentración de compuesto de prueba requerida para inhibir la ECP en un 50 % (CE₅₀) se calculó mediante análisis de regresión. La concentración de compuesto que causaría el 50 % de la muerte celular en ausencia de virus se calculó de manera similar (CC₅₀). El índice selectivo (IS) es la CC₅₀ dividida por la CE₅₀.

Los resultados antivíricos se muestran en la Tabla 3. IMU-838 presentó actividad antivírica contra SARS-CoV-2 en concentraciones entre 0,32 y 10 µM. El compuesto de control positivo también se comportó como se esperaba.

Tabla 3. Actividad antivírica *in vitro* de IMU-838 contra coronavirus

SARS-CoV-2		
	CE ₅₀	CC ₅₀
IMU-838	6,1	7,9

Las unidades están en µM

CE₅₀: Concentración antivírica eficaz al 50 %

CC₅₀: Concentración citotóxica al 50 % del compuesto sin virus añadido

IS = CC₅₀/CE₅₀

La eficacia inhibidora de IMU-838 en células infectadas con SARS-CoV-2 se validó adicionalmente usando métodos de lectura variables en varias estirpes y linajes celulares (Hahn *et al.* *Viruses* 2020;12: 1394). linajes. Se usaron células CaCo-2 infectados por SARS-CoV-2, tratadas con fármaco, para la transferencia de sobrenadantes a monocapas de células Vero E6 para la cuantificación de la formación de placas y en este enfoque se observó una reducción de 58 veces de las placas víricas para el entorno de tratamiento. Además, realizando un ensayo VYR con células Vero 76, se midió una CE₉₀ específica de virus de 6,2 ± 1,9 µM, sin citotoxicidad observada con concentraciones de fármaco de hasta 100 µM 3 días después de la infección. La Tabla 4 proporciona una visión general.

Tabla 4. Visión general de la eficacia de IMU-838 en modelos de infección por SARS-CoV-2 basados en células cultivadas

Células	Aislado de SARS-CoV-2	MDI	Ensayo	CE ₅₀ [µM]	CC ₅₀ [µM]	SI ₅₀	CE ₉₀ [µM]	CC ₉₀ [µM]	SI ₉₀
Vero 76	USA_WA1/2020	0,002	VYR	-	-	-	6,2	>100	>16
Vero 76	MUC-IMB-1	0,0002	RT-qPCR	10,0	88	>10,0	-	-	-
Vero B4	MUC-IMB-1	0,0002	RT-qPCR	6,8	>100	>14,7	-	-	-
CaCo-2	MUC-IMB-1	0,001	VYR	7,5-15	>60	>4-8	15-30	>60	>2-

								4
--	--	--	--	--	--	--	--	---

La eficacia inhibidora de IMU-838 en cepas de SARS-CoV-2 mutadas puede determinarse de manera similar: Se sometió a ensayo IMU-838 además de la cepa de SARS-CoV-2 de tipo silvestre o de Wuhan original en las variantes de interés B.1.1.7 y B.1.351 en un ensayo de reducción de rendimiento de virus realizado de manera similar a como se ha descrito anteriormente. Se pretrataron células Vero E6 durante 24 h con diferentes concentraciones de IMU-838, se añadió virus durante 48 h y posteriormente se recogieron los sobrenadantes para determinar la DICC_{50} . Se demostró la reducción de la infectividad dependiente de la dosis de IMU-838 para las tres variantes con una reducción de unidades logarítmicas aún más fuerte en las variantes de interés (a $10 \mu\text{M} >3$ unidades logarítmicas) en comparación con la cepa de Wuhan original (a $10 \mu\text{M} \sim 2$ unidades logarítmicas).

10 Prueba de actividad y seguridad del vidofludimus en pacientes humanos

Se realiza un ensayo clínico de 14 días, fase 2, de dos grupos, multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo y con doble enmascaramiento, en pacientes con infección aguda por SARS-CoV-2 y síntomas clínicos. Se prueba IMU-838 frente a placebo en el contexto del tratamiento de referencia disponible en ambos brazos de tratamiento, en concreto

Brazo 1: $2 \times 22,5 \text{ mg}$ de IMU-838 + tratamiento de referencia

Brazo 2: $2 \times$ placebo + tratamiento de referencia

IMU-838 y el placebo se proporcionan en forma de comprimidos de color blanco pequeños (diámetro de 8 mm) para su uso oral.

Formulación: Comprimidos con $22,5 \text{ mg}$ de IMU-838, redondos, de 8 mm de diámetro de tamaño, Administración sin recubrir: Los comprimidos se toman dos veces al día, por la mañana 15-60 min antes de una comida, y por la noche al menos 2 horas después de cualquier comida y 15-60 min antes de cualquier comida

Dosis: 45 mg (tomados como $22,5 \text{ mg}$ dos veces al día)

30 Producto de referencia: Placebo equivalente, administración como se describe para el producto de prueba

Los criterios de inclusión son pacientes que cumplen la categoría 3-4 del estado clínico evaluado con la escala ordinal de nueve categorías propuesta por la Sinopsis del Ensayo terapéutico de COVID-19 de la OMS (www.who.int/publications/i/item/covid-19-therapeutic-trial-synopsis), así como condiciones clínicas y de laboratorio convencionales adicionales.

35 El criterio de valoración clínico primario se evalúa por la proporción de pacientes que requieren ventilación invasiva durante el período de estudio, es decir, se evalúa la superioridad de IMU-838 más tratamiento de referencia (TDR) frente a placebo más TDR en sujetos adultos con Covid-19 con respecto al tiempo hasta la mejora clínica o el alta hospitalaria.

40 Otras medidas de resultado secundarias incluyen el tiempo hasta la mejora del estado clínico, la necesidad de oxigenación por membrana extracorpórea (OME) o terapia de reemplazo renal durante y después de 28 días, y la duración y necesidad de tratar al paciente dentro de una unidad de cuidados intensivos (UCI), comparar el tratamiento con IMU-838 más TDR frente a placebo más TDR; la mortalidad por todas las causas a los 28 días en esta población de pacientes con COVID-19 comparando el tratamiento con IMU-838 más TDR frente a placebo más TDR; y evaluar la seguridad y tolerabilidad de IMU-838 más TDR frente a placebo más TDR en sujetos adultos con COVID-19 según lo determinado por los eventos adversos (AE), los eventos adversos graves (EAG) y los valores de laboratorio.

50 Para explorar los títulos víricos, las medidas de virulencia vírica y los marcadores inflamatorios durante la terapia del paciente, se evalúan los siguientes biomarcadores:

- Las medidas virológicas incluyen las proporciones de pacientes con detección de ARN de virus positiva a lo largo del tiempo y las mediciones del área bajo la curva (ABC) del título de ARN de virus. A) Carga vírica media de SARS-CoV-2 - log10 copias por torunda, esputo y heces, y B) Aclaramiento virológico cualitativo de muestras nasofaríngeas o respiratorias (tasa negativa de la prueba de RT PCR de SARS-CoV-2 para muestras de ensayo del tracto respiratorio superior, dos pruebas negativas consecutivas).
 - Los marcadores bioquímicos detectados y controlados son dímero D, LDH, proteína C reactiva (PCR), IL-17, IFN-γ, IL-1β, IL-6, TNFα, seroconversión y anticuerpos neutralizantes IgM e IgG.
- 60 Para el TDR, el investigador elige entre todas las terapias tratamiento de referencia (incluyendo fluidos IV, terapias de apoyo y medicamentos, suplementación de oxígeno y otros) y puede, según su propio criterio, elegir cualquiera de los siguientes tratamientos antivíricos (versiones genéricas o de marca, monoterapia o tratamientos combinados, incluyendo tratamientos de combinación fija):
- Inhibidores de la neuraminidasa (por ejemplo, oseltamivir y sus versiones genéricas, zanamivir)

- Favipiravir
 - Remdesivir
 - Ribavirina (también conocida como tribavirina), incluyendo sus versiones genéricas (por ejemplo, Copegus, Rebetol, Ribasphere, Moderiba)
- 5 - Interferón alfa-2b/ribavirina sistémica (Rebetron)
- Interferón alfa 2a o 2b, inclusive cualesquier versiones pegiladas
 - Coroquina e hidroxicloroquina, si se administran en combinación con azitromicina
 - Dolutegravir + rilpivirina (JULUCA®)
 - Dolutegravir + lamivudina (DOVATO®)
- 10 - Ritonavir + lopinavir (KALETRA®)
- Bictegravir + tenofovir alafenamida + emtricitabina (BIKTARVY®)
 - Dolutegravir + abacavir + lamivudina (TRIUMEQ®)
 - Elvitegravir + cobicistat + emtricitabina + tenofovir alafenamida (GENVOYA®)
 - Elvitegravir + cobicistat + emtricitabina + tenofovir disoproxil fumarato + emtricitabina (STRIBILD®)
- 15 No se acepta como tratamiento antivírico Arbidol. Se permite el uso de tocilizumab para pacientes con sospecha de síndrome de liberación de citocinas.
- 20 Los pacientes se aleatorizan 1:1 de manera que la mitad de los pacientes reciben IMU-838 más TDR, y la mitad recibe un placebo coincidente más TDR durante hasta 14 días. El tratamiento se proporciona como tratamiento con doble enmascaramiento y sólo se permiten desenmascaramientos de emergencia para la seguridad del paciente. Después de 14 días de tratamiento con el fármaco del estudio, se suspende el fármaco del estudio, pero todos los pacientes son libres de continuar con la elección del investigador del tratamiento de referencia (incluyendo la terapia antivírica, si está indicada), y ya no hay restricciones con respecto a los medicamentos simultáneos o al uso de otras terapias antivíricas no aceptables como TDR. Los pacientes se evalúan el Día 28 para una evaluación de fin de estudio.
- 25 Se probó IMU-838 en un ensayo de Fase 2 con 223 pacientes. Este ensayo mostró evidencia preliminar de actividad clínica en pacientes hospitalizados con enfermedad moderada por coronavirus 2019 (COVID-19) en los siguientes criterios de valoración:
- 30 Tiempo hasta la recuperación clínica: La proporción de pacientes que alcanzaron la recuperación clínica el día 7 fue del 18,5 % (N = 15) en pacientes tratados con IMU-838, en comparación con sólo el 12,8 % (N = 10) en el brazo de placebo. El día 28, el 71,3 % (N = 57) de los pacientes tratados con IMU-838 se había recuperado en comparación con sólo el 66,7 % (N = 58) en el brazo de placebo (conjunto de análisis completo (CAC)).
- 35 Tiempo hasta la mejora clínica: Se encontró que el tiempo hasta la mejora clínica era más corto en el brazo de tratamiento con IMU-838, en comparación con el placebo, y el beneficio creciente aumentó con el tiempo (conjunto de análisis completo modificado (CACm))
- 40 • La proporción de pacientes que alcanzaron una mejora clínica (según la evaluación de los investigadores) el día 14 fue del 42,7 % (N = 38) en pacientes tratados con IMU-838 en comparación con sólo el 38,5 % (N = 35) en el brazo de placebo (CAC). El día 28, los números fueron 90,9 % (N = 90) y 87,4 % (N = 90), respectivamente.
- 45 La proporción relativa de pacientes que no mejoraron fue un 6,8 % superior en el brazo de placebo que en el brazo de tratamiento con IMU-838 a los 14 días, y un 27,7 % mayor a los 28 días.
- 50 • Después del día 14, los pacientes tratados con IMU-838 experimentaron una probabilidad numéricamente mayor de mejora clínica (calculada centralmente) en comparación con los que recibieron placebo. Por ejemplo, la probabilidad del 75 % de alcanzar una mejora clínica se aceleró en 2,9 días en pacientes tratados con IMU-838, en comparación con el placebo (CACm).
- 55 • El tercer cuartil de pacientes para la duración de la hospitalización (el 75 % de los pacientes tiene una duración de hospitalización más corta y el 25 % tiene una duración de hospitalización más larga) se acortó en 3,4 días en los pacientes tratados con IMU-838, en comparación con el placebo (CACm).
- 55 • Se observó que la mejora clínica (calculada centralmente) era mejor cuando se usó IMU-838 precozmente en el curso de la enfermedad de COVID-19 (dentro de los primeros 8 días después del inicio de los síntomas, CACm).
- 60 Los pacientes de alto riesgo y los pacientes mayores de 65 años experimentaron un beneficio de tratamiento más sustancial con IMU-838 que la población general de pacientes:
- 60 • La probabilidad del 75 % de alcanzar una mejora clínica (basada la evaluación del investigador) se aceleró en 3,8 días en pacientes de alto riesgo tratados con IMU-838[6], en comparación con el placebo (CAC).
- 65 • La probabilidad del 75 % [5] de alcanzar una mejora clínica (basada en la evaluación del investigador) se aceleró en 4,8 días en pacientes de edad avanzada tratados con IMU-838 (de 65 años o mayores), en comparación con el placebo (CAC).

- En el grupo de pacientes de edad avanzada (de 65 años o mayores), IMU-838 contribuyó a una mejora más rápida en las puntuaciones de la OMS en al menos dos puntos, en comparación con el placebo (CACm). El día 14, el 36,4 % (N = 8/22) de los pacientes de edad avanzada alcanzaron una mejora en la puntuación de la OMS de dos puntos después del tratamiento con IMU-838, mientras que sólo el 22,2 % (N = 4/18) de los pacientes de edad avanzada alcanzaron dicha mejora después del tratamiento con placebo el día 14.

5 Carga vírica, así como marcadores bioquímicos de inflamación y enfermedad:

- Se observó un efecto antivírico de IMU-838 sobre el SARS-CoV-2 mediante títulos víricos al final del período de tratamiento (día 14) y al final del estudio (día 28).
- Se observó un efecto antiinflamatorio de IMU-838 basado en una reducción más eficaz de la proteína C reactiva (CRP), un marcador bien conocido de inflamación en la sangre, en pacientes tratados con IMU-838, en comparación con el placebo.
- Se observó una reducción más eficaz del dímero D, un marcador de enfermedad pronóstico bien conocido para COVID-19, en pacientes tratados con IMU-838, en comparación con el placebo.

10 Se encontró que IMU-838 era seguro y bien tolerado en pacientes hospitalizados con COVID-19 moderada. No se observaron señales de seguridad generales con respecto a eventos adversos nuevos o más graves para IMU-838 en esta población de pacientes, en comparación con el placebo. Además, la tasa de IMU-838 de eventos adversos graves 20 y eventos adversos que conducen a la interrupción del tratamiento no aumentó, en comparación con el placebo. El ensayo también encontró menos eventos adversos relacionados con COVID-19 con mayor intensidad en pacientes tratados con IMU-838 (7,1 %), en comparación con el placebo (12,6 %) e IMU-838 no intensificó ningún efecto hemático de COVID19. Además, IMU-838 no aumentó la tasa de infecciones e infestaciones, así como la tasa de 25 eventos hepáticos en pacientes con COVID-19, en comparación con el placebo.

25 Inhibición de la respuesta inmunitaria desbordada en una denominada tormenta de citocinas mediante el bloqueo de la producción de citocinas en células inmunitarias hiperactivadas

30 Una ventaja clave de la inhibición de la DHODH usando IMU-838 en general, es que la sensibilidad de las células inmunitarias específicas a la inhibición de la DHODH se correlaciona con su estado de activación metabólica intracelular y, por lo tanto, no influye negativamente en las células "normales" del sistema inmunitario, sino que es selectiva para las células inmunitarias hiperactivadas.

35 En los estudios, IMU-838 fue capaz de bloquear la producción de citocinas mediada por linfocitos T de células inmunitarias hiperactivadas. En estudios en animales de IMU-838, se demostró que los animales tratados con grandes dosis del resto activo de IMU-838 carecían de efectos perjudiciales sobre la médula ósea, respaldando la falta de un efecto antiproliferativo inespecífico observado regularmente con muchos inmunosupresores tradicionales.

40 En el contexto de COVID-19, este efecto es útil para limitar la respuesta inflamatoria excesivamente exuberante ("tormenta de citocinas"), sin apagar del todo el sistema inmunitario, que es una complicación importante en casos graves de COVID-19.

Actividad antivírica *in vitro* de IMU-838 en combinación con remdesivir

45 Se probó la actividad antivírica *in vitro* de IMU-838 contra el SARS-CoV-2 solo o en combinación con remdesivir. El ensayo se realizó usando células Vero 76 y el medio de prueba fue MEM con FBS al 2 % y gentamicina.

50 El virus se preparó en medios de prueba para conseguir la MDI más baja posible que produciría un ECP >80 % en 5 días. Las placas se infectaron después de la adición del compuesto como se describe a continuación. La MDI para este estudio fue de 0,002.

55 El compuesto se recibió del patrocinador en forma de polvo. El compuesto se solubilizó en DMSO para preparar una solución madre 100 mM. El remdesivir se adquirió en MedChem Express. Los compuestos se probaron a 10, 5 o 1 μ M. Cada concentración se probó sola o en combinación con cada concentración del otro compuesto. Los compuestos se añadieron a pocillos de una placa de 96 pocillos con 80-100 % de células confluentes. Las placas se incubaron a 37 \pm 2 °C, CO₂ al 5 %.

60 Para ensayos de reducción de rendimiento de virus, el líquido sobrenadante de cada concentración de compuesto se recogió el día 3 después de la infección (3 pocillos agrupados) y se cuantificó el título del virus mediante un ensayo de D_{ICCC₅₀} de dilución final convencional y cálculos del título usando la ecuación de Reed-Muench (1948) después de 5 días de incubación en células Vero 76.

65 Resultados: No se observó toxicidad en ninguna de las concentraciones de fármaco, incluyendo los pocillos que contenían ambos compuestos. Los resultados antivíricos del tratamiento de combinación se muestran en la Tabla 5. IMU-838 redujo el título de SARS-CoV-2 en >1 log₁₀ D_{ICCC₅₀} a la concentración de 10 μ M, pero todas las demás

concentraciones no redujeron el título de virus. El remdesivir fue eficaz para reducir el título de virus en $>1 \log_{10}$ D_{ICCC₅₀} a dosis de 10 y 5 μM . La combinación de IMU-838 y remdesivir pareció tener un efecto sinérgico a una concentración de IMU-838 de 10 μM y una concentración de remdesivir de 1 μM , combinación que redujo el título de virus por debajo de los niveles de detección (Tabla 5). Adicionalmente, parece haber un posible efecto aditivo de IMU-838 a 1 μM con remdesivir a 5 μM (Tabla 5). En general, parece haber un efecto beneficioso del tratamiento de combinación con IMU-838 con remdesivir en células Vero 76 infectadas con SARS-CoV-2.

Tabla 5. Título de virus para cada combinación.

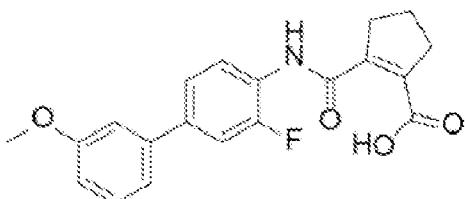
		Remdesivir (μM)			
		10	5	1	0
IMU-838 (μM)	10	<0,67	<0,67	<0,67	4,5
	5	<0,67	1,7	4,5	5,7
	1	<0,67	<0,67	5,5	5,7
	0	<0,67	1,7	5,0	5,7

Las unidades de título de virus son dosis infecciosas de cultivo celular al 50 % (D_{ICCC₅₀})/ml

- 5 10 Desde entonces, Hahn *et al.* (*Viruses* 2020;12:1394) han publicado un estudio más detallado, llegando a una conclusión similar.

REIVINDICACIONES

1. Un dihidrato de una sal de calcio de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I),



Fórmula (I)

5

que está caracterizado por un patrón de difracción de polvo de rayos X que tiene picos característicos a 2 theta ($\pm 0,2^\circ$) de $5,91^\circ$, $9,64^\circ$, $16,78^\circ$, $17,81^\circ$, $19,81^\circ$ y $25,41^\circ$ para su uso en la prevención y/o el tratamiento de enfermedades provocadas por infección vírica con coronavirus en un sujeto mamífero, tal como un ser humano.

10

2. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha infección vírica está provocada por betacoronavirus, tal como HCoV-OC43, SARS-CoV-1, HCoV-HKU1, MERS-CoV o SARS-CoV-2.

15

3. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde dicha enfermedad es una de entre una enfermedad respiratoria, una enfermedad respiratoria aguda, una septicemia, un síndrome de dificultad respiratoria aguda y reacciones inmunitarias adversas (por ejemplo, una tormenta de citocinas), en particular, casos moderados a graves de dichas enfermedades, y en donde dicha enfermedad es preferentemente una de entre enfermedades provocadas por el SARS-CoV-2, en particular, COVID-19, tales como enfermedad respiratoria aguda, septicemia, síndrome de dificultad respiratoria aguda y reacciones inmunitarias adversas, tales como una tormenta de citocinas.

20

4. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde dicha enfermedad es un síntoma de COVID de larga duración.

25

5. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde dicho síntoma de COVID de larga duración es fatiga, disnea, tos, artralgia, dolor en el pecho, deterioro cognitivo, depresión, mialgia, cefalea, fiebre o palpitaciones.

30

6. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde dicha prevención y/o tratamiento es en combinación con otros inhibidores de la DHODH y/o terapia antivírica convencional (TAC), por ejemplo, seleccionada de al menos uno de los inhibidores de la neuraminidasa (por ejemplo, oseltamivir, zanamivir), favipiravir, remdesivir, ribavirina (tribavirina), interferón alfa-2b/ribavirina sistémica, interferón alfa 2a o 2b, incluyendo cualesquier versiones pegiladas, cloroquina o hidroxicloroquina (administradas en combinación con azitromicina), dolutegravir + rilpivirina (JULUCA[®]), dolutegravir + lamivudina (DOVATO[®]), ritonavir + lopinavir (KALETRA[®]), bicteggravir + tenofovir alafenamida + emtricitabina (BIKTARVY[®]), dolutegravir + abacavir + lamivudina (TRIUMEQ[®]), elvitegravir + cobicistat + emtricitabina + tenofovir alafenamida (GENVOYA[®]), y elvitegravir + cobicistat + emtricitabina + tenofovir disoproxil fumarato + emtricitabina (STRIBILD[®]).

35

7. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde la terapia antivírica convencional (TAC) comprende al menos remdesivir.

40

8. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 o 7, en donde la relación de una cantidad eficaz de inhibidores de la DHODH con respecto a una cantidad eficaz de terapia antivírica convencional (TAC), también denominados en el presente documento inhibidores de la DHODH/TAC, es de 0,1 a 10, de 0,2 a 10, de 0,2 a 1 o de 1 a 10.

45

9. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde dicho compuesto se proporciona en forma de una composición farmacéutica adecuada, tal como un comprimido, cápsula, gránulo, polvo, sobre, polvo reconstituible, inhalador de polvo seco y/o masticable.

50

10. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde dicho compuesto se administra a dicho sujeto en una dosificación eficaz, por ejemplo, de 45 mg al día, tomada como 22,5 mg dos veces al día por la mañana 15-60 min antes de una comida, y por la noche al menos 2 horas después de cualquier comida.

55

11. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de reivindicaciones 1 a 10, en donde dicho compuesto se administra a dicho sujeto inmediatamente después de la detección de la infección o entre 5 y 14 días después de la infección, preferentemente entre 5 y 11 días después de la infección, más preferentemente de 7 a 11 días después de la infección.

12. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de reivindicaciones 1 a 10, en donde, para la prevención, dicho compuesto se administra a dicho sujeto inmediatamente después de la detección de la infección o entre 8 y 24 horas después de la infección, preferentemente entre 10 y 20 horas después de la infección, más preferentemente de 12 a 16 horas después de la infección.

- 5 13. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de reivindicaciones 1 a 12, en donde dicha prevención y/o tratamiento comprende además el control en dicho sujeto de al menos un biomarcador seleccionado del grupo de carga vírica media, aclaramiento virológico cualitativo de muestras nasofaríngeas o respiratorias usando la prueba de RT PCR, dímero D, LDH, proteína C reactiva (PCR), IL-17, IFN- γ , IL-1 β , IL-6, TNFa, seroconversión y anticuerpos neutralizantes IgM e IgG.
- 10