

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 985 995**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61P 31/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.08.2021** **PCT/US2021/047800**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.03.2022** **WO22047065**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.08.2021** **E 21770403 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.05.2024** **EP 4204421**

54 Título: **Compuestos y métodos para el tratamiento de infecciones víricas**

30 Prioridad:

27.08.2020 US 202063071134 P

17.03.2021 US 202163162283 P

25.06.2021 US 202163215310 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.11.2024

73 Titular/es:

GILEAD SCIENCES, INC. (100.0%)

333 Lakeside Drive Foster City

California 94404, US

72 Inventor/es:

BUNYAN, ELAINE;

CHUN, BYOUNG-KWON;

DEMPAH, KASSIBLA ELODIE;

HUI, HON C.;

KALLA, RAO V. y

MACKMAN, RICHARD L.

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

Observaciones:

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

ES 2 985 995 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos y métodos para el tratamiento de infecciones víricas

5 REFERENCIA CRUZADA

[0001] Esta solicitud reivindica prioridad a la Solicitud Provisional de EE. UU. N.º 63/071.134, presentada el 27 de agosto de 2020, Solicitud Provisional de EE. UU. N.º 63/162.283, presentada el 17 de marzo de 2021, y Solicitud Provisional de EE. UU. N.º 63/215.310, depositada el 25 de junio de 2021.

10

FONDO

[0002] Existe una necesidad de compuestos y métodos para tratar infecciones víricas, por ejemplo infecciones por *paramixoviridae*, *pneumoviridae*, *picornaviridae*, *flaviviridae*, *filoviridae*, *arenaviridae*, *orthomyxovirus* y *coronaviridae*. La presente divulgación aborda estas y otras necesidades. D1 (WO 2017/184668 A1) se refiere a métodos para tratar infecciones por virus *Flaviviridae* mediante la administración de ribósidos, fosfatos ribósidos y profármacos de los mismos. D2 (WO 2016/069827 A1) se refiere a compuestos, métodos y composiciones farmacéuticas para tratar infecciones por virus *Filoviridae* mediante la administración de ribósidos, fosfatos ribósidos y profármacos de los mismos. D3 (WO 2012/012776 A1) se refiere a métodos para tratar infecciones por virus *Paramyxoviridae* mediante la administración de ribósidos, fosfatos ribósidos y profármacos de los mismos. D4 (CN 111 171 078 A) se refiere a una síntesis de retegravir. D5 (WO 2008/141079 A1) se refiere a compuestos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, y métodos sintéticos e intermedios que son útiles para preparar dichos compuestos, que son útiles como agentes antivirales y/o como agentes anticancerígenos. D6 (Brown Ariane J *et al.*) se refiere a ensayos para definir la amplitud de la actividad antiviral de remdesivir (RDV) contra la familia CoV. D7 (WO 2021/213288 A1) se refiere a los usos de un análogo de nucleósido y una composición farmacéutica del mismo como inhibidores y/o medicamentos para tratar y/o prevenir y mitigar enfermedades causadas por coronavirus, virus de la gripe, virus sincitial respiratorio, virus *flaviviridae*, virus *filoviridae* y/o infecciones por virus de la diarrea epidémica porcina (PEDV). D8 (WO 2019/053696 A1) se refiere a métodos de síntesis de compuestos, y métodos de uso de los mismos para tratar enfermedades y/o afecciones tales como infecciones víricas por *Picornaviridae*, *Flaviviridae*, *Filoviridae*, *Pneumoviridae* y/o *Coronaviridae*. D9 (CN 113 185 519 A) se refiere a un compuesto nucleósido y a la aplicación del compuesto nucleósido en el tratamiento de la peritonitis infecciosa felina.

RESUMEN

[0003] A los efectos de la presente divulgación, la Fórmula I se define como:

45



50

Fórmula I

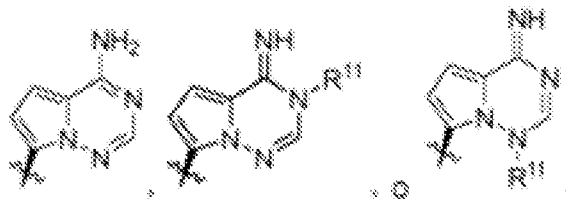
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

55

R¹ es OH, OCOR⁴, o OC(O)OR⁴; R² es OH, OCOR⁵, o OC(O)OR⁵; o R¹ y R² se unen para formar -OC(O)O- u -OCHR⁶O-; en donde R⁶ es H, alquilo C₁-C₆ o arilo C₆-C₁₀; R³ es H, COR⁷ o COOR⁷; R⁴, R⁵, y R⁷ son cada uno independientemente Ci-Cs alquilo, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, carbociclilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, o heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados de N, O, y S; donde R⁴, R⁵ y R⁷ están cada uno, independientemente, opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, -N₃, -OR⁸, -NR⁹R¹⁰ y fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano y alquilo C₁-C₆; y cada R⁸ es independientemente H, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ haloalquilo y C₃-C₆ cicloalquilo;

65

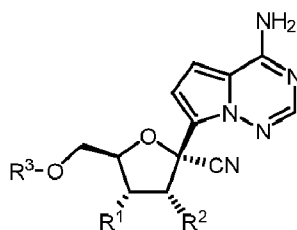
cada R^9 es independientemente H, C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_6 haloalquilo y C_3 - C_6 cicloalquilo;
 cada R^{10} es independientemente H, C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_6 haloalquilo y C_3 - C_6 cicloalquilo; y
 La base es



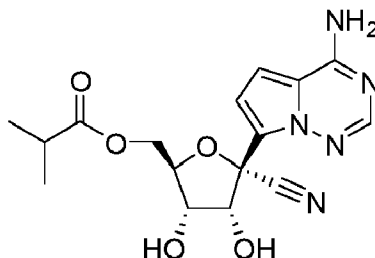
donde R^{11} es C_1 - C_6 alquilo sustituido con $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$;
 siempre que cuando R^3 sea H entonces

R^1 es OCOR^4 o $\text{OC}(\text{O})\text{OR}^4$; o
 R^2 es OCOR^5 o $\text{OC}(\text{O})\text{OR}^5$; o
 R^1 y R^2 se toman juntos para formar $-\text{OC}(\text{O})\text{O}-$ u $-\text{OCHR}^6\text{O}-$.

[0004] A efectos de la presente divulgación, la Fórmula la se define como:



[0005] Las referencias a un "compuesto de fórmula I" o a un "compuesto de fórmula I o la" que figuran a continuación se refieren a la forma cristalina de la reivindicación 1, que es una forma cristalina de un compuesto de Fórmula:



en la que la forma cristalina se caracteriza por un patrón XRPD con reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a $9,8^\circ$, $16,0^\circ$ y $25,4^\circ$.

[0006] La invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden la forma cristalina del compuesto de la reivindicación 1.

[0007] La invención proporciona además la forma cristalina del compuesto de la reivindicación 1, para su uso en métodos de tratamiento o prevención de una infección por coronavirus en un humano que lo necesite, en los que el método comprende administrar al humano la forma cristalina.

[0008] También se describen en el presente documento métodos para fabricar un medicamento para tratar o prevenir una infección vírica en un ser humano que lo necesite, caracterizados porque se utiliza un compuesto de la divulgación o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0009] La divulgación también describe el uso de un compuesto de la divulgación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una infección viral en un humano que lo necesite. Las afirmaciones relativas a los métodos de tratamiento en el presente documento se refieren a la forma cristalina del compuesto de la reivindicación 1, para su uso en dichos métodos.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0010]

Figura 1: Muestra la potencia antiviral del compuesto 1. **1a-b:** Reducción del rendimiento vírico de los aislados clínicos de SARS-CoV-2 WA1/2020, SA/2020, CA/2020 y BZ/2021 que representan los grupos A, B, 1.351, B, 1.1.7 y P.1, respectivamente, por el Compuesto 1 (a) y el Compuesto de Referencia A (b) y en células VeroE6. Se especifican las concentraciones EC_{50} . **1c-d:** Perfiles de citotoxicidad *in vitro* del compuesto 1 (c) y del compuesto de referencia A (d) en VeroE6, HEp-2, BHK-21, HCT-8 y un panel de células primarias de AEH de donantes independientes ("F2", "F3", "M2", "M6", "DF2"). En (a-d), los símbolos representan repeticiones biológicas individuales ($n=3$), las barras de error muestran las desviaciones estándar, las líneas representan modelos de regresión no lineal. **1e:** Perfil de citotoxicidad *in vitro* de remdesivir en VeroE6, HEp-2, BHK-21, HCT-8 y el panel de células primarias del AEH ("F2", "F3", "M2", "M6", "DF2"). Los símbolos representan repeticiones biológicas individuales ($n=3$), las barras de error muestran las desviaciones estándar, las líneas representan modelos de regresión no lineal.

Figura 2: Muestra la eficacia profiláctica del Compuesto 1 dosificado por vía oral. **2a:** Esquema del diseño del estudio de eficacia profiláctica. **2b:** Títulos virales de lavados nasales; LoD, límite de detección. **2c:** Mediciones de temperatura recogidas una vez al día. **2d:** Peso corporal medido una vez al día. **2e:** Títulos infecciosos de SARS-CoV-2 en cornetes nasales recogidos cuatro días después de la infección. **2f:** Copias de ARN de SARS-CoV-2 presentes en lavados nasales. **2g:** Copias de ARN de SARS-CoV-2 detectadas en cornetes nasales. **2h-2i:** Partículas infecciosas de SARS-CoV-2 (h) y copias de ARN de SARS-CoV-2 (i) en pulmones cuatro días después de la infección. El número de repeticiones biológicas independientes (animales individuales) se muestra en cada subpanel, los símbolos representan repeticiones biológicas independientes, las líneas (b, c, d, f) y los gráficos de barras (e, g-i) conectan o muestran la media de las muestras, respectivamente, y se indican los valores P. ANOVA de 2 vías con pruebas de comparación múltiple post-hoc de Sidak (b, c, d, f) o prueba t de dos colas (e, g).

Figura 3: Muestra la eficacia terapéutica del Compuesto 1 dosificado por vía oral contra el SARS-CoV2 en hurones. **3a:** Esquema del diseño del estudio de eficacia terapéutica. **3b:** Títulos virales de lavados nasales. **3c:** Títulos infecciosos de SARS-CoV-2 en cornetes nasales recogidos cuatro días después de la infección. **3d:** Las mediciones de temperatura se recogen una vez al día. **3e:** Peso corporal medido una vez al día. **3f:** Copias de ARN de SARS-CoV-2 presentes en lavados nasales. **3g:** Copias de ARN de SARS-CoV-2 detectadas en cornetes nasales. El número de repeticiones biológicas independientes (animales individuales) se muestra en cada subpanel. Los símbolos representan repeticiones biológicas independientes, las líneas (b, d, e, f) y los gráficos de barras (c, g) conectan o muestran la media de las muestras, respectivamente, y se indican los valores P. ANOVA de 1 vía (c, g) o de 2 vías (b, d, e, f) con pruebas de comparación múltiple post-hoc de Dunnett (b, d, e, f).

Figura 4: Demuestra que el Compuesto 1 dosificado por vía oral bloquea la replicación y la transmisión del VoC BZ/2021 del SARS-CoV-2. **4a:** Esquema del diseño del estudio de eficacia y transmisión por contacto. **4b:** Títulos virales de lavados nasales. **4c:** Copias de ARN de SARS-CoV-2 presentes en lavados nasales. **4d:** Títulos infecciosos de SARS-CoV-2 en cornetes nasales recogidos cuatro días después de la infección. **4e:** Copias de ARN de SARS-CoV-2 detectadas en cornetes nasales. **4f:** Títulos infecciosos de SARS-CoV-2 en tejido pulmonar. **4g:** Copias de ARN de SARS-CoV-2 presentes en el tejido pulmonar. En (b-g), se muestra el número de repeticiones biológicas independientes (animales individuales) en cada subpanel. Los símbolos representan repeticiones biológicas independientes, las líneas (b, c) y los gráficos de barras (d, e, f, g, h) conectan o muestran la media de las muestras, respectivamente, y se indican los valores P. ANOVA de 1 vía (d, e) o 2 vías (b, c) con pruebas de comparación múltiple post-hoc de Tukey (d, e) o Sidak (b, c). **4h:** Análisis de la secuencia del metagenoma de los virus inoculados WA1/2020 y BZ/2021, de las poblaciones de virus extraídas de los cornetes nasales de hurones cuatro días después de la infección y de las poblaciones de BZ/2021 extraídas de los lavados nasales de los contactos de los animales fuente tratados con vehículo. Se muestran las frecuencias alélicas relativas de los residuos de la firma. Los símbolos representan repeticiones biológicas independientes (población de virus de animales individuales), las columnas, las medias de los grupos.

Figura 5: Muestra signos clínicos en animales fuente y de contacto infectados con BZ/2021. **5a:** Las mediciones de temperatura se recogen una vez al día. **5b:** Peso corporal medido una vez al día.

Figuras 6a-6c: Muestra la eficacia del Compuesto 1 dosificado por vía oral contra AGMs de SARS-CoV-2.

Figuras 7a-7c: Muestra la eficacia del Compuesto 15 en dosis orales contra el SARS-CoV-2 en ratones. Como se ha visto, el tratamiento con el Compuesto 15 reduce los efectos fisiológicos del SARS-CoV-2 en ratones.

Figura 8: Demuestra que dosificado oralmente el Compuesto 1 reduce los títulos infecciosos terminales de SARS-CoV-2 en pulmones de ratones.

Figuras 9a-9c: Demuestra que el Compuesto 1 dosificado por vía oral reduce los efectos fisiopatológicos del SARS-CoV-2 en ratones.

Figura 10: Muestra el patrón XRPD de la Forma I de base libre del Compuesto 15.

Figura 11: Muestra el termograma DSC de la Forma I de base libre del Compuesto 15.

Figura 12: Muestra el termograma TGA de la forma I de base libre del compuesto 15.

Figura 13: Muestra el patrón XRPD de la Forma II de base libre del Compuesto 15.

Figura 14: Muestra el termograma DSC de la Forma II de base libre del Compuesto 15.

Figura 15: Muestra el termograma TGA de la Forma II de base libre del Compuesto 15.

Figura 16: Muestra el patrón XRPD de la Forma III de base libre del Compuesto 15.

Figura 17: Muestra el termograma DSC de la Forma III de base libre del Compuesto 15.

Figura 18: Muestra el termograma TGA de la Forma III de base libre del Compuesto 15.

Figura 19: Muestra el patrón XRPD del Xinafoato del Compuesto 15 Material A.

Figura 20: Muestra el termograma DSC del Xinafoato del Compuesto 15 Material A.

Figura 21: Muestra el termograma TGA del Xinafoato del Compuesto 15 Material A.

Figura 22: Muestra el patrón XRPD de la forma I de la sal HCl del compuesto 15.

Figura 23: Muestra el termograma DSC de la forma I de la sal HCl del compuesto 15.

Figura 24: Muestra el termograma TGA de la forma I de la sal HCl del compuesto 15.

Figura 25: Muestra el patrón XRPD del Sal HCl del Compuesto 15 Material A.

Figura 26: Muestra el termograma DSC del Sal HCl del Compuesto 15 Material A.

Figura 27: Muestra el termograma TGA del Sal HCl del Compuesto 15 Material A.

Figura 28: Muestra el patrón XRPD del Sal HCl del Compuesto 15 Material B.

Figura 29: Muestra el termograma DSC del Sal HCl del Compuesto 15 Material B.

Figura 30: Muestra el termograma TGA del Sal HCl del Compuesto 15 Material B.

Figura 31: Muestra el patrón XRPD del Sal HCl del Compuesto 15 Material C.

Figura 32: Muestra el termograma DSC del Sal HCl del Compuesto 15 Material C.

Figura 33: Muestra el termograma TGA del Sal HCl del Compuesto 15 Material C.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

I. General

[0011] La invención se refiere en general a métodos y compuestos para tratar o prevenir infecciones virales, por ejemplo infecciones por *paramixoviridae*, *pneumoviridae*, *picornaviridae*, *flaviviridae*, *filoviridae*, *arenaviridae*, *orthomyxovirus* y *coronaviridae*.

II. Definiciones

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

- el significado que se indica a continuación:
- "Alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburos saturados no ramificada o ramificada. Por ejemplo, un grupo alquilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (*es decir*, alquilo C₁-C₂₀), de 1 a 8 átomos de carbono (*es decir*, alquilo C₁-C₈), de 1 a 6 átomos de carbono (*es decir*, alquilo C₁-C₆), o de 1 a 3 átomos de carbono (*es decir*, alquilo C₁-C₃). Ejemplos de grupos alquilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, metilo (Me, -CH₃), etilo (Et, -CH₂CH₃), 1-propilo (*n*-Pr, *n*-propilo, -CH₂CH₂CH₃), 2-propilo (*i*-Pr, *i*-propilo, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-butilo (*n*-Bu, *n*-butilo, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-metilo-1-propilo (*i*-Bu, *i*-butilo, -CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-butilo (*s*-Bu, *s*-butilo, -CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 2-metilo-2-propilo (*t*-Bu, *t*-butilo, -C(CH₃)₃), 1-pentilo (*n*-pentilo, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)CH₂CH₃), 2-metilo-2-butilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-metilo-2-butilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 3-metilo-1-butilo (-CH₂CH₂CH(CH₃)CH₃), 2-metilo-1-butilo (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-hexilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-hexilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-hexilo (-CH(CH₂CH₃)CH₂CH₂CH₃), 2-metilo-2-pentilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-metilo-2-pentilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-metilo-2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)CH₃), 3-metilo-3-pentilo (-C(CH₃)(CH₂CH₃)CH₂CH₃), 2-metilo-3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 2,3-dimetilo-2-butilo (-C(CH₃)₂CH(CH₃)CH₃), and 3,3-dimetilo-2-butilo (-CH(CH₃)C(CH₃)₃).
- [0013]** "Alquenilo" se refiere a un grupo alifático que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono y que tiene de 2 a 20 átomos de carbono (*es decir*, alquenilo C₂-C₂₀), de 2 a 8 átomos de carbono (*es decir*, alquenilo C₂-C₈), de 2 a 6 átomos de carbono (*es decir*, alquenilo C₂-C₆), o de 2 a 4 átomos de carbono (*es decir*, alquenilo C₂-C₄). Algunos ejemplos de grupos alquenilo son el etenilo, el propenilo, el butadienilo (incluidos el 1,2-butadienilo y el 1,3-butadienilo).
- [0014]** "Alquinilo" se refiere a un grupo alifático que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono y que tiene de 2 a 20 átomos de carbono (*es decir*, alquinilo C₂-C₂₀), de 2 a 8 átomos de carbono (*es decir*, alquinilo C₂-C₈), de 2 a 6 átomos de carbono (*es decir*, alquinilo C₂-C₆), o de 2 a 4 átomos de carbono (*es decir*, alquinilo C₂-C₄). El término "alquinilo" también incluye los grupos que tienen un enlace triple y un enlace doble.
- [0015]** "Haloalquilo" es un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, en el que uno o más átomos de hidrógeno del grupo alquilo se sustituyen por un átomo de halógeno. La porción alquilo de un grupo haloalquilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (*es decir*, haloalquilo C₁-C₂₀), de 1 a 12 átomos de carbono (*es decir*, haloalquilo C₁-C₁₂), de 1 a 8 átomos de carbono (*es decir*, haloalquilo C₁-C₈), de 1 a 6 átomos de carbono (*es decir*, alquilo C₁-C₆) o de 1 a 3 átomos de carbono (*es decir*, alquilo C₁-C₃). Ejemplos de grupos haloalquilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, -CF₃, -CHF₂, -CFH₂, -CH₂CF₃, y similares.
- [0016]** "Ariilo" significa un radical hidrocarburo aromático derivado por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un sistema de anillo aromático parental. Por ejemplo, un grupo ariilo puede tener de 6 a 20 átomos de carbono, de 6 a 14 átomos de carbono o de 6 a 10 átomos de carbono. Los grupos ariilo típicos incluyen, entre otros, radicales derivados del benceno (por ejemplo, fenilo), benceno sustituido, naftaleno, antraceno, bifenilo y similares.
- [0017]** "Heteroarilo" se refiere a un grupo aromático que tiene un anillo único, múltiples anillos o múltiples anillos fusionados, con uno o más heteroátomos de anillo seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Como se usa aquí, heteroarilo incluye de 1 a 20 átomos de anillo (*es decir*, heteroarilo de 1 a 20 miembros), de 3 a 12 átomos de anillo (*es decir*, heteroarilo de 3 a 12 miembros) o de 3 a 8 átomos de anillo de carbono (heteroarilo de 3 a 8 miembros) o de 5 a 6 átomos de anillo (heteroarilo de 5 a 6 miembros). Algunos ejemplos de grupos heteroarilo son pirimidinilo, purinilo, piridilo, piridazinilo, benzotiazolilo y pirazolilo. El heteroarilo no engloba ni se solapa con el ariilo definido anteriormente.
- [0018]** "Carbocíclico" o "anillo carbocíclico" se refiere a un anillo de hidrocarburo no aromático formado por átomos de carbono e hidrógeno, que tiene de tres a veinte átomos de carbono, en ciertas realizaciones tiene de tres a quince átomos de carbono, en ciertas realizaciones tiene de tres a diez átomos de carbono, de tres a ocho átomos de carbono, de tres a siete átomos de carbono, o de 3 a 6 átomos de carbono y que está saturado o parcialmente insaturado y unido al resto de la molécula por un enlace simple. Los anillos carbocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclopenteno, ciclohexano, ciclohexeno, 1,3-ciclohexadieno, 1,4-ciclohexadieno, cicloheptano, ciclohepteno y ciclooctano.
- [0019]** "Cicloalquilo" se refiere a un grupo alquilo cíclico saturado que tiene un anillo único o múltiples anillos, incluidos los sistemas de anillos fusionados, en puente y espiro. Como se usa aquí, el cicloalquilo tiene de 3 a 20 átomos de carbono en anillo (*es decir*, cicloalquilo C₃-C₂₀), de 3 a 12 átomos de carbono en anillo (*es decir*, cicloalquilo C₃-C₁₂), de 3 a 10 átomos de carbono en anillo (*es decir*, cicloalquilo C₃-C₁₀), de 3 a 8 átomos de carbono en anillo (*es decir*, cicloalquilo C₃-C₈), o de 3 a 6 átomos de carbono en anillo (*es decir*, cicloalquilo C₃-C₆). Algunos ejemplos de grupos cicloalquilo son el ciclopropilo, el ciclobutilo, el ciclopentilo, el ciclohexilo, el cicloheptilo y el ciclooctilo.
- [0020]** El término "opcionalmente sustituido" en referencia a una fracción particular del compuesto de Fórmula I (por ejemplo, un grupo ariilo opcionalmente sustituido) se refiere a una fracción en la que todos los sustituyentes son hidrógeno o en la que uno o más de los hidrógenos de la fracción pueden sustituirse por los sustituyentes enumerados.
- [0021]** A menos que se especifique lo contrario, se pretende que los átomos de carbono de los compuestos de Fórmula I tengan una valencia de cuatro. Si en algunas representaciones de estructuras químicas, los átomos de carbono no tienen un número suficiente de variables unidas para producir una valencia de cuatro, los sustituyentes de carbono restantes

necesarios para proporcionar una valencia de cuatro deben asumirse como hidrógeno.

[0022] El término "tratar", tal como se utiliza aquí, a menos que se indique lo contrario, significa revertir, aliviar, inhibir el progreso o prevenir el trastorno o afección a la que se aplica dicho término, o uno o más síntomas de dicho trastorno o afección. El término "tratamiento", tal y como se utiliza aquí, se refiere al acto de tratar, tal y como se define "tratar" más arriba.

[0023] Por "prevención" o "prevenir" se entiende cualquier tratamiento de una enfermedad o afección que haga que no se desarrollen los síntomas clínicos de la enfermedad o afección. Los compuestos y composiciones aquí descritos pueden, en algunas realizaciones, administrarse a un sujeto (incluido un ser humano) con riesgo de padecer la enfermedad o afección. Tal como se utilizan en el presente documento, los términos "prevenir" y "prevención" abarcan la administración de un compuesto, composición o sal farmacéuticamente aceptable según las realizaciones aquí divulgadas antes o después de la exposición del individuo a un virus, pero antes de la aparición de los síntomas de la infección viral, y/o antes de la detección del virus en la sangre. Los términos también se refieren a la prevención de la aparición de los síntomas de la enfermedad y/o a evitar que el virus alcance niveles detectables en la sangre. Los términos incluyen tanto la profilaxis previa a la exposición (PPrE), como la profilaxis posterior a la exposición (PPE) y la profilaxis a demanda. Los términos también se refieren a la prevención de la transmisión perinatal de un virus de la madre al bebé, mediante la administración a la madre antes del parto y al niño durante los primeros días de vida. Los términos también se refieren a la prevención de la transmisión de un virus a través de la transfusión de sangre.

[0024] El término "cantidad terapéuticamente eficaz", tal como se utiliza en el presente documento, es la cantidad de compuesto de Fórmula I presente en una composición descrita en el presente documento que se necesita para proporcionar un nivel deseado de fármaco en las secreciones y tejidos de las vías respiratorias y los pulmones, o alternativamente, en el torrente sanguíneo de un sujeto a tratar para dar una respuesta fisiológica anticipada o un efecto biológico deseado cuando dicha composición se administra por la vía de administración elegida. La cantidad exacta dependerá de numerosos factores, por ejemplo, el compuesto concreto de Fórmula I, la actividad específica de la composición, el dispositivo de administración empleado, las características físicas de la composición, su uso previsto, así como consideraciones relativas al paciente, como la gravedad del estado de la enfermedad, la cooperación del paciente, etc., y puede determinarla fácilmente un experto en la materia basándose en la información proporcionada en el presente documento.

[0025] "DSC" se refiere a la calorimetría diferencial de barrido.

[0026] "XRPD" se refiere al patrón de difracción de polvo de rayos X de una forma sólida.

[0027] "TGA" se refiere al análisis termogravimétrico.

[0028] El término "sustancialmente como se muestra en" cuando se refiere, por ejemplo, a un patrón XRPD, un termograma DSC, o un gráfico TGA incluye un patrón, termograma o gráfico que puede no ser necesariamente idéntico a los aquí representados, pero que cae dentro de los límites de error experimental o desviaciones cuando es considerado por un experto en la materia.

[0029] "Grupo protector" se refiere a una fracción de un compuesto que enmascara o altera las propiedades de un grupo funcional o las propiedades del compuesto en su conjunto. La subestructura química de un grupo protector varía mucho. Una de las funciones de un grupo protector es servir de intermediario en la síntesis de la sustancia farmacológica original. Los grupos protectores químicos y las estrategias de protección/desprotección son bien conocidos en la técnica. Ver: "Protective Groups in Organic Chemistry", Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1991. Véase también Protective Groups in Organic Chemistry, Peter G. M. Wuts y Theodora W. Greene, 4ª ed., 2006. Los grupos protectores se utilizan a menudo para enmascarar la reactividad de ciertos grupos funcionales, para ayudar en la eficiencia de las reacciones químicas deseadas, p. ej., haciendo y rompiendo enlaces químicos de una manera ordenada y planificada. La protección de los grupos funcionales de un compuesto altera otras propiedades físicas además de la reactividad del grupo funcional protegido, como la polaridad, la lipofilia (hidrofobicidad) y otras propiedades que pueden medirse con herramientas analíticas comunes. Los productos intermedios protegidos químicamente pueden ser biológicamente activos o inactivos. Por "grupos protectores hidroxilo" se entienden aquellos grupos protectores útiles para proteger grupos hidroxilo (-OH).

[0030] "Agente de desprotección" se refiere a cualquier agente capaz de eliminar un grupo protector. El agente de desprotección dependerá del tipo de grupo protector utilizado. Los agentes de desprotección representativos son conocidos en la técnica y pueden encontrarse en Protective Groups in Organic Chemistry, Peter G. M. Wuts y Theodora W. Greene, 4ª ed., 2006.

III. Compuestos

[0031] Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales derivadas de una base apropiada, como un metal alcalino o alcalinotérreo (por ejemplo, Na⁺, Li⁺, K⁺, Ca⁺² y Mg⁺²), amonio y NR₄⁺ (en el que R se define en el presente documento). Las sales farmacéuticamente aceptables de un átomo de nitrógeno o un grupo amino incluyen (a) sales de

adición ácida formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácidos sulfámicos, ácido fosfórico, ácido nítrico y similares; (b) las sales formadas con ácidos orgánicos como, por ejemplo, el ácido acético, el ácido oxálico, el ácido tartárico, el ácido succínico, el ácido maleico, el ácido fumárico, el ácido glucónico, el ácido cítrico, el ácido málico, el ácido ascórbico, el ácido benzoico, el ácido isetionico, el ácido lactobiónico, el ácido tánico, el ácido palmítico, el ácido algínico, el ácido poliglutámico, el ácido naftalenosulfónico, el ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalendisulfónico, ácido poligalacturónico, ácido malónico, ácido sulfosalicílico, ácido glicólico, 2-hidroxi-3-naftoato, pamoato, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido ftálico, ácido mandélico, ácido láctico, ácido etanosulfónico, lisina, arginina, ácido glutámico, glicina, serina, treonina, alanina, isoleucina, leucina y similares; y c) sales formadas por aniones elementales, por ejemplo, cloro, bromo y yodo. Las sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto de un grupo hidroxilo incluyen el anión de dicho compuesto en combinación con un catión adecuado como Na^+ y NR_4^+ .

[0032] La invención se refiere a una forma cristalina del compuesto definido en la reivindicación 1. Los compuestos aquí divulgados (por ejemplo, compuestos de Fórmula I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden existir como diferentes polimorfos o pseudopolimorfos. Como se utiliza aquí, polimorfismo cristalino significa la capacidad de un compuesto cristalino de existir en diferentes estructuras cristalinas. El polimorfismo cristalino puede deberse a diferencias en el empaquetamiento del cristal (polimorfismo de empaquetamiento) o a diferencias en el empaquetamiento entre distintos conformadores de la misma molécula (polimorfismo conformacional). En el presente documento, se entiende por pseudopolimorfismo cristalino la capacidad de un hidrato o solvato de un compuesto de existir en diferentes estructuras cristalinas. Los pseudopolimorfos de la divulgación pueden existir debido a diferencias en el empaquetamiento cristalino (pseudopolimorfismo de empaquetamiento) o debido a diferencias en el empaquetamiento entre diferentes conformadores de la misma molécula (pseudopolimorfismo conformacional)....

[0033] Los compuestos aquí divulgados (por ejemplo, compuestos de Fórmula I) y las sales farmacéuticamente aceptables también pueden existir como un sólido amorfo. Tal y como se utiliza aquí, un sólido amorfo es un sólido en el que no existe un orden de largo alcance de las posiciones de los átomos en el sólido. Esta definición se aplica también cuando el tamaño del cristal es de dos nanómetros o menos. Pueden utilizarse aditivos, incluidos disolventes, para crear las formas amorfas de la presente invención.

[0034] Para uso terapéutico, las sales de los ingredientes activos de los compuestos de la divulgación serán farmacéuticamente aceptables, es decir, serán sales derivadas de un ácido o base farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, las sales de ácidos o bases que no son farmacéuticamente aceptables también pueden encontrar uso, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable.

[0035] También debe entenderse que las composiciones aquí divulgadas pueden comprender compuestos de la invención en su forma no ionizada, así como zwitteriónica, y combinaciones con cantidades estequiométricas de agua como en hidratos.

[0036] Los compuestos ejemplificados por la Fórmula I pueden tener centros quirales, por ejemplo, átomos quirales de carbono o fósforo. Los compuestos aquí descritos incluyen mezclas racémicas de todos los estereoisómeros, incluidos enantiómeros, diastereómeros y atropisómeros. Además, aquí se describen isómeros ópticos enriquecidos o resueltos en cualquiera o todos los átomos quirales asimétricos. En otras palabras, los centros quirales que aparecen en las representaciones se proporcionan como isómeros quirales o mezclas racémicas. Se divulgan las mezclas racémicas y diastereoméricas, así como los isómeros ópticos individuales aislados o sintetizados, sustancialmente libres de sus socios enantioméricos o diastereoméricos. Las mezclas racémicas se separan en sus isómeros individuales, sustancialmente ópticamente puros, mediante técnicas apropiadas como, por ejemplo, la separación de sales diastereoméricas formadas con adyuvantes ópticamente activos, por ejemplo, ácidos o bases, seguida de la conversión de nuevo a las sustancias ópticamente activas. En la mayoría de los casos, el isómero óptico deseado se sintetiza mediante reacciones estereoespecíficas, comenzando con el estereoisómero apropiado del material de partida deseado.

[0037] Las definiciones y convenciones estereoquímicas utilizadas en el presente documento siguen en general a S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, Nueva York; y Eliel, E. y Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., Nueva York. Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad de rotar el plano de la luz polarizada plana. Al describir un compuesto ópticamente activo, los prefijos D y L o R y S se utilizan para denotar la configuración absoluta de la molécula respecto a su(s) centro(s) quiral(es). Los prefijos d y l, D y L, o (+) y (-) se emplean para designar el signo de rotación de la luz polarizada plana por el compuesto, con S, (-), o 1 significando que el compuesto es levógiro mientras que un compuesto prefijado con R, (+), o d es dextrógiro. Para una estructura química determinada, estos estereoisómeros son idénticos, salvo que son imágenes especulares entre sí. Un estereoisómero específico también puede denominarse enantiómero, y una mezcla de dichos isómeros suele denominarse mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se denomina mezcla racémica o racemato, que puede darse cuando no ha habido estereoselección o estereoespecificidad en una reacción o proceso químico. Los términos "mezcla racémica" y "racemato" se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, desprovista de actividad óptica.

[0038] El compuesto descrito en el presente documento también puede existir como isómeros tautoméricos en ciertos casos. Aunque sólo puede representarse una estructura de resonancia deslocalizada, todas estas formas se contemplan

dentro del alcance de la invención. Por ejemplo, pueden existir tautómeros de ene-amina para sistemas de purina, pirimidina, imidazol, guanidina, amidina y tetrazol, y todas sus posibles formas tautoméricas están dentro del alcance de la invención.

[0039] Cualquier fórmula o estructura dada aquí, incluyendo la Fórmula I, también pretende representar formas no etiquetadas así como formas isotópicamente etiquetadas de los compuestos. Los compuestos isotópicamente marcados tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas en este documento, excepto que uno o más átomos se sustituyen por un átomo que tiene una masa atómica seleccionada o un número másico. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse a los compuestos de la divulgación incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como, pero no limitados a ^2H (deuterio, D), ^3H (tritio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , y ^{125}I . Diversos compuestos marcados isotópicamente de la presente divulgación, por ejemplo aquellos a los que se incorporan isótopos radiactivos como ^3H , ^{13}C , y ^{14}C . Dichos compuestos marcados isotópicamente pueden ser útiles en estudios metabólicos, estudios cinéticos de reacción, técnicas de detección o formación de imágenes, como la tomografía por emisión de positrones (PET) o la tomografía computarizada por emisión monofotónica (SPECT), incluidos los ensayos de distribución tisular de fármacos o sustratos, o en el tratamiento radiactivo de pacientes.

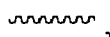
[0040] La divulgación también incluye compuestos de Fórmula I en los que de 1 a x hidrógenos unidos a un átomo de carbono se sustituyen por deuterio, siendo x el número de hidrógenos en la molécula. Dichos compuestos presentan una mayor resistencia al metabolismo y, por tanto, son útiles para aumentar la semivida de cualquier compuesto de Fórmula I cuando se administra a un mamífero, en particular a un ser humano. Véase, por ejemplo, Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", Trends Pharmacol. Sci. 5(12):524-527 (1984). En vista de la revelación presente, tales compuestos están sintetizados por significa sabido en el arte, por ejemplo empleando empezando materiales en qué uno o más hidrógenos han sido reemplazados por deuterio.

[0041] Los compuestos terapéuticos marcados con deuterio o sustituidos de la divulgación pueden tener propiedades DMPK (metabolismo de fármacos y farmacocinética) mejoradas, relacionadas con la distribución, el metabolismo y la excreción (ADME). La sustitución por isótopos más pesados, como el deuterio, puede ofrecer ciertas ventajas terapéuticas derivadas de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor semivida *in vivo*, menores necesidades de administración y/o una mejora del índice terapéutico. Un compuesto marcado con ^{18}F puede ser útil para estudios PET o SPECT. Los compuestos isotópicamente marcados de la presente divulgación y sus profármacos pueden prepararse generalmente llevando a cabo los procedimientos divulgados en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritos a continuación, sustituyendo un reactivo isotópicamente marcado fácilmente disponible por un reactivo no isotópicamente marcado. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera un sustituyente en el compuesto de Fórmula I.

[0042] La concentración de dicho isótopo más pesado, específicamente el deuterio, puede definirse por un factor de enriquecimiento isotópico. En los compuestos de esta divulgación, cualquier átomo no designado específicamente como un isótopo particular se entiende que representa cualquier isótopo estable de ese átomo. A menos que se indique lo contrario, cuando una posición se designa específicamente como "H" o "hidrógeno", se entiende que la posición tiene hidrógeno en su composición isotópica de abundancia natural. En consecuencia, en los compuestos de esta divulgación cualquier átomo específicamente designado como deuterio (D) se entiende que representa al deuterio.

[0043] Siempre que un compuesto descrito en el presente documento esté sustituido con más de uno del mismo grupo designado, por ejemplo, "R" o "R'", se entenderá que los grupos pueden ser iguales o diferentes, es decir, cada grupo se selecciona independientemente.

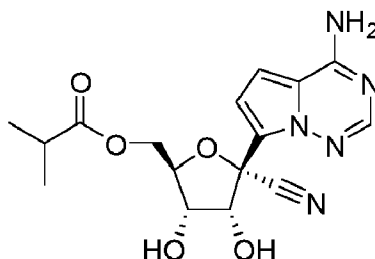
[0044] Líneas onduladas,



indican el lugar de unión de los enlaces covalentes a las subestructuras, grupos, fracciones o átomos adyacentes.

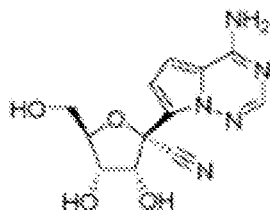
IV. Compuestos

[0045] La presente invención proporciona una forma cristalina de un compuesto de Fórmula:



en el que la forma cristalina se caracteriza por un patrón XRPD que tiene grado 2θ -reflexiones (+/- 0,2 grados 2θ) a $9,8^\circ$, $16,0^\circ$ y $25,4^\circ$.

[0046] En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula I o la aquí divulgados pueden considerarse profármacos de (2R,3R,4S,5R)-2-(4-aminopirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofurano-2-carbonitrilo (en adelante "Compuesto de referencia A") (Compuesto 13 en WO2009132135; Compuesto 4 en J. Med. Chem. 2017, 60, 1648-1661). Aunque no se pretende estar obligado por ninguna teoría particular de funcionamiento, se cree que los compuestos de Fórmula I y la se metabolizan *in vivo* al Compuesto de Referencia A. En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula I o la proporcionan una mayor biodisponibilidad del Compuesto de Referencia A cuando se administran por vía oral. En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula I o la proporcionan al menos 2 veces, al menos 3 veces, al menos 4 veces, al menos 5 veces, al menos 6 veces, al menos 8 veces, al menos 10 veces, al menos 12 veces, al menos 14 veces, al menos 16 veces, al menos 18 veces, al menos 20 veces, al menos 25 veces o al menos 30 veces más biodisponibilidad del Compuesto de Referencia A cuando se administra por vía oral.



Compuesto de Referencia A.

V. Formulaciones Farmacéuticas

[0047] Los compuestos aquí divulgados pueden formularse con portadores y excipientes convencionales. Por ejemplo, los comprimidos contendrán excipientes, deslizantes, rellenos, aglutinantes y similares. Las formulaciones acuosas se preparan en forma estéril y, cuando se destinan a una administración distinta de la oral, suelen ser isotónicas. Todas las formulaciones pueden contener opcionalmente excipientes como los establecidos en el "Handbook of Pharmaceutical Excipients" (1986). Los excipientes incluyen ácido ascórbico y otros antioxidantes, agentes quelantes como EDTA, carbohidratos como dextrano, hidroxialquilcelulosa, hidroxialquilmetilcelulosa, ácido esteárico y similares. El pH de las formulaciones oscila entre 3 y 11 aproximadamente, pero normalmente es de 7 a 10 aproximadamente. En algunas realizaciones, el pH de las formulaciones oscila entre aproximadamente 2 y aproximadamente 5, pero normalmente es de aproximadamente 3 a 4.

[0048] Aunque es posible que los compuestos de la divulgación ("los ingredientes activos") se administren solos, puede ser preferible presentarlos como formulaciones farmacéuticas. Las formulaciones, tanto para uso veterinario como para uso humano, de la invención comprenden al menos un ingrediente activo, como se ha definido anteriormente, junto con uno o más portadores aceptables para el mismo y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos, particularmente aquellos ingredientes terapéuticos adicionales como se discute en el presente documento. El portador o portadores deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los demás ingredientes de la formulación y fisiológicamente inocuos para el receptor de la misma.

[0049] Las formulaciones incluyen las adecuadas para las vías de administración anteriores. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse por cualquier método apropiado conocido en el arte de la farmacia. Las técnicas y formulaciones se encuentran generalmente en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA). Tales métodos incluyen el paso de poner en asociación el ingrediente activo con el portador que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan asociando uniforme e íntimamente el principio activo con portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos, o ambos, y luego, si es necesario, dando forma al producto.

[0050] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula I o la, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, aquí descritos tienen propiedades farmacocinéticas optimizadas/mejoradas y son susceptibles de administración oral. Por ejemplo, los compuestos de Fórmula I o la, tienen una biodisponibilidad mejorada y, por tanto, pueden administrarse por vía oral.

[0051] En algunas realizaciones, las formulaciones de la presente invención son adecuadas para la administración oral y pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas, cachets o comprimidos que contienen cada uno una cantidad predeterminada del ingrediente activo; como polvo o gránulos; como solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como emulsión líquida de aceite en agua o emulsión líquida de agua en aceite. El principio activo también puede administrarse en forma de bolo, electuario o pasta.

[0052] En algunas realizaciones, el comprimido se fabrica por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más

ingredientes accesorios. Los comprimidos pueden prepararse comprimiendo en una máquina adecuada el principio activo en forma fluida, como polvo o gránulos, mezclado opcionalmente con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, tensioactivo o agente dispersante. Los comprimidos moldeados pueden fabricarse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del principio activo en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden estar opcionalmente recubiertos o ranurados y opcionalmente están formulados para proporcionar una liberación lenta o controlada del principio activo.

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

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

[0055] La fase oleosa de las emulsiones de esta invención puede constituirse a partir de ingredientes conocidos de una manera conocida. Aunque la fase puede comprender sólo un emulsionante (también conocido como emulgente), es deseable que comprenda una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite, o con ambos. Preferiblemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipofílico que actúa como estabilizador. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. Juntos, el (los) emulsionante(s) con o sin estabilizador(es) forman la denominada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y la grasa forman la denominada base untuosa emulsionante que constituye la fase dispersa oleosa de las formulaciones en crema.

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

[0057] La elección de los aceites o grasas adecuados para la formulación se basa en la consecución de las propiedades cosméticas deseadas. La crema debe ser preferiblemente un producto no graso, que no manche y sea lavable, con una consistencia adecuada para evitar fugas de los tubos u otros recipientes. Pueden utilizarse ésteres alquílicos mono o dibásicos de cadena recta o ramificada, como el diisoadipato, el estearato de isacetilo, el diéster de propilenglicol de ácidos grasos de coco, el miristato de isopropilo, el oleato de decilo, el palmitato de isopropilo, el estearato de butilo, el palmitato de 2-etilhexilo o una mezcla de ésteres de cadena ramificada conocida como Crodamol CAP, siendo los tres últimos los ésteres preferidos. Pueden utilizarse solos o combinados en función de las propiedades requeridas. Alternativamente, se utilizan lípidos de alto punto de fusión como la parafina blanca blanda y/o la parafina líquida u otros aceites minerales.

[0058] Las formulaciones farmacéuticas según la presente invención se definen en las reivindicaciones. En particular, comprenden el compuesto según la invención junto con uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables y opcionalmente otros agentes terapéuticos. Las formulaciones farmacéuticas que contienen el principio activo pueden presentarse en cualquier forma adecuada para el método de administración previsto. Cuando se utiliza para uso oral, por ejemplo, pueden prepararse comprimidos, troqueles, pastillas, suspensiones acuosas o oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes o elixires. Las composiciones destinadas al uso oral pueden prepararse según cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes, incluidos edulcorantes, aromatizantes, colorantes y conservantes, con el fin de proporcionar una preparación apetecible. Se aceptan comprimidos que contengan el principio activo mezclado con un excipiente no tóxico farmacéuticamente aceptable que sea adecuado para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, como carbonato cálcico o sódico, lactosa, fosfato cálcico o sódico; agentes granulantes y desintegrantes, como almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, como almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden no estar recubiertos o pueden estar recubiertos mediante técnicas conocidas, incluida la microencapsulación, para retrasar la desintegración y la adsorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un periodo más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo como el monoestearato de glicerilo o el diestearato de glicerilo solos o con una cera.

[0059] Las formulaciones para uso oral también pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el principio activo se mezcla con agua o un medio oleoso, como aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

[0060] Las suspensiones acuosas de la invención contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes incluyen un agente de suspensión, como carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia, y agentes dispersantes o humectantes como un fosfátido natural (p. ej., lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileo con un ácido graso (p. ej., estearato de polioxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (por ejemplo, heptadecaetilenooxicetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhidrido hexítico (por ejemplo, monooleato de sorbitán polioxietileno). La suspensión acuosa también puede contener uno o más conservantes, como p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más colorantes, uno o más aromatizantes y uno o más edulcorantes, como sacarosa o sacarina. Otros ejemplos no limitantes de agentes de suspensión incluyen la Ciclodextrina. En algunos ejemplos, el agente de suspensión es Sulfobutil éter betaciclodextrina (SEB-beta-CD), por ejemplo Captisol®.

[0061] Las suspensiones oleosas pueden formularse suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal, como el aceite de arachis, el aceite de oliva, el aceite de sésamo o el aceite de coco, o en un aceite mineral como la parafina líquida. Las suspensiones orales pueden contener un agente espesante, como cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden añadirse edulcorantes, como los mencionados anteriormente, y aromatizantes para obtener un preparado oral apetecible. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante como el ácido ascórbico.

[0062] Los polvos y gránulos dispersables de la invención adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y los agentes de suspensión adecuados son, por ejemplo, los descritos anteriormente. También puede haber excipientes adicionales, como edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

[0063] Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden presentarse en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, como el aceite de oliva o el aceite de arachis, un aceite mineral, como la parafina líquida, o una mezcla de éstos. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen gomas naturales, como la goma acacia y la goma tragacanto, fosfátidos naturales, como la lecitina de soja, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhidridos de hexitol, como el monooleato de sorbitán, y productos de condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno, como el monooleato de sorbitán polioxietileno. La emulsión también puede contener agentes edulcorantes y aromatizantes. Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes, como glicerol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante, un aromatizante o un colorante.

[0064] Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden presentarse en forma de una preparación inyectable estéril, como una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse según la técnica conocida utilizando los agentes dispersantes o humectantes y los agentes de suspensión adecuados que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico aceptable para los padres, como una solución en 1,3-butano-diol o preparada como un polvo liofilizado. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentran el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro sódico. Además, los aceites fijos estériles pueden emplearse convencionalmente como disolvente o medio de suspensión. Para ello puede emplearse cualquier aceite fijo insípido, incluidos los mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos como el ácido oleico también pueden utilizarse en la preparación de inyectables. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentran el agua, la solución isotónica de cloruro sódico de Ringer y la solución hipertónica de cloruro sódico.

[0065] La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con el material de soporte para producir una forma de dosificación única variará según el huésped tratado y el modo particular de administración. Por ejemplo, una formulación de liberación prolongada destinada a la administración oral a seres humanos puede contener aproximadamente de 1 a 1000 mg de material activo compuesto con una cantidad adecuada y conveniente de material portador que puede variar de aproximadamente 5 a aproximadamente 95% de las composiciones totales (peso:peso). La composición farmacéutica puede prepararse para proporcionar cantidades fácilmente mensurables para su administración. Por ejemplo, una solución acuosa destinada a infusión intravenosa puede contener de unos 3 a 500 µg del principio activo por mililitro de solución para que pueda producirse la infusión de un volumen adecuado a una velocidad de unos 30 mL/hora.

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

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

[0068] Las formulaciones para administración rectal pueden presentarse en forma de supositorio con una base adecuada que comprenda, por ejemplo, manteca de cacao o un salicilato.

[0069] En algunas realizaciones, los compuestos aquí divulgados se administran por inhalación. En algunas realizaciones, las formulaciones adecuadas para la administración intrapulmonar o nasal tienen un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 0,1 a 500 micras, como 0,5, 1, 30, 35, etc., que se administra por inhalación rápida a través del conducto nasal o por inhalación a través de la boca para alcanzar los sacos alveolares. Las formulaciones adecuadas incluyen soluciones acuosas o aceitosas del principio activo. Las formulaciones adecuadas para la administración en aerosol o en polvo seco pueden prepararse según métodos convencionales y administrarse con otros agentes terapéuticos. En algunas realizaciones, los compuestos aquí utilizados se formulan y dosifican como polvo seco. En algunas realizaciones, los compuestos aquí utilizados se formulan y dosifican como una formulación nebulizada. En algunas realizaciones, los compuestos aquí utilizados se formulan para su administración mediante una mascarilla facial. En algunas realizaciones, los compuestos aquí utilizados se formulan para su administración mediante una tienda facial.

[0070] Las formulaciones adecuadas para la administración vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en aerosol que contengan, además del ingrediente activo, los portadores adecuados conocidos en la técnica.

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

[0072] Las formulaciones se presentan en envases unidosis o multidosis, por ejemplo ampollas y viales sellados, y pueden almacenarse en estado liofilizado (liofilizado) requiriendo únicamente la adición del portador líquido estéril, por ejemplo agua para inyección, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones inyectables extemporáneas se preparan a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles del tipo descrito anteriormente. Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas son las que contienen una dosis diaria o una subdosis diaria unitaria, tal como se ha mencionado anteriormente, o una fracción adecuada de la misma, del principio activo.

[0073] Debe entenderse que, además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las formulaciones de esta invención pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, las adecuadas para administración oral pueden incluir agentes aromatizantes.

[0074] La invención proporciona además composiciones veterinarias que comprenden al menos un ingrediente activo como se ha definido anteriormente junto con un portador veterinario para el mismo.

[0075] Los portadores veterinarios son materiales útiles para el propósito de administrar la composición y pueden ser materiales sólidos, líquidos o gaseosos que son por lo demás inertes o aceptables en el arte veterinario y son compatibles con el ingrediente activo. Estas composiciones veterinarias pueden administrarse por vía oral, parenteral o por cualquier otra vía deseada.

[0076] Los compuestos de la invención se utilizan para proporcionar formulaciones farmacéuticas de liberación controlada que contienen como ingrediente activo uno o más compuestos de la invención ("formulaciones de liberación controlada") en las que la liberación del ingrediente activo se controla y regula para permitir una dosificación menos frecuente o para mejorar el perfil farmacocinético o de toxicidad de un ingrediente activo dado.

VI. Kits

[0077] También se proporcionan en el presente documento kits que incluyen un compuesto divulgado en el presente documento, una sal farmacéuticamente aceptable, un estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros o un tautómero del mismo. En algunas realizaciones, los kits descritos en el presente documento pueden incluir una etiqueta y/o instrucciones para el uso del compuesto en el tratamiento de una enfermedad o afección en un sujeto (por ejemplo, humano) que lo necesite. En algunas realizaciones, la enfermedad o afección es una infección vírica.

[0078] En algunas realizaciones, el kit también puede comprender uno o más agentes terapéuticos adicionales y/o instrucciones para el uso de agentes terapéuticos adicionales en combinación con el compuesto de Fórmula I en el tratamiento de la enfermedad o afección en un sujeto (por ejemplo, humano) que lo necesite.

[0079] En algunas realizaciones, los kits aquí proporcionados comprenden unidades de dosis individuales de un compuesto tal como se describe aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable, racemato, enantiómero, diastereómero, tautómero, polimorfo, pseudopolimorfo, forma amorfa, hidrato o solvato del mismo. Los ejemplos de unidades de dosificación individuales pueden incluir píldoras, comprimidos, cápsulas, jeringas precargadas o cartuchos de jeringas, bolsas intravenosas, inhaladores, nebulizadores, etc., cada uno de los cuales comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto en cuestión, o una sal, racemato, enantiómero, diastereómero, tautómero, polimorfo, pseudopolimorfo, forma amorfa, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el

kit puede contener una sola unidad de dosificación y en otras están presentes múltiples unidades de dosificación, como el número de unidades de dosificación requeridas para un régimen o período específico.

[0080] También se proporcionan artículos de fabricación que incluyen un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o tautómero del mismo; y un envase. En algunas realizaciones, el envase del artículo de fabricación es un vial, un tarro, una ampolla, una jeringa precargada, un blíster, una lata, un frasco, una caja, una bolsa intravenosa, un inhalador o un nebulizador.

VII. Administración

[0081] Las declaraciones relativas a los métodos de tratamiento se refieren a la forma cristalina del compuesto de la reivindicación 1, para su uso en dichos métodos. La forma cristalina de la invención puede administrarse por cualquier vía adecuada a la afección a tratar. Las vías adecuadas incluyen la oral, rectal, inhalatoria, pulmonar, tópica (incluidas la bucal y la sublingual), vaginal y parenteral (incluidas la subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural), y similares. En algunas realizaciones, los compuestos aquí descritos se administran por inhalación o por vía intravenosa. Se apreciará que la ruta preferida puede variar con, por ejemplo, la condición del receptor.

[0082] En algunas realizaciones, la forma cristalina de la invención se utiliza en un método de tratamiento o prevención de una infección viral en un ser humano que la necesite, en el que la infección viral es una infección por coronavirus. El compuesto de la presente invención puede administrarse en cualquier momento a un ser humano que pueda entrar en contacto con el virus o que ya padezca la infección vírica. En algunas realizaciones, el compuesto de la presente invención puede administrarse profilácticamente a seres humanos que entren en contacto con seres humanos que padezcan la infección vírica o que corran el riesgo de entrar en contacto con seres humanos que padezcan la infección vírica, por ejemplo, profesionales sanitarios. En algunas realizaciones, la administración del compuesto de la presente invención puede hacerse a seres humanos que den positivo en la prueba de la infección vírica pero que aún no muestren síntomas de la infección vírica. En algunas realizaciones, la administración del compuesto de la presente invención puede ser a los seres humanos al comienzo de los síntomas de la infección viral.

[0083] En algunas realizaciones, los métodos aquí divulgados comprenden la administración dirigida por eventos del compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al sujeto.

[0084] Tal como se utilizan en el presente documento, los términos "impulsado por el acontecimiento" o "administración impulsada por el acontecimiento" se refieren a la administración del compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (1) antes de un acontecimiento (por ejemplo, 2 horas, 1 día, 2 días, 5 días o 7 o más días antes del acontecimiento) que expondría al individuo al virus (o que aumentaría de otro modo el riesgo del individuo de contraer la infección vírica); y/o (2) durante un acontecimiento (o más de un acontecimiento recurrente) que expondría al individuo al virus (o que aumentaría de otro modo el riesgo del individuo de contraer la infección vírica); o(3) después de un acontecimiento (o después del último acontecimiento de una serie de acontecimientos recurrentes) que exponga al individuo al virus (o que aumente de otro modo el riesgo del individuo de contraer la infección vírica). En algunas realizaciones, la administración dirigida por eventos se lleva a cabo antes de la exposición del sujeto al virus. En algunas realizaciones, la administración dirigida por eventos se lleva a cabo tras la exposición del sujeto al virus. En algunas realizaciones, la administración dirigida por eventos se lleva a cabo antes y después de la exposición del sujeto al virus.

[0085] En ciertas realizaciones, los métodos aquí divulgados implican la administración antes y/o después de un evento que expondría al individuo al virus o que de otro modo aumentaría el riesgo del individuo de adquirir la infección viral, por ejemplo, como profilaxis previa a la exposición (PrEP) y/o como profilaxis posterior a la exposición (PEP). En algunas realizaciones, los métodos aquí descritos comprenden la profilaxis preexposición (PPrE). En algunas realizaciones, los métodos aquí divulgados comprenden profilaxis post-exposición (PEP).

[0086] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra antes de la exposición del sujeto al virus.

[0087] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra antes y después de la exposición del sujeto al virus.

[0088] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra después de la exposición del sujeto al virus.

[0089] Un ejemplo de régimen de dosificación guiado por eventos incluye la administración del compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dentro de las 24 a 2 horas anteriores al virus, seguido de la administración del compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cada 24 horas durante el período de exposición, seguido de una administración adicional del compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, después de la última exposición, y una última administración del compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 24 horas después.

[0090] Otro ejemplo de régimen de dosificación guiado por eventos incluye la administración del compuesto de Fórmula

I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dentro de las 24 horas previas a la exposición viral, luego la administración diaria durante el período de exposición, seguida de una última administración aproximadamente 24 horas después tras la última exposición (que puede ser una dosis aumentada, como una dosis doble).

5 **[0091]** El nivel de dosis específico de un compuesto de la presente divulgación para cualquier sujeto en particular dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la vía de administración y la tasa de excreción, la combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad particular en el sujeto sometido a terapia. Por ejemplo, una
10 dosis puede expresarse como un número de miligramos de un compuesto descrito en el presente documento por kilogramo de peso corporal del sujeto (mg/kg). Dosis de entre 0,1 y 150 mg/kg pueden ser apropiadas. En algunas realizaciones, pueden ser apropiados entre 0,1 y 100 mg/kg. En otras realizaciones puede ser adecuada una dosis de entre 0,5 y 60 mg/kg. La normalización según el peso corporal del sujeto es particularmente útil cuando se ajustan las dosis entre sujetos de tamaños muy dispares, como ocurre cuando se utiliza el fármaco tanto en niños como en humanos adultos o cuando se convierte una dosis eficaz en un sujeto no humano, como un perro, a una dosis adecuada para un
15 sujeto humano.

[0092] La dosis diaria también puede describirse como una cantidad total de un compuesto descrito en el presente documento administrada por dosis o por día. La dosis diaria de un compuesto de Fórmula I, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede estar comprendida entre aproximadamente 1 mg y 4.000 mg, entre
20 aproximadamente 2.000 y 4.000 mg/día, entre aproximadamente 1 y 2.000 mg/día, entre aproximadamente 1 y 1.000 mg/día, entre aproximadamente 10 y 500 mg/día, entre aproximadamente 20 y 500 mg/día, entre aproximadamente 50 y 300 mg/día, entre aproximadamente 75 y 200 mg/día, o entre aproximadamente 15 y 150 mg/día.

[0093] La dosis o frecuencia de dosificación de un compuesto de la presente divulgación puede ajustarse a lo largo del tratamiento, basándose en el juicio del médico que lo administra.
25

[0094] Los compuestos de la presente divulgación pueden administrarse a un individuo (p. ej., un humano) en una cantidad terapéuticamente eficaz. En algunas realizaciones, el compuesto se administra una vez al día.

30 **[0095]** Los compuestos aquí proporcionados pueden administrarse por cualquier vía y medio útil, como por administración oral o parenteral (p. ej., intravenosa). Las cantidades terapéuticamente eficaces del compuesto pueden incluir desde aproximadamente 0,00001 mg/kg de peso corporal al día hasta aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal al día, tales como desde aproximadamente 0,0001 mg/kg de peso corporal al día hasta aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal al día, o tales como desde aproximadamente 0,001 mg/kg de peso corporal al día hasta aproximadamente 1 mg/kg de
35 peso corporal al día, o tales como desde aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal al día hasta aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal al día, o tales como desde aproximadamente 0,05 mg/kg de peso corporal al día hasta aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal al día. En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos aquí proporcionados incluye desde aproximadamente 0,3 mg hasta aproximadamente 30 mg al día, o desde aproximadamente 30 mg hasta aproximadamente 300 mg al día, o desde aproximadamente 0,3 µg hasta
40 aproximadamente 30 mg al día, o desde aproximadamente 30 µg hasta aproximadamente 300 µg al día.

[0096] Un compuesto de la presente divulgación puede combinarse con uno o más agentes terapéuticos adicionales en cualquier cantidad de dosificación del compuesto de la presente divulgación (p. ej., de 1 mg a 1000 mg de compuesto). Las cantidades terapéuticamente eficaces pueden incluir desde aproximadamente 0,1 mg por dosis hasta
45 aproximadamente 1000 mg por dosis, tales como desde aproximadamente 50 mg por dosis hasta aproximadamente 500 mg por dosis, o tales como desde aproximadamente 100 mg por dosis hasta aproximadamente 400 mg por dosis, o tales como desde aproximadamente 150 mg por dosis hasta aproximadamente 350 mg por dosis, o tales como desde aproximadamente 200 mg por dosis hasta aproximadamente 300 mg por dosis, o tales como desde aproximadamente 0,01 mg por dosis a 1000 mg por dosis, o de 0,01 mg por dosis a 100 mg por dosis, o de 0,1 mg por dosis a 100 mg por
50 dosis, o de 1 mg por dosis a 100 mg por dosis, o de 1 mg por dosis a 10 mg por dosis, o de 1 mg por dosis a 1000 mg por dosis. Otras cantidades terapéuticamente eficaces del compuesto de Fórmula I son aproximadamente 1 mg por dosis, o aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, o aproximadamente 100 mg por dosis. Otras cantidades terapéuticamente eficaces del compuesto de la presente divulgación son aproximadamente 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500,
55 525, 550, 575, 600, 625, 650, 675, 700, 725, 750, 775, 800, 825, 850, 875, 900, 925, 950, 975, o aproximadamente 1000 mg por dosis.

[0097] En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento comprenden la administración al sujeto de una dosis diaria inicial de aproximadamente 1 a 500 mg de un compuesto proporcionado en el presente documento y
60 el aumento de la dosis por incrementos hasta que se logre la eficacia clínica. Se pueden utilizar incrementos de aproximadamente 5, 10, 25, 50 ó 100 mg para aumentar la dosis. La dosis puede aumentarse diariamente, cada dos días, dos veces por semana, una vez por semana, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas o una vez al mes.

[0098] Cuando se administra por vía oral, la dosis diaria total para un sujeto humano puede estar entre aproximadamente 1-4.000 mg/día, entre aproximadamente 1-3.000 mg/día, entre 1-2.000 mg/día, entre aproximadamente 1-1.000 mg/día, entre aproximadamente 10-500 mg/día, entre aproximadamente 50-300 mg/día, entre aproximadamente 75-200 mg/día,
65

o entre aproximadamente 100-150 mg/día. En algunas realizaciones, la dosis diaria total para un sujeto humano puede ser de aproximadamente 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900, 3000 mg/día administrados en una sola dosis. En algunas realizaciones, la dosis diaria total para un sujeto humano puede ser de aproximadamente 200, 300, 400, 500, 600, 700 u 800 mg/día administrados en una sola dosis. En algunas realizaciones, la dosis diaria total para un sujeto humano puede ser de aproximadamente 300, 400, 500 o 600 mg/día administrados en una sola dosis. En algunas realizaciones, la dosis diaria total para un sujeto humano puede ser de unos 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900, 3000, 3100, 3200, 3300, 3400, 3500, 3600, 3700, 3800, 3900 o 4000 mg/día. En algunas realizaciones, la dosis diaria total para un sujeto humano puede ser de unos 100-200, 100-300, 100-400, 100-500, 100-600, 100-700, 100-800, 100-900, 100-1000, 500-1100, 500-1200, 500-1300, 500-1400, 500-1500, 500-1600, 500-1700, 500-1800, 500-1900, 500-2000, 1500-2100, 1500-2200, 1500-2300, 1500-2400, 1500-2500, 2000-2600, 2000-2700, 2000-2800, 2000-2900, 2000-3000, 2500-3100, 2500-3200, 2500-3300, 2500-3400, 2500-3500, 3000-3600, 3000-3700, 3000-3800, 3000-3900 o 3000-4000 mg/día.

[0099] En algunas realizaciones, la dosis diaria total para un sujeto humano puede ser de aproximadamente 100 mg/día administrados en una dosis única. En algunas realizaciones, la dosis diaria total para un sujeto humano puede ser de aproximadamente 150 mg/día administrados en una sola dosis. En algunas realizaciones, la dosis diaria total para un sujeto humano puede ser de aproximadamente 200 mg/día administrados en una sola dosis. En algunas realizaciones, la dosis diaria total para un sujeto humano puede ser de aproximadamente 250 mg/día administrados en una sola dosis. En algunas realizaciones, la dosis diaria total para un sujeto humano puede ser de aproximadamente 300 mg/día administrados en una sola dosis. En algunas realizaciones, la dosis diaria total para un sujeto humano puede ser de aproximadamente 350 mg/día administrados en una sola dosis. En algunas realizaciones, la dosis diaria total para un sujeto humano puede ser de aproximadamente 400 mg/día administrados en una sola dosis. En algunas realizaciones, la dosis diaria total para un sujeto humano puede ser de aproximadamente 450 mg/día administrados en una sola dosis. En algunas realizaciones, la dosis diaria total para un sujeto humano puede ser de aproximadamente 500 mg/día administrados en una sola dosis. En algunas realizaciones, la dosis diaria total para un sujeto humano puede ser de aproximadamente 550 mg/día administrados en una sola dosis. En algunas realizaciones, la dosis diaria total para un sujeto humano puede ser de aproximadamente 600 mg/día administrados en una sola dosis. En algunas realizaciones, la dosis diaria total para un sujeto humano puede ser de aproximadamente 650 mg/día administrados en una sola dosis. En algunas realizaciones, la dosis diaria total para un sujeto humano puede ser de aproximadamente 700 mg/día administrados en una sola dosis. En algunas realizaciones, la dosis diaria total para un sujeto humano puede ser de aproximadamente 750 mg/día administrados en una sola dosis. En algunas realizaciones, la dosis diaria total para un sujeto humano puede ser de aproximadamente 800 mg/día administrados en una sola dosis. En algunas realizaciones, la dosis diaria total para un sujeto humano puede ser de aproximadamente 850 mg/día administrados en una sola dosis. En algunas realizaciones, la dosis diaria total para un sujeto humano puede ser de aproximadamente 900 mg/día administrados en una sola dosis. En algunas realizaciones, la dosis diaria total para un sujeto humano puede ser de aproximadamente 950 mg/día administrados en una sola dosis. En algunas realizaciones, la dosis diaria total para un sujeto humano puede ser de aproximadamente 1000 mg/día administrados en una sola dosis. En algunas realizaciones, la dosis diaria total para un sujeto humano puede ser de aproximadamente 1500 mg/día administrados en una sola dosis. En algunas realizaciones, la dosis diaria total para un sujeto humano puede ser de aproximadamente 2000 mg/día administrados en una sola dosis. En algunas realizaciones, la dosis diaria total para un sujeto humano puede ser de aproximadamente 2500 mg/día administrados en una sola dosis. En algunas realizaciones, la dosis diaria total para un sujeto humano puede ser de aproximadamente 3000 mg/día administrados en una sola dosis. En algunas realizaciones, la dosis diaria total para un sujeto humano puede ser de aproximadamente 4000 mg/día administrados en una sola dosis.

[0100] Puede administrarse una dosis única cada hora, cada día, cada semana o cada mes. Por ejemplo, una dosis única puede administrarse una vez cada 1 hora, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16 o una vez cada 24 horas. También puede administrarse una dosis única una vez cada 1 día, 2, 3, 4, 5, 6 o una vez cada 7 días. También puede administrarse una dosis única una vez cada 1 semana, 2, 3 o una vez cada 4 semanas. En ciertas realizaciones, puede administrarse una dosis única una vez por semana. También puede administrarse una dosis única una vez al mes. En algunas realizaciones, un compuesto divulgado en el presente documento se administra una vez al día en un método divulgado en el presente documento. En algunas realizaciones, un compuesto divulgado en el presente documento se administra dos veces al día en un método divulgado en el presente documento. En algunas realizaciones, un compuesto divulgado en el presente documento se administra tres veces al día en un método divulgado en el presente documento.

[0101] En algunas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento se administra una vez al día en una dosis diaria total de 100-4000 mg/día. En algunas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento se administra dos veces al día en una dosis diaria total de 100-4000 mg/día. En algunas realizaciones, el compuesto aquí descrito se administra tres veces al día en una dosis diaria total de 100-4000 mg/día.

[0102] La frecuencia de dosificación del compuesto de la presente divulgación se determinará en función de las necesidades del paciente individual y puede ser, por ejemplo, una vez al día o dos, o más veces, al día. La administración del compuesto continúa durante el tiempo necesario para tratar la infección vírica. Por ejemplo, un compuesto puede administrarse a un ser humano infectado con el virus durante un periodo de 20 días a 180 días o, por ejemplo, durante un periodo de 20 días a 90 días o, por ejemplo, durante un periodo de 30 días a 60 días.

[0103] La administración puede ser intermitente, con un periodo de varios o más días durante el cual un paciente recibe una dosis diaria del compuesto de la presente divulgación seguido de un periodo de varios o más días durante el cual un paciente no recibe una dosis diaria del compuesto. Por ejemplo, un paciente puede recibir una dosis del compuesto cada dos días, o tres veces por semana. De nuevo a modo de ejemplo, un paciente puede recibir una dosis del compuesto cada día durante un periodo de 1 a 14 días, seguido de un periodo de 7 a 21 días durante el cual el paciente no recibe una dosis del compuesto, seguido de un periodo posterior (p. ej., de 1 a 14 días) durante el cual el paciente vuelve a recibir una dosis diaria del compuesto. Los periodos alternos de administración del compuesto, seguidos de la no administración del mismo, pueden repetirse según se requiera clínicamente para tratar al paciente.

[0104] Los compuestos de la presente divulgación o las composiciones farmacéuticas de los mismos pueden administrarse una, dos, tres o cuatro veces al día, utilizando cualquier modo adecuado descrito anteriormente. Además, la administración o el tratamiento con los compuestos puede continuarse durante un número de días; por ejemplo, comúnmente el tratamiento continuaría durante al menos 7 días, 14 días o 28 días, para un ciclo de tratamiento. Los ciclos de tratamiento son bien conocidos en la quimioterapia contra el cáncer, y con frecuencia se alternan con periodos de descanso de entre 1 y 28 días, comúnmente de entre 7 y 14 días. Los ciclos de tratamiento, en otras realizaciones, también pueden ser continuos.

VIII. Métodos de Uso

[0105] La presente divulgación también proporciona la forma cristalina del compuesto de la reivindicación 1 para su uso en un método de tratamiento o prevención de una infección viral en un sujeto (por ejemplo, humano) que lo necesite, comprendiendo el método administrar al sujeto la forma cristalina, en el que la infección viral es una infección por coronavirus.

[0106] En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para tratar una infección viral en un sujeto (por ejemplo, humano) que lo necesita, comprendiendo el método administrar a un sujeto que lo necesita un compuesto descrito en el presente documento.

[0107] En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona métodos para tratar o prevenir una infección viral en un sujeto (por ejemplo, humano) que la necesita, comprendiendo el método administrar al sujeto un compuesto divulgado en el presente documento y al menos un agente terapéutico activo adicional.

[0108] En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona métodos para tratar una infección viral en un sujeto (por ejemplo, humano) que la necesita, comprendiendo el método administrar al sujeto un compuesto divulgado en el presente documento y al menos un agente terapéutico activo adicional.

[0109] En una realización, la presente divulgación proporciona métodos para inhibir una polimerasa viral en una célula, los métodos comprenden poner en contacto la célula infectada con un virus con un compuesto divulgado en el presente documento, por lo que se inhibe la polimerasa viral.

[0110] En una realización, la presente divulgación proporciona métodos para inhibir una polimerasa viral en una célula, los métodos comprenden el contacto de la célula infectada con un virus con un compuesto divulgado en el presente documento, y al menos un agente terapéutico activo adicional, por lo que se inhibe la polimerasa viral.

[0111] También se proporcionan aquí los usos de los compuestos divulgados aquí para su uso en el tratamiento o prevención de una infección viral en un sujeto que lo necesite. Por ejemplo, en el presente documento se proporcionan usos de los compuestos divulgados en el presente documento para su uso en el tratamiento de una infección viral en un sujeto que lo necesite.

[0112] En algunas realizaciones, la infección viral es una infección por el virus paramyxoviridae. Como tal, en algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona métodos para tratar una infección paramyxoviridae en un sujeto (por ejemplo, un humano) en necesidad de la misma, el método que comprende administrar al sujeto un compuesto divulgado en el presente documento. Los virus Paramyxoviridae incluyen, entre otros, el virus Nipah, el virus Hendra, el sarampión, las paperas y el virus parainfluenza.

[0113] En algunas realizaciones, la infección viral es una infección por el virus pneumoviridae. Como tal, en algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para tratar una infección por el virus pneumoviridae en un humano que lo necesite, el método comprende administrar al humano un compuesto proporcionado en el presente documento. Los virus pneumoviridae incluyen, entre otros, el virus respiratorio sincytial y el metapneumovirus humano. En algunas realizaciones, la infección por el virus pneumoviridae es una infección por el virus respiratorio sincytial. En algunas realizaciones, la infección por el virus pneumoviridae es una infección por metapneumovirus humano.

[0114] En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un compuesto divulgado en el presente documento, para su uso en el tratamiento de una infección por virus pneumoviridae en un humano que lo necesite. En algunas realizaciones, la infección por el virus pneumoviridae es una infección por el virus respiratorio sincytial. En algunas

realizaciones, la infección por el virus pneumoviridae es una infección *por metapneumovirus* humano.

[0115] En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona métodos para tratar una infección por VRS en un humano que lo necesite, el método comprende administrar al humano un compuesto proporcionado en el presente documento. En algunas realizaciones, el ser humano padece una infección vírica respiratoria sincitial crónica. En algunos casos, el ser humano está infectado de forma aguda por el VRS.

[0116] En algunas realizaciones, se proporciona un método de inhibición de la replicación del VSR, en el que el método comprende la administración a un humano que lo necesite de un compuesto descrito en el presente documento, en el que la administración se realiza por inhalación.

[0117] En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para reducir la carga viral asociada con la infección por VRS, en el que el método comprende administrar a un humano infectado con VRS un compuesto divulgado en el presente documento.

[0118] En algunas realizaciones, la infección viral es una infección por virus picornaviridae. Como tal, en algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para tratar una infección por virus picornaviridae en un humano que lo necesite, comprendiendo el método administrar al humano un compuesto de la presente divulgación. Los virus Picornaviridae son eneterovirus causantes de un grupo heterogéneo de infecciones que incluyen la herpangina, la meningitis aséptica, un síndrome similar al de la gripe aviar (infección por rinovirus humano), un síndrome similar a la poliomielitis no paralítica, la pleurodinia epidémica (una enfermedad infecciosa aguda y febril que suele aparecer en epidemias), el síndrome mano-pie-boca, la pancreatitis pediátrica y del adulto y la miocarditis grave. En algunas realizaciones, la infección por virus *Picornaviridae* es una infección por rinovirus humano (HRV). En algunas realizaciones, la infección por virus *Picornaviridae* es una infección por HRV-A, HRV-B o HRV-C.

[0119] En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un compuesto, para su uso en el tratamiento de una infección por virus picornaviridae en un humano que lo necesite. En algunas realizaciones, la infección por virus picornaviridae es una infección por rinovirus humano.

[0120] En algunas realizaciones, la infección viral es una infección por virus flaviviridae. Como tal, en algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para tratar una infección por el virus flaviviridae en un humano que lo necesite, el método comprende administrar al humano un compuesto descrito en el presente documento. Los flavivirus representativos incluyen, entre otros, el dengue, la fiebre amarilla, el virus del Nilo Occidental, el Zika, el virus de la encefalitis japonesa y el virus de la hepatitis C (HCV). En algunas realizaciones, la infección por el virus flaviviridae es una infección por el virus del dengue. En algunas realizaciones, la infección por el virus flaviviridae es una infección por el virus de la fiebre amarilla. En algunas realizaciones, la infección por el virus flaviviridae es una infección por el virus del Nilo Occidental. En algunas realizaciones, la infección por el virus flaviviridae es una infección por el virus zika. En algunas realizaciones, la infección por el virus flaviviridae es una infección por el virus de la encefalitis japonesa. En algunas realizaciones, la infección por el virus flaviviridae es una infección por el virus de la hepatitis C.

[0121] En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona el uso de un compuesto divulgado aquí para el tratamiento de una infección por virus flaviviridae en un humano que lo necesite. En algunas realizaciones, la infección por el virus flaviviridae es una infección por el virus del dengue. En algunas realizaciones, la infección por el virus flaviviridae es una infección por el virus de la fiebre amarilla. En algunas realizaciones, la infección por el virus flaviviridae es una infección por el virus del Nilo Occidental. En algunas realizaciones, la infección por el virus flaviviridae es una infección por el virus zika. En algunas realizaciones, la infección por el virus flaviviridae es una infección por el virus de la hepatitis C.

[0122] En algunas realizaciones, la infección viral es una infección por el virus filoviridae. Como tal, en algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento un método para tratar una infección por el virus filoviridae en un humano que lo necesite, el método comprende administrar al humano un compuesto divulgado en el presente documento. Los virus filoviridae representativos incluyen, entre otros, el ébola (variantes Zaire, Bundibugio, Sudán, Tai forest o Reston) y el marburg. En algunas realizaciones, la infección por el virus filoviridae es una infección por el virus del ébola. En algunas realizaciones, la infección por el virus filoviridae es una infección por el virus de Marburgo.

[0123] En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento de una infección por el virus filoviridae en un ser humano que lo necesite. En algunas realizaciones, la infección por el virus filoviridae es una infección por el virus del ébola. En algunas realizaciones, la infección por el virus filoviridae es una infección por el virus de Marburgo.

[0124] En algunas realizaciones, la infección viral es una infección por coronavirus. Como tal, en algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento un método para tratar una infección por coronavirus en un humano que lo necesite, en el que el método comprende administrar al humano un compuesto proporcionado en el presente documento. En algunas realizaciones, la infección por coronavirus es una infección por el Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV), una infección por el Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS), una infección por el SARS-CoV-2, otras infecciones por coronavirus humanos (229E, NL63, OC43, HKU1 o WIV1), infecciones por coronavirus zoonóticos

(PEDV o aislados del CoV HKU como HKU3, HKU5 o HKU9). En algunas realizaciones, la infección vírica es una infección por el Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SRAS). En algunas realizaciones, la infección vírica es una infección del Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS). En algunas realizaciones, la infección vírica es una infección por SARS-CoV-2. En algunas realizaciones, la infección vírica es una infección zoonótica por coronavirus. En algunas realizaciones, la infección vírica está causada por un virus que tiene al menos un 70% de homología de secuencia con una polimerasa vírica seleccionada del grupo que consiste en la polimerasa del SARS-CoV, la polimerasa del MERS-CoV y el SARS-CoV-2. En algunas realizaciones, la infección vírica está causada por un virus que tiene al menos un 80% de homología de secuencia con una polimerasa vírica seleccionada del grupo que consiste en la polimerasa del SARS-CoV, la polimerasa del MERS-CoV y el SARS-CoV-2. En algunas realizaciones, la infección vírica está causada por un virus que tiene al menos un 90% de homología de secuencia con una polimerasa vírica seleccionada del grupo que consiste en la polimerasa del SARS-CoV, la polimerasa del MERS-CoV y el SARS-CoV-2. En algunas realizaciones, la infección vírica está causada por un virus que tiene al menos un 95% de homología de secuencia con una polimerasa vírica seleccionada del grupo que consiste en la polimerasa del SARS-CoV, la polimerasa del MERS-CoV y el SARS-CoV-2.

[0125] En algunas realizaciones, la infección viral es causada por una variante del SARS-CoV-2, por ejemplo por la variante B.1. 1.7 (la variante del Reino Unido), la variante B.1.351 (la variante sudafricana), la variante P.1 (la variante brasileña), la variante B.1.1.7 con E484K, la variante B.1.1.207, la variante B.1.1.317, la variante B.1.1.318, la variante B.1.429, la variante B.1.525 o la variante P.3. En algunas realizaciones, la infección vírica está causada por la variante B.1.1.7 del SARS-CoV-2. En algunas realizaciones, la infección vírica está causada por la variante B.1.351 del SARS-CoV-2. En algunas realizaciones, la infección vírica está causada por la variante P.1 del SARS-CoV-2.

[0126] En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento de una infección por virus coronavirus en un ser humano que lo necesite. En algunas realizaciones, la infección por coronavirus es una infección por el Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS), el Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS), el SARS-CoV-2, otros coronavirus humanos (229E, NL63, OC43, HKU1 o WIV1), coronavirus zoonóticos (PEDV o cepas del CoV HKU como HKU3, HKU5 o HKU9). En algunas realizaciones, la infección vírica es una infección por el Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SRAS). En algunas realizaciones, la infección vírica es una infección del Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS). En algunas realizaciones, la infección viral es la infección por SARS-CoV-2 (COVID19).

[0127] En algunas realizaciones, la infección viral es una infección por virus arenaviridae. Como tal, en algunas realizaciones, la divulgación proporciona un método para tratar una infección por virus arenaviridae en un humano que lo necesite, el método comprende administrar al humano un compuesto divulgado en el presente documento. En algunas realizaciones, la infección por virus arenaviridae es una infección por Lassa o una infección por Junin.

[0128] En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento de una infección por virus arenaviridae en un humano que lo necesite. En algunas realizaciones, la infección por virus arenaviridae es una infección por Lassa o una infección por Junin.

[0129] En algunas realizaciones, la infección viral es una infección por ortomixovirus, por ejemplo, una infección por el virus de la gripe. En algunas realizaciones, la infección vírica es una infección por el virus de la gripe A, el virus de la gripe B o el virus de la gripe C.

[0130] Como se describe más detalladamente en el presente documento, los compuestos descritos en el presente documento pueden administrarse con uno o más agente(s) terapéutico(s) adicional(es) a un individuo (por ejemplo, un humano) infectado con una infección viral. El agente o agentes terapéuticos adicionales pueden administrarse al individuo infectado al mismo tiempo que el compuesto de la presente divulgación o antes o después de la administración del compuesto de la presente divulgación.

IX. Terapia Combinada

[0131] Las declaraciones relativas a los métodos de tratamiento se refieren a la forma cristalina del compuesto de la reivindicación 1, para su uso en dichos métodos. Los compuestos aquí descritos también pueden utilizarse en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Como tal, también se proporcionan en el presente documento métodos de tratamiento de una infección viral en un sujeto que lo necesita, en el que los métodos comprenden administrar al sujeto un compuesto divulgado en el presente documento y una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales.

[0132] En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un agente antiviral. En los métodos aquí descritos puede utilizarse cualquier agente antivírico adecuado. En algunas realizaciones, el agente antivírico se selecciona del grupo que consiste en análogos de la 5-sustituida 2'-desoxiuridina, análogos de nucleósidos, análogos de pirofosfato, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa, inhibidores de la proteasa, inhibidores de la integrasa, inhibidores de entrada, análogos acíclicos de la guanosina, análogos acíclicos del nucleósido fosfonato, inhibidores NS5A/NS5B del HCV, inhibidores del virus de la gripe, interferones, inmunoestimuladores, oligonucleótidos, inhibidores antimetabólicos y combinaciones de los mismos.

[0133] En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un análogo de 2'-desoxiuridina 5-sustituido. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en idoxuridina, trifluridina, brivudina [BVDU] y combinaciones de los mismos.

[0134] En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un análogo de nucleósido. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en vidarabina, entecavir (ETV), telbivudina, lamivudina, adefovir dipivoxil, tenofovir disoproxil fumarato (TDF) y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es favipiravir, ribavirina, galidesivir, β -D-N4-hidroxicitidina o una combinación de los mismos.

[0135] En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un análogo del pirofosfato. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es foscarnet o ácido fosfonoacético. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es foscarnet.

[0136] En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa. En algunas realizaciones, el agente antiviral es zidovudina, didanosina, zalcitabina, estavudina, lamivudina, abacavir, emtricitabina y combinaciones de los mismos.

[0137] En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa. En algunas realizaciones, el agente antiviral se selecciona del grupo que consiste en nevirapina, delavirdina, efavirenz, etravirina, rilpivirina y combinaciones de los mismos.

[0138] En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la proteasa. En algunas realizaciones, el inhibidor de la proteasa es un inhibidor de la proteasa del HIV. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el agente antiviral se selecciona del grupo que consiste en saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, lopinavir, atazanavir, fosamprenavir, darunavir, tipranavir, cobicistat y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el agente antiviral se selecciona del grupo que consiste en saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, lopinavir, atazanavir, fosamprenavir, darunavir, tipranavir, y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el inhibidor de la proteasa es un inhibidor de la proteasa NS3/4A del HCV. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en voxilaprevir, asunaprevir, boceprevir, paritaprevir, simeprevir, telaprevir, vaniprevir, grazoprevir, ribavirina, danoprevir, faldaprevir, vedroprevir, sovaloprevir, deldeprevir, narlaprevir y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en voxilaprevir, asunaprevir, boceprevir, paritaprevir, simeprevir, telaprevir, vaniprevir, grazoprevir, y combinaciones de los mismos.

[0139] En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la integrasa. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en raltegravir, dolutegravir, elvitegravir, abacavir, lamivudina y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en bictegravir, raltegravir, dolutegravir, cabotegravir, elvitegravir y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en bictegravir, dolutegravir y cabotegravir, y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es bictegravir.

[0140] En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de entrada. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo formado por docosanol, enfuvirtida, maraviroc, ibalizumab, fostemsavir, leronlimab, ibalizumab, fostemsavir, leronlimab, palivizumab, inmunoglobulina contra el virus respiratorio sincitial, intravenosa [RSV-IGIV], inmunoglobulina contra la varicela zoster [VariZIG], inmunoglobulina contra la varicela zoster [VZIG]), y combinaciones de los mismos.

[0141] En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un análogo acíclico de la guanósina. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en aciclovir, ganciclovir, valaciclovir (también conocido como valaciclovir), valganciclovir, penciclovir, famciclovir, y combinaciones de los mismos.

[0142] En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un nucleósido acíclico fosfonato análogo. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona de un grupo que consiste en cidofovir, adefovir, adefovir dipivoxil, tenofovir, TDF, emtricitabina, efavirenz, rilpivirina, elvitegravir, y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en cidofovir, adefovir, adefovir dipivoxil, tenofovir, TDF y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en cidofovir, adefovir dipivoxil, TDF y combinaciones de los mismos.

[0143] En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor NS5A/NS5B del HCV. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la proteasa NS3/4A. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la proteína NS5A. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la polimerasa NS5B del tipo nucleósido/nucleótido. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la polimerasa NS5B del tipo no nucleósido. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en daclatasvir, ledipasvir, velpatasvir, ombitasvir, elbasvir, sofosbuvir, dasabuvir,

ribavirina, asunaprevir, simeprevir, paritaprevir, ritonavir, elbasvir, grazoprevir, AT-527, y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en daclatasvir, ledipasvir, velpatasvir, ombitasvir, elbasvir, sofosbuvir, dasabuvir, y combinaciones de los mismos.

5 **[0144]** En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor del virus de la gripe. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la matriz 2. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en amantadina, rimantadina y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la neuraminidasa. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en zanamivir, oseltamivir, peramivir, octanoato de laninamivir y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la polimerasa. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en ribavirina, favipiravir y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en amantadina, rimantadina, arbidol (umifenovir), baloxavir marboxil, oseltamivir, peramivir, ingavirina, octanoato de laninamivir, zanamivir, favipiravir, ribavirina y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en amantadina, rimantadina, zanamivir, oseltamivir, peramivir, octanoato de laninamivir, ribavirina, favipiravir y combinaciones de los mismos.

20 **[0145]** En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un antibiótico. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en interferón alfacon 1, interferón alfa 1b, interferón alfa 2a, interferón alfa 2b, interferón alfacon 1 pegilado, interferón alfa 1b pegilado, interferón alfa 2a pegilado (PegIFN α -2a) y PegIFN α -2b. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en interferón alfacon 1, interferón alfa 1b, interferón alfa 2a, interferón alfa 2b, interferón alfa 2a pegilado (PegIFN α -2a) y PegIFN α -2b. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en interferón alfacon 1, interferón pegilado alfa 2a (PegIFN α -2a), PegIFN α -2b y ribavirina. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es interferón pegilado alfa-2a, interferón pegilado alfa-2b, o una combinación de los mismos.

30 **[0146]** En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un agente inmunoestimulador. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un oligonucleótido. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor antimitótico. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en fomivirsén, podofilox, imiquimod, sinecatequinas y combinaciones de los mismos.

35 **[0147]** En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en besifovir, nitazoxanida, REGN2222, doravirina, sofosbuvir, velpatasvir, daclatasvir, asunaprevir, beclabuvir, FV100 y letemovir, y combinaciones de los mismos.

40 **[0148]** En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un agente para el tratamiento del VSR. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el agente antiviral es ribavirina, ALS-8112 o presatovir. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el agente antiviral es ALS-8112 o presatovir.

45 **[0149]** En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un agente para el tratamiento de picornavirus. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en hidantoína, clorhidrato de guanidina, L-butionina sulfoximina, Py-11 y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la picornavirus polimerasa. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es rupintrivir.

[0150] En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un agente para el tratamiento de la malaria. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es la cloroquina.

50 **[0151]** En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en hidroxicloroquina, cloroquina, arteméter, lumefantrina, atovaquona, proguanil, tafenoquina, pironaridina, artesunato, artemimol, piperquina, artesunato, amodiaquina, pironaridina, artesunato, halofantrina, sulfato de quinina, mefloquina, solitromicina, pirimetamina, MMV-390048, ferroquina, mesilato de artefenomel, ganaplacida, DSM-265, cipargamina, artemisina y combinaciones de los mismos.

55 **[0152]** En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un agente para el tratamiento de coronavirus. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona de un grupo que consiste en IFX-1, FM-201, CYNK-001, DPP4-Fc, ranpirnasa, nafamostat, LB-2, AM-1, anti-viroporinas, y combinaciones de los mismos.

60 **[0153]** En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un agente para el tratamiento del virus del ébola. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en ribavirina, palivizumab, motavizumab, RSV-IGIV (RespiGam®), MEDI-557, A-60444, MDT-637, BMS-433771, amiodarona, dronedarona, verapamilo, plasma convaleciente del Ébola (ECP), TKM-100201, BCX4430 ((2S,3S,4R,5R)-2-(4-amino-5H-pirrol-3,2-d)pirimidin-7-il)-5-(hidroximetil)pirrolidin-3,4-diol), favipiravir (también conocido como T-705 o Avigan), T-705 monofosfato, T-705 difosfato, T-705 trifosfato, FGI-106 (1-N,7-N-bis[3-(dimetilamino)propil]-3,9-dimetilquinolino[8,7-h]quinolona-1,7-diamina), JK-05, TKM-Ebola, ZMapp, rNAPc2, VRC-EBOADC076-00-VP, OS-2966, MVA-BN filo,

brincidofovir, vacuna contra el ébola basada en el vector adenovírico 5 Vaxart, Ad26-ZEBOV, vacuna FiloVax, GOVX-E301, GOVX-E302, inhibidores de la entrada del virus del ébola (inhibidores NPC1), rVSV-EBOV, y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es ZMapp, mAB114, REGEN-EB3, y combinaciones de los mismos.

[0154] En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un agente para el tratamiento del HCV. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la polimerasa del HCV. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en sofosbuvir, GS-6620, PSI-938, ribavirina, tegobuvir, radalbuvir, MK-0608, y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la proteasa del HCV. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en, por ejemplo, GS-9256, vedroprevir, voxilaprevir y combinaciones de los mismos.

[0155] En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de NS5A. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en ledipasvir, velpatasvir y combinaciones de los mismos.

[0156] En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un agente anti-HBV. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina, o una combinación de los mismos. Algunos ejemplos de agentes adicionales contra el VHB son, entre otros, alfa-hidroxitropolonas, amdoxovir, antroquinol, nucleósidos de beta-hidroxicitosina, ARB-199, CCC-0975, ccc-R08, elvicitabina, ezetimiba, ciclosporina A, gentiopirina (gentiopirósido), HH-003, hepatalida, JNJ-56136379, nitazoxanida, birinapant, NJK14047, NOV-205 (molixan, BAM-205), oligotida, mivotilato, feiron, GST-HG-131, levamisol, Ka Shu Ning, alloferon, WS-007, Y-101 (Ti Fen Tai), rSIFN-co, PEG-IIFNm, KW-3, BP-Inter-014, ácido oleanólico, HepB-nRNA, cTP-5 (rTP-5), HSK-II-2, HEISCO-106-1, HEISCO-106, Hepbama, IBPB-006IA, Hepuyinfe, DasKloster 0014-01, ISA-204, Jiangantai (Ganxikang), MIV-210, OB-AI-004, PF-06, picoside, DasKloster-0039, hepulantai, IMB-2613, TCM-800B, glutatión reducido, RO-6864018, RG-7834, QL-007sofosbuvir, ledipasvir, UB-551, y ZH-2N, y los compuestos divulgados en US20150210682, (Roche), US 2016/0122344 (Roche), WO2015173164, WO2016023877, US2015252057A (Roche), WO16128335A1 (Roche), WO16120186A1 (Roche), US2016237090A (Roche), WO16107833A1 (Roche), WO16107832A1 (Roche), US2016176899A (Roche), WO16102438A1 (Roche), WO16012470A1 (Roche), US2016220586A (Roche) y US2015031687A (Roche). En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la polimerasa del HBV. Algunos ejemplos de inhibidores de la ADN polimerasa del VHB son, entre otros, adefovir (HEPSERA®), emtricitabina (EMTRIVA®), tenofovir disoproxil fumarato (VIREAD®), tenofovir alafenamida, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato, tenofovir dipivoxil, tenofovir dipivoxil fumarato, tenofovir octadeciloxietil éster, CMX-157, tenofovir exalidex, besifovir, entecavir (BARACLUDE®), entecavir maleato, telbivudina (TYZEKA®), filocilovir, pradefovir, clevudina, ribavirina, lamivudina (EPIVIR-HBV®), fosfazida, famciclovir, fusolina, metacavir, SNC-019754, FMCA, AGX-1009, AR-II-04-26, HIP-1302, tenofovir disoproxil aspartato, tenofovir disoproxil orotato y HS-10234. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la cápside del HBV.

[0157] En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un agente para el tratamiento del HIV. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en inhibidores de la proteasa del HIV, inhibidores de la integrasa del HIV, inhibidores de entrada, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa del HIV, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa del HIV, análogos nucleósidos fosfonatos acíclicos y combinaciones de los mismos.

[0158] En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en inhibidores de la proteasa del HIV, inhibidores no nucleósidos o no nucleotídicos de la transcriptasa inversa del HIV, inhibidores nucleósidos o nucleotídicos de la transcriptasa inversa del HIV, inhibidores de la integrasa del HIV, inhibidores no catalíticos (o alostéricos) de la integrasa del HIV, inhibidores de la entrada del HIV, inhibidores de la maduración del HIV, inmunomoduladores, agentes inmunoterapéuticos, conjugados anticuerpo-fármaco, modificadores génicos, editores génicos (como CRISPR/Cas9, nucleasas de dedos de zinc, nucleasas homing, nucleasas sintéticas, TALENs), y terapias celulares (como células T receptoras de antígeno quimérico, CAR-T, y receptores de células T de ingeniería, TCR-T, terapias de células T autólogas).

[0159] En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en fármacos combinados para el HIV, otros fármacos para tratar el HIV, inhibidores de la proteasa del HIV, inhibidores de la transcriptasa inversa del HIV, inhibidores de la integrasa del HIV, inhibidores de la integrasa del HIV de sitio no catalítico (o alostéricos), inhibidores de la entrada (fusión) del HIV, inhibidores de la maduración del HIV, agentes de reversión de la latencia, inhibidores de la cápside, terapias inmunológicas, inhibidores de PI3K, anticuerpos contra el HIV y anticuerpos biespecíficos, y proteínas terapéuticas "similares a anticuerpos", y combinaciones de los mismos.

[0160] En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un fármaco combinado contra el HIV. Algunos ejemplos de medicamentos combinados contra el VIH son, entre otros, ATRIPLA® (efavirenz, tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina); BIKTARVY® (bictegravir, emtricitabina y tenofovir alafenamida); COMPLERA® (EVIPLERA®; rilpivirina, tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina); STRIBILD® (elvitegravir, cobicistat, tenofovir disoproxil fumarato y

emtricitabina); TRUVADA® (tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina; TDF+FTC); DESCOVY® (tenofovir alafenamida y emtricitabina); ODEFSEY® (tenofovir alafenamida, emtricitabina y rilpivirina); GENVOYA® (tenofovir alafenamida, emtricitabina, cobicistat y elvitegravir); SYMTUZA® (darunavir, tenofovir alafenamida hemifumarato, emtricitabina y cobicistat); SYMFITM (efavirenz, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato); CIMDUTM (lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato); tenofovir y lamivudina; tenofovir alafenamida y emtricitabina; tenofovir alafenamida hemifumarato y emtricitabina; tenofovir alafenamida hemifumarato, emtricitabina y rilpivirina; tenofovir alafenamida hemifumarato, emtricitabina, cobicistat y elvitegravir; COMBIVIR® (zidovudina y lamivudina; AZT+3TC); EPZICOM® (LIVEXA®; sulfato de abacavir y lamivudina; ABC+3TC); KALETRA® (ALUVIA; lopinavir y ritonavir); TRIUMEQ® (dolutegravir, abacavir y lamivudina); TRIZIVIR® (sulfato de abacavir, zidovudina y lamivudina; ABC+AZT+3TC); atazanavir y cobicistat; sulfato de atazanavir y cobicistat; atazanavir sulfato y ritonavir; darunavir y cobicistat; dolutegravir y rilpivirina; dolutegravir e hidrocloreto de rilpivirina; dolutegravir, sulfato de abacavir y lamivudina; lamivudina, nevirapina y zidovudina; raltegravir y lamivudina; doravirina, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato; doravirina, lamivudina y tenofovir disoproxil; dapivirina + levonorgestrel, dolutegravir + lamivudina, dolutegravir + emtricitabina + tenofovir alafenamida, el sulfavirina + emtricitabina + tenofovir disoproxil, lamivudina + abacavir + zidovudina, lamivudina + abacavir, lamivudina + tenofovir disoproxil fumarato, lamivudina + zidovudina + nevirapina, lopinavir + ritonavir, lopinavir + abacavir + lamivudina, lopinavir + ritonavir + zidovudina + lamivudina, tenofovir + lamivudina, y tenofovir disoproxil fumarato + emtricitabina + clorhidrato de rilpivirina, lopinavir, ritonavir, zidovudina y lamivudina.

[0161] En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la proteasa del HIV. Por ejemplo, en algunas realizaciones el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, lopinavir, atazanavir, fosamprenavir, darunavir, tipranavir, cobicistat, ASC-09, AEBL-2, MK-8718, GS-9500, GS-1156, y combinaciones de los mismos. Por ejemplo, en algunas realizaciones el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, lopinavir, atazanavir, fosamprenavir, darunavir, tipranavir, cobicistat. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en amprenavir, atazanavir, brecanavir, darunavir, fosamprenavir, fosamprenavir cálcico, indinavir, sulfato de indinavir, lopinavir, nelfinavir, mesilato de nelfinavir, ritonavir, saquinavir, mesilato de saquinavir, tipranavir, DG-17, TMB-657 (PPL-100), T-169, BL-008, MK-8122, TMB-607, TMC-310911, y combinaciones de los mismos.

[0162] En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la integrasa del HIV. Por ejemplo, en alguna realización, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en raltegravir, elvitegravir, dolutegravir, abacavir, lamivudina, bictegravir y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es bictegravir. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona de un grupo que consiste en bictegravir, elvitegravir, curcumina, derivados de curcumina, ácido chicórico, derivados de ácido chicórico, ácido 3,5-dicafoilquinico, derivados de ácido 3,5-dicafoilquinico, ácido aurintricarboxílico, derivados de ácido aurintricarboxílico, éster fenílico de ácido cafeico, derivados de éster fenílico de ácido cafeico, tirfostina, derivados de la tirfostina, quercetina, derivados de la quercetina, raltegravir, dolutegravir, JTK-351, bictegravir, AVX-15567, BMS-986197, cabotegravir (inyectable de acción prolongada), derivados de la diketo quinolina-4-1, inhibidor de la integrasa-LEDGF, ledgins, M-522, M-532, NSC-310217, NSC-371056, NSC-48240, NSC-642710, NSC-699171, NSC-699172, NSC-699173, NSC-699174, ácido estilbenedisulfónico, T-169, VM-3500, cabotegravir, y combinaciones de los mismos.

[0163] En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de entrada del HIV. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en enfuvirtida, maraviroc y combinaciones de los mismos. Otros ejemplos de inhibidores de la entrada del HIV incluyen, entre otros, cenicriviroc, inhibidores de CCR5, inhibidores de gp41, inhibidores de la fijación de CD4, DS-003 (BMS-599793), inhibidores de gp120 e inhibidores de CXCR4. Ejemplos de inhibidores de CCR5 incluyen aplaviroc, vicriviroc, maraviroc, cenicriviroc, leronlimab (PRO-101), adaptavir (RAP-0232), nifeviroc (TD-07), anticuerpos biespecíficos anti-GP120/CD4 o CCR5, B-66, MB-0680, polipéptido C25P, TD-0680, y vMIP (Haimipu). Ejemplos de inhibidores de CXCR4 incluyen plerixafor, ALT-1188, péptido N15 y vMIP (Haimipu).

[0164] En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa del HIV. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa del HIV. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un nucleósido acíclico fosfonato análogo. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la cápside del HIV.

[0165] En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor nucleósido o nucleotídico de la transcriptasa inversa del HIV. Por ejemplo, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en adefovir, adefovir dipivoxil, azvudina, emtricitabina, tenofovir, tenofovir alafenamida, tenofovir alafenamida fumarato, tenofovir alafenamida hemifumarato, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir disoproxil hemifumarato, VIDEX® y VIDEX EC® (didanosina, ddl), abacavir, sulfato de abacavir, alovudina, apricitabina, censavudina, didanosina, elvicitabina, festinavir, fosavudina tidoxil, CMX-157, dapivirina, doravirina, etravirina, OCR-5753, tenofovir disoproxil orotato, fozivudina tidoxil, islatravir, lamivudina, fosfazid, estavudina, zalcitabina, zidovudina, rovafovir etalafenamida (GS-9131), GS-9148, MK-8504, MK-8591, MK-858, VM-2500, KP-1461, y combinaciones de los mismos.

[0166] En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor no nucleósido o no nucleotídico de la transcriptasa inversa del HIV. Por ejemplo, el agente adicional se selecciona del grupo que consiste en dapivirina,

delavirdina, mesilato de delavirdina, doravirina, efavirenz, etravirina, lentinan, MK-8583, nevirapina, rilpivirina, TMC-278LA, ACC-007, AIC-292, KM-023, PC-1005, elsulfavirina rilp (VM-1500), combinaciones de los mismos.

[0167] En algunas realizaciones, los agentes terapéuticos adicionales se seleccionan entre ATRIPLA® (efavirenz, tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina); COMPLERA® (EVIPLERA®; rilpivirina, tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina); STRIBILD® (elvitegravir, cobicistat, tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina); TRUVADA® (tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina; TDF +FTC); DESCOVY® (tenofovir alafenamida y emtricitabina); ODEFSEY® (tenofovir alafenamida, emtricitabina y rilpivirina); GENVOYA® (tenofovir alafenamida, emtricitabina, cobicistat y elvitegravir); adefovir; adefovir dipivoxil; cobicistat; emtricitabina; tenofovir; tenofovir disoproxil; tenofovir disoproxil fumarato; tenofovir alafenamida; tenofovir alafenamida hemifumarato; TRIUMEQ® (dolutegravir, abacavir y lamivudina); dolutegravir, sulfato de abacavir y lamivudina; raltegravir; raltegravir y lamivudina; maraviroc; enfuvirtida; ALUVIA® (KALETRA®; lopinavir y ritonavir); COMBIVIR® (zidovudina y lamivudina; AZT+3TC); EPZICOM® (LIVEXA®; sulfato de abacavir y lamivudina; ABC+3TC); TRIZIVIR® (sulfato de abacavir, zidovudina y lamivudina; ABC+AZT+3TC); rilpivirina; clorhidrato de rilpivirina; sulfato de atazanavir y cobicistat; atazanavir y cobicistat; darunavir y cobicistat; atazanavir; sulfato de atazanavir; dolutegravir; elvitegravir; ritonavir; sulfato de atazanavir y ritonavir; darunavir; lamivudina; prolastina; fosamprenavir; fosamprenavir cálcico efavirenz; etravirina; nelfinavir; mesilato de nelfinavir; interferón; didanosina; estavudina; indinavir; sulfato de indinavir; tenofovir y lamivudina; zidovudina; nevirapina; saquinavir; mesilato de saquinavir; aldesleukina; zalcitabina; tipranavir; amprenavir; delavirdina; mesilato de delavirdina; Radha-108 (receptol); lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato; efavirenz, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato; fosfazid; lamivudina, nevirapina y zidovudina; abacavir, y sulfato de abacavir.

[0168] En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en colistina, valrubicina, icatibant, bepotastina, epirubicina, epoprosetinol, vapreotida, aprepitant, caspofungina, perfenazina, atazanavir, efavirenz, ritonavir, aciclovir, ganciclovir, penciclovir, prulifloxacin, bictegravir, nelfinavir, tegobuvi, nelfinavir, praziquantel, pitavastatina, perampanel, eszopiclona y zopiclona.

[0169] En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (BTK, AGMX1, AT, ATK, BPK, IGHD3, IMD1, PSCTK1, XLA; NCBI Gene ID: 695). Por ejemplo, en algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en (S)-6-amino-9-(1-(pero-2-inoil)pirrolidin-3-il)-7-(4-fenoxifenil)-7H-purin-8(9H)-ona, acalabrutinib (ACP-196), BGB-3111, CB988, HM71224, ibrutinib (Imbruvica), M-2951 (evobrutinib), M7583, tirabrutinib (ONO-4059), PRN-1008, spebrutinib (CC-292), TAK-020, vecabrutinib, ARQ-531, SHR-1459, DTRMWXHS-12, TAS-5315, AZD6738, calquence, danvatirsén, y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo formado por tirabrutinib, ibrutinib, acalabrutinib y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo formado por tirabrutinib, ibrutinib y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es la trifostina A9 (A9).

[0170] En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de KRAS. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en AMG-510, COTI-219, MRTX-1257, ARS-3248, ARS-853, WDB-178, BI-3406, BI-1701963, ARS-1620 (G12C), SML-8-73-1 (G12C), Compuesto 3144 (G12D), Kobe0065/2602 (Ras GTP), RT11, MRTX-849 (G12C) y péptidos inhibidores selectivos de K-Ras(G12D), incluyendo KRpep-2 (Ac-RRRCPLYISYDPVCRR-NH₂), KRpep-2d (Ac-RRRCPLYISYDPVCRRR-NH₂), y combinaciones de los mismos.

[0171] En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor del proteasoma. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona de un grupo que consiste en ixazomib, carfilzomib, marizomib, bortezomib, y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es carfilzomib.

[0172] En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es una vacuna. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es una vacuna de ADN, una vacuna de ARN, una vacuna viva atenuada, una vacuna terapéutica, una vacuna profiláctica, una vacuna basada en proteínas o una combinación de las mismas. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es el ARNm-1273. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es INO-4800 o INO-4700. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es la vacuna viva atenuada contra el VRS MEDI-559, el anticuerpo monoclonal humano REGN2222 contra el VRS, palivizumab, inmunoglobulina contra el virus respiratorio sincitial, intravenosa [RSV-IGIV], y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es una vacuna contra el HBV, por ejemplo pediarix, engerix-B y recombivax HB. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es una vacuna VZV, por ejemplo zostavax y varivax. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es una vacuna contra el VPH, por ejemplo cervarix, gardasil 9 y gardasil. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es una vacuna contra el virus de la gripe. Por ejemplo, una (i) vacuna monovalente contra la gripe A (por ejemplo, vacuna monovalente contra el virus de la gripe A [H5N1] y vacunas monovalentes contra el virus de la gripe A [H1N1] 2009), (ii) vacuna trivalente contra los virus de la gripe A y B (por ejemplo, Afluria, Agriflu, Fluad, Fluarix, Flublok, Flucelvax, FluLaval, Fluvirin y Fluzone), y iii) vacuna tetravalente contra los virus de la gripe A y B (FluMist, Fluarix, Fluzone y FluLaval). En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es una vacuna de adenovirus humano (por ejemplo, vacuna de adenovirus tipo 4 y tipo 7, viva, oral). En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es una vacuna contra el rotavirus (por ejemplo, Rotarix para los serotipos G1, G3, G4 o G9 del rotavirus y RotaTaq para los serotipos G1, G2, G3 o G4 del rotavirus). En algunas realizaciones, el

- agente terapéutico adicional es una vacuna contra el virus de la hepatitis A (por ejemplo, Havrix y Vaqta). En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional son vacunas contra el poliovirus (por ejemplo, Kinrix, Quadracel e Ipol). En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es una vacuna contra el virus de la fiebre amarilla (por ejemplo, YF-Vax). En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es una vacuna contra el virus de la encefalitis japonesa (por ejemplo, Ixiaro y JE-Vax). En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es una vacuna contra el sarampión (por ejemplo, M-M-R II y ProQuad). En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es una vacuna contra las paperas (por ejemplo, M-M-R II y ProQuad). En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es una vacuna contra la rubéola (por ejemplo, M-M-R II y ProQuad). En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es una vacuna contra la varicela (por ejemplo, ProQuad). En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es una vacuna antirrábica (por ejemplo, Imovax y RabAvert). En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es una vacuna contra el virus variólico (viruela) (ACAM2000). En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es una vacuna contra el virus de la hepatitis E (HEV) (por ejemplo, HEV239). En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es una vacuna 2019-nCoV.
- [0173]** En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un anticuerpo, por ejemplo un anticuerpo monoclonal. Por ejemplo, el agente terapéutico adicional es un anticuerpo contra el 2019-nCoV seleccionado del grupo formado por los anticuerpos Regeneron, los anticuerpos Wuxi, los anticuerpos Vir Biotechnology, anticuerpos dirigidos contra la proteína pico del SARS-CoV-2, anticuerpos que pueden neutralizar el SARS-CoV-2 (anticuerpos neutralizantes del SARS-CoV-2) y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es el anticuerpo anti-SARS-CoV CR-3022. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un anticuerpo aPD-1.
- [0174]** En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es una inyección de proteína derivada de un gen de citoquina recombinante.
- [0175]** En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la polimerasa. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la ADN polimerasa. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es cidofovir. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la ARN polimerasa. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en ribavirina, favipiravir, lamivudina, pimodivir y la combinación de los mismos.
- [0176]** En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en lopinavir, ritonavir, interferón-alfa-2b, ritonavir, arbidol, hidroxiclороquina, darunavir y cobicistat, clorhidrato de abidol, oseltamivir, litonavir, emtricitabina, tenofovir alafenamida fumarato, baloxavir marboxil, ruxolitinib y combinaciones de los mismos.
- [0177]** En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en análogos de aristeromicina 6'-fluorados, análogos de aristeromicina, análogos de fleximer de aciclovir, disulfiram, análogos de tiopurina, ASC09F, GC376, GC813, derivados de fenilisoserina, análogos de inhibidores de neuroiminidasa, derivados de piritiobac, bananinas y derivados de la 5-hidroxicromona, SSYA10-001, griffithsina, HR2P-M1, HR2P-M2, P21S10, dihidrotanshinona E-64-C y E-64-D, OC43-HR2P, MERS-5HB, 229E-HR1P, 229E-HR2P, resveratrol, derivados de la 1-thia-4-azaspiro[4.5] derivados del decan-3-ona, clorhidrato de gemcitabina, loperamida, interferones recombinantes, ciclosporina A, alisporivir, mesilato de imatinib, dasatinib, selumetinib, trametinib, rapamicina, saracatinib, clorpromazina, triflupromazina flufenazina, tieliperazina, prometazina, inhibidores de la ciclofilina, K11777, camostat, k22, derivados de la teicoplanina, derivados de la amina benzoheterocíclica N30, ácido micofenólico, silvestrol y combinaciones de los mismos.
- [0178]** En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un anticuerpo. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un anticuerpo que se une a un coronavirus, por ejemplo un anticuerpo que se une a SARS-CoV o MERS-CoV. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un anticuerpo contra el virus 2019-nCoV.
- [0179]** Las composiciones de la invención también se utilizan en combinación con otros ingredientes activos. Para el tratamiento de las infecciones por el virus 2019-nCoV, preferiblemente, el otro agente terapéutico activo es activo contra las infecciones por coronavirus, por ejemplo las infecciones por el virus 2019-nCoV. El compuesto y las composiciones de la presente invención también están destinados para su uso con el cuidado general proporcionado a los pacientes con infecciones virales 2019-nCoV, incluyendo líquidos parenterales (incluyendo solución salina de dextrosa y Ringer 's lactate) y nutrición, profilaxis antibiótica (incluyendo metronidazol y antibióticos de cefalosporina, como ceftriaxona y cefuroxima) y/o antifúngica, medicación para la fiebre y el dolor, antieméticos (como metoclopramida) y/o agentes antiartríticos, suplementos vitamínicos y minerales (incluida la vitamina K y el sulfato de zinc), agentes antiinflamatorios (como ibuprofeno o esteroides), corticosteroides como metilprednisolona, medicamentos inmunomoduladores (por ej.g., interferón), otros agentes antivirales de molécula pequeña o biológicos dirigidos contra el 2019-nCoV (como, entre otros, lopinavir/ritonavir, EIDD-1931, favipiravir, ribavirina, anticuerpos neutralizantes, etc.), vacunas, analgésicos y medicamentos para otras enfermedades comunes en la población de pacientes, como agentes antipalúdicos (incluido el tratamiento combinado con arteméter y artesunato-lumefantrina), tifoidea (incluidos antibióticos quinolónicos, como la ciprofloxacina, antibióticos macrólidos, como la azitromicina, antibióticos cefalosporínicos, como la ceftriaxona, o aminopenicilinas, como la ampicilina) o shigelosis. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es dihidroartemisinina/piperaquina. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es EIDD-2801 (MH-4482, Molnupiravir).

- [0180]** En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inmunomodulador. Ejemplos de terapias inmunológicas incluyen moduladores de receptores tipo Toll como tlr1, tlr2, tlr3, tlr4, tlr5, tlr6, tlr7, tlr8, tlr9, tlr10, tlr11, tlr12 y tlr13; moduladores de la proteína de muerte celular programada 1 (Pd-1); moduladores del ligando de muerte programada 15 (Pd-L1); moduladores de IL-7; DermaVir; interleucina-2; plaquenil (hidroxicloroquina); proleucina (aldesleucina, IL-12); interferón alfa; interferón alfa-2b; interferón alfa-n3; interferón alfa pegilado; interferón gamma; hidroxiurea; micofenolato mofetilo (MPA) y su derivado ester micofenolato mofetilo (MMF); ribavirina; polímero polietilenimina (PEI); gepon; IL-10; WF-1; VGV-22; MOR-936559; BMS-107; CYT-15, proteína de fusión interleucina-0015/Fc, AM-803, ALT-985, NIZ-255, NKTR-262, NKTR-214, NKTR-15, normferón, peginterferón alfa-2a, peginterferón alfa-2b, interleucina-24306 recombinante, X Mab-9200, RPI-MN, moduladores de STING, moduladores de RIG-I, moduladores de NOD2, SB-103 e IR-103. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es fingolimod, leflunomida o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es la talidomida.
- [0181]** En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de IL-6, por ejemplo tocilizumab, sarilumab, o una combinación de los mismos.
- [0182]** En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor anti-TNF. Por ejemplo, el agente terapéutico adicional es adalimumab, etanercept, golimumab, infliximab o una combinación de los mismos.
- [0183]** En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de JAK, por ejemplo, el agente terapéutico adicional es baricitinib, filgotinib, olumiant, o una combinación de los mismos.
- [0184]** En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la inflamación, por ejemplo pirfenidona.
- [0185]** En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un antibiótico para la neumonía bacteriana secundaria. Por ejemplo, el agente terapéutico adicional son antibióticos macrólidos (por ejemplo, azitromicina, claritromicina y *micoplasma pneumoniae*), fluoroquinolonas (por ejemplo, ciprofloxacino y levofloxacino), tetraciclinas (por ejemplo, doxiciclina y tetraciclina) o una combinación de los mismos.
- [0186]** En algunas realizaciones, los compuestos aquí divulgados se utilizan en combinación con el estándar de atención de la neumonía (véase, por ejemplo, Pautas de Neumonía Comunitaria Pediátrica, CID 2011:53 (1 de octubre)). El tratamiento de la neumonía consiste generalmente en curar la infección y prevenir las complicaciones. El tratamiento específico dependerá de varios factores, como el tipo y la gravedad de la neumonía, la edad y el estado general de salud de las personas. Las opciones incluyen: (i) antibióticos, (ii) antitusígenos, y (iii) antipiréticos/analgésicos (por ejemplo, aspirina, ibuprofeno (Advil, Motrin IB, otros) y paracetamol (Tileno, otros)). En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es antitusígeno bromhexina.
- [0187]** En algunas realizaciones, los compuestos aquí divulgados se usan en combinación con inmunoglobulina de pacientes COVID-19 curados. En algunas realizaciones, los compuestos aquí descritos se utilizan en combinación con la transfusión de plasma. En algunas realizaciones, los compuestos aquí descritos se utilizan en combinación con células madre.
- [0188]** En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un agonista TLR. Ejemplos de agonistas TLR incluyen, pero no se limitan a, vesatolimod (GS-9620), GS-986, IR-103, lefitolimod, tilsotolimod, rintatolimod, DSP-0509, AL-034, G-100, cobitolimod, AST-008, motolimod, GSK-1795091, GSK-2245035, VTX-1463, GS-9688, LHC-165, BDB-001, RG-7854, telratolimod.RO-7020531.
- [0189]** En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en bortezomid, flurazepam, ponatinib, sorafenib, parametasona, clocortolona, flucloxacilina, sertindol, clevidipina, atorvastatina, cinolazepam, clofazimina, fosaprepitant, y combinaciones de los mismos.
- [0190]** En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es carrimicina, suramina, triazavirina, dipiridamol, bevacizumab, meplazumab, GD31 (rhizobium), inhibidor del inflamasoma NLRP o α -cetoamina. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es la enzima convertidora de angiotensina humana recombinante 2 (rhACE2). En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es la proteína inflamatoria de macrófagos viral (vMIP).
- [0191]** En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es una terapia anti-viroporina. Por ejemplo, el agente terapéutico adicional es BIT-314 o BIT-225. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la proteína E del coronavirus. Por ejemplo, el agente terapéutico adicional es BIT-009. Otros ejemplos de agentes terapéuticos adicionales incluyen los descritos en WO-2004112687, WO-2006135978, WO-2018145148 y WO-2009018609.
- [0192]** También es posible combinar el compuesto de la invención con uno o más agentes terapéuticos activos adicionales en una forma de dosificación unitaria para su administración simultánea o secuencial a un paciente. La terapia combinada puede administrarse como un régimen simultáneo o secuencial. Cuando se administra secuencialmente, la combinación puede administrarse en dos o más administraciones.

[0193] La coadministración del compuesto de la invención con uno o más agentes terapéuticos activos generalmente se refiere a la administración simultánea o secuencial del compuesto de la invención y uno o más agentes terapéuticos activos, de manera que cantidades terapéuticamente eficaces del compuesto de la invención y uno o más agentes terapéuticos activos estén presentes en el cuerpo del paciente.

[0194] La coadministración incluye la administración de dosis unitarias del compuesto de la invención antes o después de la administración de dosis unitarias de uno o más agentes terapéuticos activos, por ejemplo, la administración del compuesto de la invención dentro de segundos, minutos u horas de la administración de uno o más agentes terapéuticos activos. Por ejemplo, puede administrarse primero una dosis unitaria del compuesto de la invención, seguida en segundos o minutos por la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos activos. Alternativamente, puede administrarse primero una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos, seguida de la administración de una dosis unitaria del compuesto de la invención en cuestión de segundos o minutos. En algunos casos, puede ser deseable administrar primero una dosis unitaria del compuesto de la invención, seguida, después de un período de horas (por ejemplo, 1-12 horas), por la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos activos. En otros casos, puede ser deseable administrar primero una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos activos, seguida, tras un período de horas (por ejemplo, de 1 a 12 horas), de la administración de una dosis unitaria del compuesto de la invención.

[0195] La terapia de combinación puede proporcionar "sinergia" y "sinérgico", es decir, el efecto logrado cuando los ingredientes activos utilizados juntos es mayor que la suma de los efectos que resultan del uso de los compuestos por separado. Puede lograrse un efecto sinérgico cuando los ingredientes activos son: (1) coformulados y administrados o administrados simultáneamente en una formulación combinada; (2) administrados por alternancia o en paralelo como formulaciones separadas; o (3) mediante algún otro régimen. Cuando se administran en terapia de alternancia, puede lograrse un efecto sinérgico cuando los compuestos se administran o se administran secuencialmente, por ejemplo, en comprimidos, píldoras o cápsulas separadas, o mediante inyecciones diferentes en jeringas separadas. En general, durante la terapia de alternancia se administra una dosis eficaz de cada principio activo de forma secuencial, es decir, en serie, mientras que en la terapia combinada se administran conjuntamente dosis eficaces de dos o más principios activos. Un efecto antivírico sinérgico denota un efecto antivírico que es mayor que los efectos puramente aditivos previstos de los compuestos individuales de la combinación.

1. Terapia combinada para el tratamiento de *Neumovirus*

[0196] Los compuestos aquí proporcionados también se utilizan en combinación con otros agentes terapéuticos activos. Para el tratamiento de las infecciones por virus *Pneumoviridae*, preferentemente, el otro agente terapéutico activo es activo contra las infecciones por virus *Pneumoviridae*, en particular las infecciones por virus sincitial respiratorio y/o las infecciones por metapneumovirus. Ejemplos no limitantes de estos otros agentes terapéuticos activos contra el VRS son ribavirina, palivizumab, motavizumab, RSV-IGIV (*RespiGam*®), MEDI-557, A-60444 (también conocido como RSV604), MDT-637, BMS-433771, ALN-RSV0, ALX-0171 y mezclas de los mismos. Otros ejemplos no limitantes de otros agentes terapéuticos activos contra las infecciones por el virus respiratorio sincitial incluyen inhibidores de la proteína F del virus respiratorio sincitial, como AK-0529; RV-521, ALX-0171, JNJ-53718678, BTA-585 y presatovir; inhibidores de la ARN polimerasa, como lumicitabina y ALS-8112; anticuerpos antiproteína G del VRS, como mAb antiproteína G; inhibidores de la replicación viral, como nitazoxanida.

[0197] En algunas realizaciones, el otro agente terapéutico activo puede ser una vacuna para el tratamiento o prevención de RSV, incluyendo pero no limitado a MVA-BN RSV, RSV-F, MEDI-8897, JNJ-64400141, DPX-RSV, SynGEM, GSK-3389245A, GSK-300389-1A, vacuna RSV-MEDI deltaM2-2, VRC-RSVRGP084-00VP, Ad35-RSV-FA2, Ad26-RSV-FA2, y vacuna de subunidad de glicoproteína de fusión RSV.

[0198] Ejemplos no limitantes de otros agentes terapéuticos activos contra infecciones por metapneumovirus incluyen moduladores de sialidasa, como DAS-181; inhibidores de ARN polimerasa, como ALS-8112; y anticuerpos para el tratamiento de infecciones por Metapneumovirus, como EV-046113.

[0199] En algunas realizaciones, el otro agente terapéutico activo puede ser una vacuna para el tratamiento o la prevención de infecciones por metapneumovirus, incluyendo pero sin limitarse al ARNm-1653 y la vacuna rHMPV-Pa.

2. Terapia combinada para el tratamiento de *Picornaviridae*

[0200] Los compuestos aquí proporcionados también se utilizan en combinación con otros agentes terapéuticos activos. Para el tratamiento de las infecciones por virus *Picornaviridae*, preferentemente, el otro agente terapéutico activo es activo contra las infecciones por virus *Picornaviridae*, en particular las infecciones por Enterovirus. Ejemplos no limitantes de estos otros agentes terapéuticos activos son los inhibidores de la unión a la cápside, como el pleconaril, el BTA-798 (vapendavir) y otros compuestos divulgados por Wu, et al. (US 7,078,403) y Watson (US 7,166,604); proteína sialidasa de fusión como DAS-181; un inhibidor de la proteína de la cápside VP1 como VVX-003 y AZN-001; un inhibidor de la proteasa viral como CW-33; un inhibidor de la fosfatidilinositol 4 quinasa beta como GSK-480 y GSK-533; anticuerpo anti-EV71.

[0201] En algunas realizaciones, el otro agente terapéutico activo puede ser una vacuna para el tratamiento o la prevención de infecciones por virus *Picornaviridae*, incluidas, entre otras, las vacunas EV71, TAK-021 y la vacuna basada en el adenovector EV-D68.

3. Terapia combinada para infecciones respiratorias

[0202] Muchas de las infecciones de los virus *Pneumoviridae*, *Picornaviridae* y *Coronaviridae* son infecciones respiratorias. Por lo tanto, en combinación con los compuestos proporcionados en el presente documento, se pueden utilizar terapias activas adicionales para tratar los síntomas respiratorios y las secuelas de la infección. Los agentes adicionales se administran preferentemente por vía oral o por inhalación directa. Por ejemplo, otros agentes terapéuticos adicionales preferidos en combinación con los compuestos aquí proporcionados para el tratamiento de infecciones respiratorias víricas incluyen, entre otros, broncodilatadores y corticosteroides.

Glucocorticoids

[0203] Los glucocorticoides, que se introdujeron por primera vez como tratamiento del asma en 1950 (Carrier, Journal of Allergy, 21, 282-287, 1950), siguen siendo el tratamiento más potente y eficaz para esta enfermedad, aunque su mecanismo de acción aún no se conoce por completo (Morris, J. Allergy Clin. Immunol., 75 (1 Pt) 1-13, 1985). Lamentablemente, las terapias con glucocorticoides orales se asocian a profundos efectos secundarios indeseables, como obesidad troncular, hipertensión, glaucoma, intolerancia a la glucosa, aceleración de la formación de cataratas, pérdida mineral ósea y efectos psicológicos, todo lo cual limita su uso como agentes terapéuticos a largo plazo (Goodman y Gilman, 10ª edición, 2001). Una solución a los efectos secundarios sistémicos es administrar fármacos esteroideos directamente en el lugar de la inflamación. Los corticosteroides inhalados (CSI) se han desarrollado para mitigar los graves efectos adversos de los corticoides orales. Ejemplos no limitantes de corticosteroides que pueden usarse en combinaciones con los compuestos aquí proporcionados son dexametasona, fosfato sódico de dexametasona, fluorometolona, acetato de fluorometolona, loteprednol, etabonato de loteprednol, hidrocortisona, prednisolona, fludrocortisona, triamcinolona, acetónido de triamcinolona, betametasona, dipropionato de beclometasona, metilprednisolona, flucinolona, acetónido de flucinolona, flunisolida, flucortin-21-butilato, flumetasona, pivalato de flumetasona, budesonida, propionato de halobetasol, furoato de mometasona, fluticasona, AZD-7594, ciclesonida; o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Agentes antiinflamatorios

[0204] Otros agentes antiinflamatorios que actúan a través de mecanismos de cascada antiinflamatoria también son útiles como agentes terapéuticos adicionales en combinación con los compuestos aquí proporcionados para el tratamiento de infecciones respiratorias víricas. La aplicación de "moduladores de la transducción de señales antiinflamatorias" (denominados AISTM en este texto), como inhibidores de la fosfodiesterasa (p. ej., específicos de PDE-4, PDE-5 o PDE-7), inhibidores de factores de transcripción (p. ej., bloqueo de NFκB mediante la inhibición de IKK) o inhibidores de la cinasa (p. ej., bloqueo de P38 MAP, JNK, PI3K, EGFR o Syk) es un enfoque lógico para desactivar la inflamación, ya que estas pequeñas moléculas se dirigen a un número limitado de vías intracelulares de transducción de señales comunes, bloqueo de P38 MAP, JNK, PI3K, EGFR o Syk) es un enfoque lógico para desactivar la inflamación, ya que estas pequeñas moléculas se dirigen a un número limitado de vías intracelulares comunes, aquellas vías de transducción de señales que son puntos críticos para la intervención terapéutica antiinflamatoria (véase la revisión de P.J. Barnes, 2006). Estos agentes terapéuticos adicionales no limitantes incluyen: Ácido 5-(2,4-Difluoro-fenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (2-dimetilamino-etil)-amida (inhibidor de la cinasa P38 Map ARRY-797); 3-ciclopropilmetoxi-N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-4-difluorometoxi-benzamida (inhibidor de la PDE-4 Roflumilast); 4-[2-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-fenil-etil]-piridina (inhibidor de la PDE-4 CDP-840); N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-4-(difluorometoxi)-8-[(metilsulfonyl)amino]-1-dibenzofuranocarboxamida (inhibidor de la PDE-4 Oglemilast); N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-2-[1-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-1H-indol-3-il]-2-oxo-acetamida (inhibidor de la PDE-4 AWD 12-281); ácido 8-metoxi-2-trifluorometil-quinolina-5-carboxílico (3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-amida (inhibidor de la PDE-4 Sch 351591); 4-[5-(4-Fluorofenil)-2-(4-metanosulfinil-fenil)-1H-imidazol-4-il]-piridina (inhibidor de P38 SB-203850); 4-[4-(4-Fluoro-fenil)-1-(3-fenil-propil)-5-piridin-4-il-1H-imidazol-2-il]-but-3-yn-1-ol (inhibidor de P38 RWJ-67657); Ácido 4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-ciclohexanocarboxílico 2-dietilamino-etil éster (profármaco 2-dietil-etil éster de Cilomilast, inhibidor de la PDE-4); (3-cloro-4-fluorofenil)-[7-metoxi-6-(3-morfolin-4-il-propoxi)-quinazolin-4-il]-amina (Gefitinib, inhibidor del EGFR); y 4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-benzamida (Imatinib, inhibidor del EGFR).

Broncodilatadores agonistas β2-adrenorreceptores

[0205] Las combinaciones que comprenden broncodilatadores agonistas β2-adrenorreceptores inhalados como formoterol, albuterol o salmeterol con los compuestos proporcionados en el presente documento también son combinaciones adecuadas, pero no limitantes, útiles para el tratamiento de infecciones víricas respiratorias.

[0206] También se utilizan combinaciones de broncodilatadores inhalados agonistas β2-adrenorreceptores como el formoterol o el salmeterol con ICS para tratar tanto la broncoconstricción como la inflamación (Symbicort® y Advair®, respectivamente). Las combinaciones que comprenden estos ICS y combinaciones de agonistas β2-adrenorreceptores

junto con los compuestos aquí proporcionados también son combinaciones adecuadas, pero no limitantes, útiles para el tratamiento de infecciones virales respiratorias.

[0207] Otros ejemplos de agonistas adrenoceptores Beta 2 son la bedoradrina, el vilanterol, el indacaterol, el olodaterol, el tulobuterol, el formoterol, el abediterol, el salbutamol, el arformoterol, el levalbuterol, el fenoterol y el TD-5471.

Anticholinergics

[0208] Para el tratamiento o profilaxis de la broncoconstricción pulmonar, los anticolinérgicos son de uso potencial y, por lo tanto, útiles como agente terapéutico adicional en combinación con los compuestos proporcionados en el presente documento para el tratamiento de infecciones respiratorias virales. Estos anticolinérgicos incluyen, entre otros, los antagonistas del receptor muscarínico (en particular del subtipo M3) que han demostrado eficacia terapéutica en el hombre para el control del tono colinérgico en la EPOC (Witek, 1999); ácido 1-{4-hidroxi-1-[3,3,3-tris-(4-fluoro-fenil)-propionil]-pirrolidin-2-carbonil}-pirrolidin-2-carboxílico (1-metil-piperidin-4-ilmetil)-amida; 3-[3-(2-dietilamino-acetoxi)-2-fenil-propioniloxi]-8-isopropil-8-metil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano (lpratropio-N,N-dietilglicinato); éster 1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido 1-ciclo[2.2.2]isoquinolina-2-carboxílico (Solifenacina); éster 1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido 2-hidroximetil-4-metanosulfinil-2-fenil-butírico (Solifenacina); éster 1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido 2-hidroximetil-4-metanosulfinil-2-fenil-butírico (Solifenacina).2]oct-3-il éster (Revatropato); 2-{1-[2-(2,3-Dihidro-benzofurano-5-il)-etil]-pirrolidin-3-il}-2,2-difenilacetamida (Darifenacina); 4-Azepan-1-il-2,2-difenil-butiramida (Buzepide); 7-[3-(2-Dietilamino-acetoxi)-2-fenil-propioniloxi]-9-etil-9-metil-3-oxa-9-azonia-triciclo[3.3.1.02,4]nonano (Oxitropio-N,N-dietilglicinato); 7-[2-(2-Dietilamino-acetoxi)-2,2-di-tiofeno-2-il-acetoxi]-9,9-dimetil-3-oxa-9-azonia-triciclo[3.3.1.02,4]nonano (Tiotropio-N,N-dimetilglicinato); Ácido 2-(3-diisopropilamino-1-fenil-propil)-4-metil-fenil éster dimetilaminoacético (Tolterodina-N,N-dimetilglicinato); 3-[4,4-Bis-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-imidazolidin-1 -il]-1 -metil-1 -(2-oxo-2-pyridin-2-il-etil)-pirrolidinio; 1-[1-(3-Fluoro-benzilo)-piperidin-4-il]-4,4-bis-(4-fluoro-fenil)-imidazolidin-2-one; 1-ciclooctilo-3-(3-methoxy-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-1-fenil-prop-2-in-1-ol; 3-[2-(2-Dietilamino-acetoxi)-2,2-di-thiophen-2-il-acetoxi]-1-(3 -fenoxi-propil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano (N,N-dietilglicinato de aclidinio); o éster 1-metil-1-(2-fenoxi-etil)-piperidin-4-il del ácido (2-dietilamino-acetoxi)-di-tiofen-2-il-acético; revefenacina, bromuro de glicopirronio, bromuro de umeclidinio, bromuro de tiotropio, bromuro de aclidinio, bromuro de bencicloquidío.

Agentes mucolíticos

[0209] Los compuestos aquí proporcionados también pueden combinarse con agentes mucolíticos para tratar tanto la infección como los síntomas de las infecciones respiratorias. Un ejemplo no limitativo de agente mucolítico es el ambroxol. Del mismo modo, los compuestos pueden combinarse con expectorantes para tratar tanto la infección como los síntomas de las infecciones respiratorias. Un ejemplo no limitativo de expectorante es la guaifenesina.

[0210] La solución salina hipertónica nebulizada se utiliza para mejorar el aclaramiento inmediato y a largo plazo de las vías respiratorias pequeñas en pacientes con enfermedades pulmonares (Kuzik, J. Pediatrics 2007, 266). Así, los compuestos aquí proporcionados también pueden combinarse con solución salina hipertónica nebulizada, especialmente cuando la infección vírica se complica con bronquiolitis. La combinación del compuesto proporcionado en el presente documento con solución salina hipertónica también puede comprender cualquiera de los agentes adicionales mencionados anteriormente. En una realización, se utiliza solución salina hipertónica nebulizada al 3%.

4. Terapia combinada para el tratamiento de las infecciones por virus *Flaviviridae*

[0211] Los compuestos y composiciones aquí proporcionados también se utilizan en combinación con otros agentes terapéuticos activos. Para el tratamiento de las infecciones por virus *Flaviviridae*, preferiblemente, el otro agente terapéutico activo es activo contra las infecciones por virus *Flaviviridae*.

[0212] Para el tratamiento de la infección por el virus del dengue, ejemplos no limitantes de los otros agentes terapéuticos activos son moduladores del factor de la célula huésped, como GBV-006; fenretinida ABX-220, BRM-211; inhibidores de la alfa-glucosidasa 1, como celgosivir; antagonistas del receptor del factor activador de plaquetas (PAFR), como el modipafant; moduladores de la cadherina-5/factor Ia, como el FX-06; inhibidores del NS4B, como el JNJ-8359; moduladores del empalme del ARN vírico, como el ABX-202; un inhibidor de la polimerasa NS5; un inhibidor de la proteasa NS3; y un modulador del TLR.

[0213] En algunas realizaciones, el otro agente terapéutico activo puede ser una vacuna para el tratamiento o la prevención del dengue, incluyendo pero sin limitarse a TetraVax-DV, Dengvaxia®, DPIV-001, TAK-003, vacuna viva atenuada contra el dengue, vacuna tetravalente contra el dengue, vacuna tetravalente de ADN, rDEN2delta30-7169; y DENV-1 PIV.

5. Terapia combinada para el tratamiento de *Filoviridae* infecciones por virus

[0214] Los compuestos aquí proporcionados también se utilizan en combinación con otros agentes terapéuticos activos. Para el tratamiento de las infecciones por virus *Filoviridae*, preferentemente, el otro agente terapéutico activo es activo contra las infecciones por virus *Filoviridae*, en particular las infecciones por virus de Marburgo, virus Ébola y virus Cueva.

Ejemplos no limitantes de estos otros agentes terapéuticos activos son: ribavirina, amiodarona, dronedarona, verapamilo, plasma convaleciente del Ébola (ECP), TKM-100201, BCX4430 ((2S,3S,4R,5R)-2-(4-amino-5H-pirrolol[3,2-d]pirimidin-7-il)-5-(hidroximetil)pirrolidin-3,4-diol), TKM-Ebola, T-705 monofosfato, T-705 difosfato, T-705 trifosfato, FGI-106 (1-N,7-N-bis[3-(dimetilamino)propil]-3,9-dimetilquinolino[8,7-h]quinolona-1,7-diamina), rNAPc2, OS-2966, brincidofovir, remdesivir; inhibidores de la ARN polimerasa, como galidesivir, favipiravir (también conocido como T-705 o Avigan), JK-05; moduladores del factor de la célula huésped, como GMV-006; moduladores de la cadherina-5/factor Ia, como FX-06; y anticuerpos para el tratamiento del Ébola, como REGN-3470-3471-3479 y ZMapp.

[0215] Otros agentes terapéuticos activos no limitantes contra el Ébola incluyen un inhibidor de la alfa glucosidasa 1, un inhibidor de la cathepsina B, un antagonista de CD29, un inhibidor de la nointegrina 1 captadora de ICAM-3 dendrítica, un antagonista del receptor de estrógeno, un antagonista del factor VII modulador del antígeno HLA de clase II, un modulador del factor de la célula huésped, un ligando del interferón alfa, un inhibidor neutro de la alfa glucosidasa AB, un inhibidor de la proteína C1 de la enfermedad de Niemann-Pick, un inhibidor de la nucleoproteína, un inhibidor del cofactor de la polimerasa VP35, un inhibidor de la serina proteasa, un inhibidor del factor tisular, un agonista del TLR-3, un inhibidor de la glicoproteína de la envoltura vírica y un inhibidor de la entrada del virus del Ébola (inhibidores NPC1).

[0216] En algunas realizaciones, el otro agente terapéutico activo puede ser una vacuna para el tratamiento o la prevención del Ébola, incluyendo pero sin limitarse a VRC-EBOADC076-00-VP, vacuna contra el Ébola basada en adenovirus, rVSV-EBOV, rVSVN4CT1-EBOVGP, régimen MVA-BN Filo + Ad26-ZEBOV, INO-4212, VRC-EBODNA023-00-VP, VRC-EBOADC069-00-VP, vacuna GamEvac-combi, SRC VB Vector, vacuna HPIV3/EboGP, MVA-EBOZ, vacuna de glicoproteína recombinante contra el Ébola, vacuna contra el Ébola basada en el vector 5 de adenovirus Vaxart, vacuna FiloVax, GOVX-E301 y GOVX-E302.

[0217] Los compuestos aquí proporcionados también pueden usarse en combinación con oligómeros morfolinos de fosforamidato (PMO), que son análogos sintéticos de oligonucleótidos antisentido diseñados para interferir con los procesos traslacionales formando dúplex de pares de bases con secuencias específicas de ARN. Algunos ejemplos de PMO son, entre otros, AVI-7287, AVI-7288, AVI-7537, AVI-7539, AVI-6002 y AVI-6003.

[0218] Los compuestos proporcionados aquí también están destinados para su uso con el cuidado general proporcionado a los pacientes con infecciones virales *Filoviridae*, incluyendo líquidos parenterales (incluyendo solución salina de dextrosa y lactato de Ringer's lactate) y nutrición, profilaxis antibiótica (incluyendo metronidazol y antibióticos de cefalosporina, como ceftriaxona y cefuroxima) y/o antifúngica, medicación para la fiebre y el dolor, antieméticos (como metoclopramida) y/o agentes antidiarreicos, suplementos vitamínicos y minerales (incluyendo vitamina K y sulfato de zinc), agentes antiinflamatorios (como ibuprofeno), analgésicos, y medicamentos para otras enfermedades comunes en la población de pacientes, como agentes antipalúdicos (incluidos el arteméter y la terapia combinada de artesunato-lumefantrina), tifoidea (incluidos antibióticos quinolónicos, como la ciprofloxacina, antibióticos macrólidos, como la azitromicina, antibióticos cefalosporínicos, como la ceftriaxona, o aminopenicilinas, como la ampicilina), o shigelosis.

X. Preparación del compuesto

[0219] En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona procesos e intermedios útiles para preparar los compuestos aquí proporcionados o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

[0220] Los compuestos descritos en el presente documento pueden purificarse por cualquiera de los medios conocidos en la técnica, incluidos los medios cromatográficos, como la cromatografía líquida de alta resolución (CLAR), la cromatografía preparativa en capa fina, la cromatografía en columna flash y la cromatografía de intercambio iónico. Puede utilizarse cualquier fase estacionaria adecuada, incluidas fases normales e invertidas, así como resinas iónicas. Lo más habitual es que los compuestos divulgados se purifiquen mediante cromatografía en gel de sílice y/o alúmina.

[0221] Durante cualquiera de los procesos de preparación de los compuestos aquí proporcionados, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas en cuestión. Esto puede conseguirse mediante grupos protectores convencionales como se describe en obras estándar, como T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 4ª ed., Wiley, Nueva York 2006. Los grupos protectores pueden eliminarse en una etapa posterior conveniente utilizando métodos conocidos en la técnica.

[0222] Entidades químicas ejemplares útiles en los métodos de las realizaciones se describirán ahora por referencia a esquemas sintéticos ilustrativos para su preparación general en el presente documento y los ejemplos específicos que siguen. Los expertos reconocerán que, para obtener los varios compuestos herein, empezando los materiales pueden ser suitablemente seleccionados de modo que el finalmente deseado sustituyente será llevado a través del esquema de reacción con o sin protección como apropiado de rendir el producto deseado. Alternativamente, puede ser necesario o deseable emplear, en lugar del sustituyente finalmente deseado, un grupo adecuado que pueda ser llevado a través del esquema de reacción y sustituido según convenga con el sustituyente deseado. Además, un experto en la materia reconocerá que las transformaciones mostradas en los esquemas siguientes pueden realizarse en cualquier orden que sea compatible con la funcionalidad de los grupos colgantes particulares.

[0223] Los métodos de la presente divulgación generalmente proporcionan un enantiómero o diastereómero específico

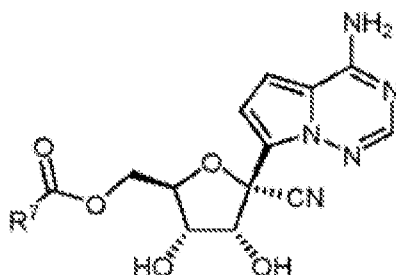
como producto deseado, aunque la estereoquímica del enantiómero o diastereómero no se determinó en todos los casos. Cuando no se determina la estereoquímica del estereocentro específico en el enantiómero o diastereómero, el compuesto se dibuja sin mostrar ninguna estereoquímica en ese estereocentro específico aunque el compuesto pueda ser sustancialmente enantioméricamente o diastereoméricamente puro.

[0224] Las síntesis representativas de los compuestos de la presente divulgación se describen en los esquemas siguientes y en los ejemplos particulares que siguen.

[0225] Los compuestos de la presente divulgación pueden prepararse utilizando los métodos divulgados en el presente documento y modificaciones rutinarias de los mismos, que serán evidentes para un artesano experto dada la divulgación en el presente documento y métodos bien conocidos en el arte. Además de los métodos aquí descritos, pueden utilizarse métodos sintéticos convencionales y bien conocidos. La síntesis de los compuestos típicos aquí descritos puede realizarse como se describe en los siguientes ejemplos. Si están disponibles, los reactivos pueden comprarse comercialmente, por ejemplo, a Sigma Aldrich u otros proveedores de productos químicos. En general, los compuestos aquí descritos son típicamente estables y aislables a temperatura y presión ambiente. Los compuestos aquí preparados pueden purificarse utilizando los métodos conocidos por la persona con conocimientos ordinarios en la materia, incluidos los aquí descritos. Un artesano experto apreciará que cuando los ácidos (por ejemplo, TFA) están presentes en los disolventes de purificación, entonces el producto final puede aislarse como una sal (por ejemplo, sal TFA).

Método de preparación de compuestos de fórmula Ib

[0226] Un compuesto de Fórmula Ib puede hacerse usando el método descrito a continuación. La forma cristalina reivindicada es una forma cristalina de un compuesto comprendido en el ámbito de aplicación de la Fórmula Ib:



Fórmula Ib

donde:

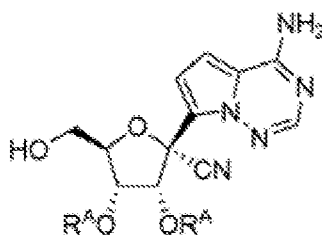
R^7 es alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_8 , alquinilo C_2-C_8 , carbociclilo C_3-C_8 , arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S; y en el que el grupo R^7 está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, y fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, y alquilo C_1-C_6 ;

cada R^8 es independientemente H, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 y cicloalquilo C_3-C_6 ;

cada R^9 es independientemente H, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 y cicloalquilo C_3-C_6 ; y

cada R^{10} es independientemente H, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 y cicloalquilo C_3-C_6 ;

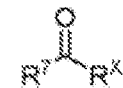
el método comprende el acoplamiento de un compuesto de Fórmula A:



Fórmula A

en el que cada R^A es independientemente un grupo protector hidroxilo o dos grupos R^A unidos para formar un grupo $-C(R^B)_2-$, en el que R^B es H, alquilo C_1-C_8 , fenilo o fenilo sustituido;

con una pareja de acoplamiento de Fórmula B:



Fórmula B

donde R^X es cloro, hidroxilo, $-OCOR^Y$;

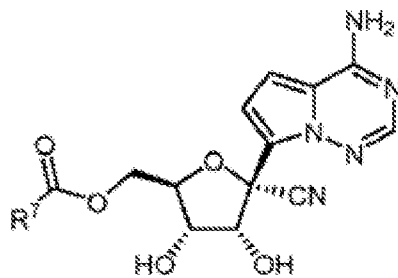
R^Y es alquilo C_1-C_8 , alqueniilo C_2-C_8 , alquinilo C_2-C_8 , carbociclilo C_3-C_8 , arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 6 a 1, 2 miembros que contiene 3 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S; y en el que el grupo R^Y está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, $-N_3$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, y fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, y alquilo C_1-C_6 ;

cada R^8 es independientemente H, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 y cicloalquilo C_3-C_6 ;

cada R^9 es independientemente H, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 y cicloalquilo C_3-C_6 ; y

cada R^{10} es independientemente H, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 haloalquilo y cicloalquilo C_3-C_6 .

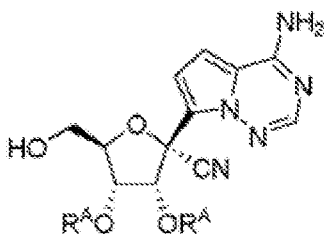
[0227] En algunas realizaciones, la divulgación proporciona métodos para hacer el compuesto de Fórmula Ib:



Fórmula Ib

donde R^7 es alquilo C_1-C_8 ;

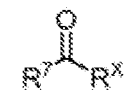
el método que comprende acoplar el compuesto de Fórmula A es:



Fórmula A

en el que cada R^A es independientemente un grupo protector hidroxilo o dos grupos R^A unidos para formar un grupo $-C(R^B)_2-$, en el que R^B es H o alquilo C_1-C_8 ;

con una pareja de acoplamiento de Fórmula B es:



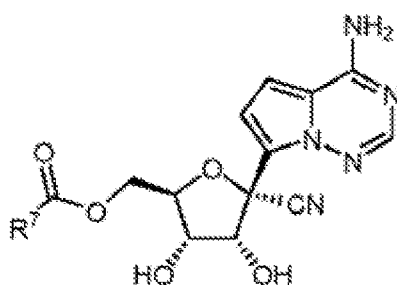
Fórmula B ;

5

10 donde R^X es cloro, hidroxilo, $-OCOR^Y$;

R^Y es alquilo C_1-C_8 o arilo C_6-C_{10} ; y donde el grupo R^Y está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno.

15 [0228] En algunas realizaciones la divulgación proporciona métodos para hacer el compuesto de Fórmula Ib:



Fórmula Ib

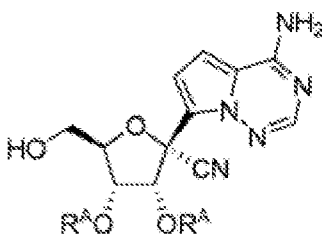
20

25

30

donde R^7 es alquilo C_1-C_3 ;

el método que comprende acoplar el compuesto de Fórmula A es:



Fórmula A ;

35

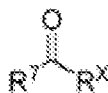
40

45

en el que cada R^A es independientemente un grupo protector hidroxilo o dos grupos R^A unidos para formar un grupo $-C(R^B)_2-$, en el que R^B es H o alquilo C_1-C_8 ;

50

con una pareja de acoplamiento de Fórmula B es:



Fórmula B ;

55

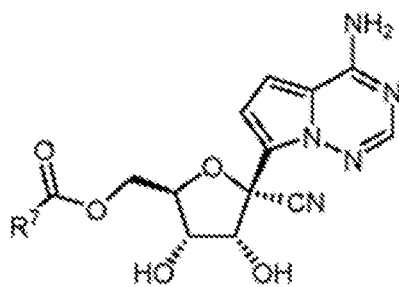
60

donde R^X es cloro, hidroxilo, $-OCOR^Y$;

R^Y es alquilo C_1-C_3 o fenilo; y donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno.

65

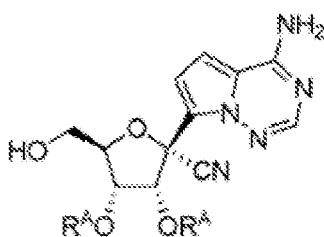
[0229] En algunas realizaciones la divulgación proporciona métodos para hacer el compuesto de Fórmula Ib:



Fórmula Ib

donde R⁷ es alquilo C₃;

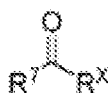
el método que comprende acoplar el compuesto de Fórmula A es:



Fórmula A

en el que cada R^A es independientemente un grupo protector hidroxilo o dos grupos R^A unidos para formar un grupo -C(R^B)₂- , en el que R^B es H o alquilo C₁-C₈;

con una pareja de acoplamiento de Fórmula B es:

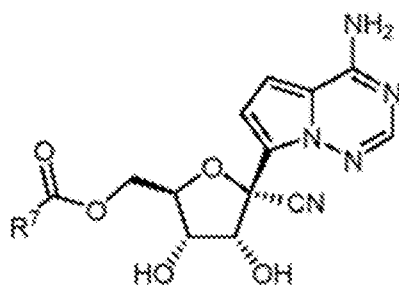


Fórmula B

donde R^X es cloro, hidroxilo, -OCOR^Y;

R^Y es alquilo C₃ o fenilo; y donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno.

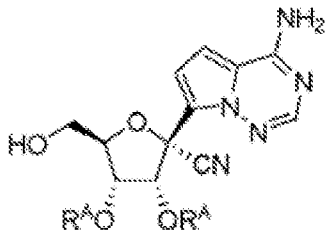
[0230] En algunas realizaciones la divulgación proporciona métodos para hacer el compuesto de Fórmula Ib:



Fórmula Ib

en el que R^7 es isopropilo;

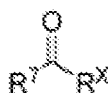
el método que comprende acoplar el compuesto de Fórmula A es:



Fórmula A

en el que los dos grupos R^A en se unen para formar un grupo $-C(R^B)_2-$, en el que R^B es H o alquilo C_1-C_3 ;

con una pareja de acoplamiento de Fórmula B es:

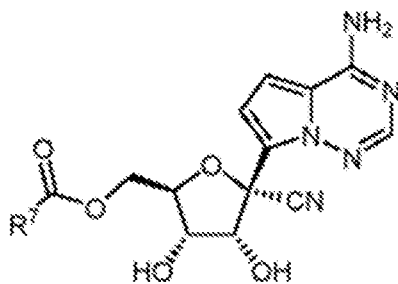


Fórmula B

donde R^X es cloro, hidroxilo, $-OCOR^Y$;

R^Y es isopropilo o fenilo; y donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno.

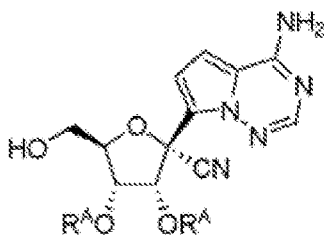
[0231] En algunas realizaciones la divulgación proporciona métodos para hacer el compuesto de Fórmula Ib:



Fórmula Ib

en el que R^7 es isopropilo;

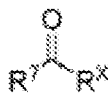
el método que comprende acoplar el compuesto de Fórmula A es:



Fórmula A

en el que los dos grupos R^A en se unen para formar un grupo $-C(R^B)_2-$, en el que R^B es H o metilo;

con una pareja de acoplamiento de Fórmula B es:

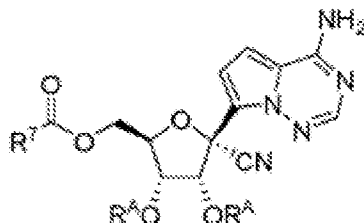


Fórmula B

donde R^X es cloro, hidroxilo, $-OCOR^Y$;

R^Y es isopropilo o fenilo; y en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos cloro.

[0232] En algunas realizaciones, el acoplamiento del compuesto de Fórmula A con el compañero de acoplamiento de Fórmula B, da como resultado un compuesto de Fórmula C:



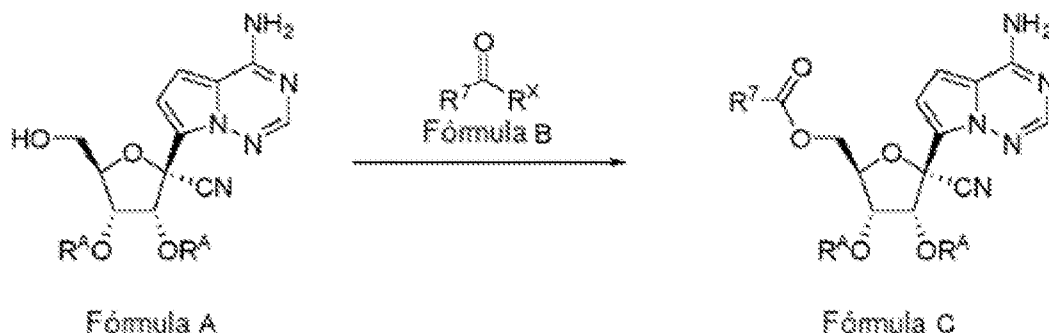
Fórmula C

donde R^A y R^7 son cada uno como se define en el presente documento para diversas realizaciones del método de fabricación de los compuestos de Fórmula Ib.

[0233] En algunas realizaciones, el método de fabricación del compuesto de Fórmula Ib, comprende además desproteger el compuesto de Fórmula C para obtener el compuesto de Fórmula Ib. En algunas realizaciones, la desprotección del compuesto de Fórmula C comprende el uso de un ácido. En algunas realizaciones, el uso de un ácido de estructura general HX (donde X es la base conjugada) para la desprotección del compuesto de Fórmula C da como resultado una sal del compuesto de Fórmula Ib (Fórmula Ib-HX). Cuando el compuesto desprotegido se obtiene como sal, puede realizarse opcionalmente una etapa de basificación libre. En algunas realizaciones, la etapa de basificación libre comprende el tratamiento con una base.

Reacción de acoplamiento de Fórmula A y Fórmula B

[0234]



[0235] El método de fabricación del compuesto de Fórmula Ib proporcionado en el presente comprende acoplar el compuesto de Fórmula A con el compañero de acoplamiento de Fórmula B.

[0236] En algunas realizaciones, de la pareja de acoplamiento de Fórmula B, R^X es cloro. En algunas realizaciones, R^X es hidroxilo. En algunas realizaciones, R^X es $-\text{OCOR}^Y$. En algunas realizaciones, R^X es $-\text{OCOR}^Y$; en las que R^Y es igual que R^7 o R^Y es arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, $-\text{N}_3$, $-\text{OR}^8$, $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, y fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, y $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo. En algunas realizaciones, R^X es $-\text{OCOR}^Y$; donde R^Y es igual que R^7 o R^Y es arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes; donde cada sustituyente es independientemente un halógeno. En algunas realizaciones, R^X es $-\text{OCOR}^Y$; donde R^Y es igual que R^7 o R^Y es fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes; donde cada sustituyente es independientemente un halógeno. En algunas realizaciones, R^X es $-\text{OCOR}^Y$; donde R^Y es igual que R^7 . En algunas realizaciones, R^X es $-\text{OCOR}^Y$; donde R^Y es fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes; donde cada sustituyente es independientemente un halógeno. En algunas realizaciones, R^X es $-\text{OCOR}^Y$; donde R^Y es igual que R^7 o R^Y es fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos cloro.

[0237] El compañero de acoplamiento de Fórmula B puede utilizarse en cualquier cantidad adecuada. En algunas realizaciones, la cantidad de Fórmula B es de al menos 1,0 eq. (mol/mol) con respecto al compuesto de Fórmula A. En algunas realizaciones, la cantidad de Fórmula B es de 0,1-10,0 eq. (mol/mol) con respecto al compuesto de Fórmula A. En algunas realizaciones, la cantidad de Fórmula B es de 0,5-5,0 eq. (mol/mol) con respecto al compuesto de Fórmula A. En algunas realizaciones, la cantidad de Fórmula B es 1,0-2,0 eq. (mol/mol) con respecto al compuesto de Fórmula A. En algunas realizaciones, la cantidad de Fórmula B es 1,0-1,5 eq. (mol/mol) con respecto al compuesto de Fórmula A. En algunas realizaciones, la cantidad de Fórmula B es 1,2 eq. (mol/mol) con respecto al compuesto de Fórmula A.

[0238] En algunas realizaciones, el acoplamiento de la Fórmula A con el compañero de acoplamiento de la Fórmula B se realiza en presencia de un catalizador. Puede utilizarse cualquier catalizador adecuado. En algunas realizaciones, el catalizador es un heterociclo nitrogenado, azodicarboxilato, reactivo de acoplamiento de tipo guanidinio y uronio, trifenilfosfina, tri-n-butilfosfina, o S,S-Bis(4,6-dimetil-2-pirimidinil) carboditioato.

[0239] En algunas realizaciones, el acoplamiento de la Fórmula A con el compañero de acoplamiento de la Fórmula B se realiza en presencia de un catalizador; en el que el catalizador es un heterociclo nitrogenado. En algunas realizaciones, el catalizador es 4-dimetilaminopiridina (DMAP), 1-metilimidazol, imidazol o piridina. En algunas realizaciones, el catalizador es 1-metilimidazol. En algunas realizaciones, el catalizador es imidazol. En algunas realizaciones, el catalizador es piridina. En algunas realizaciones, el catalizador es DMAP.

[0240] En algunas realizaciones, el acoplamiento de la Fórmula A con el compañero de acoplamiento de la Fórmula B se realiza en presencia de un catalizador; en el que el catalizador es un azodicarboxilato. En algunas realizaciones, el catalizador es 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, dicitclohexilcarbodiimida, azodicarboxilato de dietilo o azodicarboxilato de diisopropilo. En algunas realizaciones, el catalizador es 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida. En algunas realizaciones, el catalizador es dicitclohexilcarbodiimida. En algunas realizaciones, el catalizador es azodicarboxilato de dietilo. En algunas realizaciones, el catalizador es azodicarboxilato de diisopropilo.

[0241] En algunas realizaciones, el acoplamiento de la Fórmula A con el compañero de acoplamiento de la Fórmula B se realiza en presencia de un catalizador; en el que el catalizador es un reactivo de acoplamiento de tipo guanidinio y uronio. En algunas realizaciones, el catalizador es N-[dimetilamino]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]-piridin-1-ilmetileno]-N-metilmetanaminio hexafluorofosfato N-óxido (HATU), N-[(1H-benzotriazol-1-il)-(dimetilamino)-metileno]-N-metilmetanaminio hexafluorofosfato N-óxido (HBTU), N-óxido de N-[(1H-benzotriazol-1-il)-(dimetilamino)-metileno]-N-metilmetanaminio tetrafluoroborato de N (TBTU), tetrafluoroborato de 2-(2-oxo-1(2H)-piridil-1,1,3,3-tetrametiluronio

- (TPTU), O-[(ciano(etoxicarbonil)metilnamino)-N,N,N',N'-tetrametiluronio tetrafluoroborato (TOTU), o (1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenaminoxio)dimetilamino-morfolino-carbenio hexafluorofosfato (COMU). En algunas realizaciones, el catalizador es N-[dimetilamino]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]-piridin-1-ilmetil]-N-metimetanaminio hexafluorofosfato N-óxido (HATU). En algunas realizaciones, el catalizador es HBTU. En algunas realizaciones, el catalizador es TBTU. En algunas realizaciones, el catalizador es TPTU. En algunas realizaciones, el catalizador es TOTU. En algunas realizaciones, el catalizador es COMU.
- [0242]** En algunas realizaciones, el acoplamiento de la Fórmula A con el compañero de acoplamiento de la Fórmula B se realiza en presencia de un catalizador; en el que el catalizador es trifenilfosfina, tri-n-butilfosfina o S,S-Bis(4,6-dimetil-2-pirimidinil) carboditioato. En algunas realizaciones, el catalizador es trifenilfosfina. En algunas realizaciones, el catalizador es tri-n-butilfosfina. En algunas realizaciones, el catalizador es S,S-Bis(4,6-dimetil-2-pirimidinil) carboditioato.
- [0243]** El catalizador puede utilizarse en cualquier cantidad adecuada. En algunas realizaciones, la cantidad de catalizador es de 1-100 mol% con respecto al compuesto de Fórmula A. En algunas realizaciones, la cantidad de catalizador es de 1-50 mol% con respecto al compuesto de Fórmula A. En algunas realizaciones, la cantidad de catalizador es de 1-10 mol% con respecto al compuesto de Fórmula A. En algunas realizaciones, la cantidad de catalizador es de 1-5 mol% con respecto al compuesto de Fórmula A. En algunas realizaciones, la cantidad de catalizador es de 3 mol% con respecto al compuesto de Fórmula A. En algunas realizaciones, no se utiliza catalizador.
- [0244]** En algunas realizaciones, 1-10 mol% de DMAP se utiliza como catalizador para el acoplamiento de la Fórmula A con la Fórmula B. En algunas realizaciones, 1-5 mol% de DMAP se utiliza como catalizador para el acoplamiento de la Fórmula A con la Fórmula B. En algunas realizaciones, 3 mol% de DMAP se utiliza como catalizador para el acoplamiento de la Fórmula A con la Fórmula B.
- [0245]** En algunas realizaciones, el acoplamiento de la Fórmula A con el compañero de acoplamiento de la Fórmula B se realiza además en presencia de una base. Puede utilizarse cualquier base adecuada. En algunas realizaciones, la base utilizada es una base inorgánica. En algunos ejemplos, la base es un carbonato, un bicarbonato, un fosfato dibásico metálico, un fosfato tribásico metálico o una base que contiene nitrógeno.
- [0246]** En algunas realizaciones, la base es un bicarbonato. En algunas realizaciones, la base es bicarbonato de litio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, la base es bicarbonato sódico, bicarbonato potásico o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, la base es bicarbonato de litio. En algunas realizaciones, la base es bicarbonato sódico. En algún ejemplo la base es bicarbonato potásico.
- [0247]** En algunas realizaciones, la base es un carbonato. En algunas realizaciones, la base es carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, la base es carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, la base es carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, la base es carbonato sódico, carbonato potásico o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, la base es carbonato de litio. En algunas realizaciones, la base es carbonato sódico. En algunas realizaciones, la base es carbonato potásico. En algunas realizaciones, la base es carbonato de cesio.
- [0248]** En algunas realizaciones, la base es un fosfato dibásico metálico. En algunas realizaciones, la base es fosfato dibásico de sodio, fosfato dibásico de potasio o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, la base es fosfato sódico dibásico. En algunas realizaciones, la base es fosfato de potasio dibásico.
- [0249]** En algunas realizaciones, la base es un fosfato tribásico metálico. En algunas realizaciones, la base es fosfato sódico tribásico, fosfato potásico tribásico o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, la base es fosfato sódico tribásico. En algunas realizaciones, la base es fosfato potásico tribásico.
- [0250]** En algunas realizaciones, la base es una base que contiene nitrógeno. En algunos ejemplos, la base es un azaareno, una amina o una amidina. En algunas realizaciones, la base es piridina, 2,6-lutidina, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, o una combinación de las mismas. En algunas realizaciones, la base es un azaareno. En algunas realizaciones, la base es piridina o 2,6-lutidina. En algunas realizaciones, la base es una amina. En algunas realizaciones, la base es trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina o 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano. En algunas realizaciones, la base es una amidina. En algunas realizaciones, la base es 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno.
- [0251]** Puede utilizarse cualquier cantidad adecuada de base. En algunas realizaciones, la cantidad de base utilizada es de aproximadamente 0,0 a 10,0 eq. (mol/mol) con respecto al compuesto de Fórmula A. En algunas realizaciones, la cantidad de base utilizada es de aproximadamente 0,0, 0,1, 0,5, 1,0, 2,0, 3,0, 4,0, 5,0, 6,0, 7,0, 8,0, 9,0 o 10,0 eq. 0, 5,0, 6,0, 7,0, 8,0, 9,0, o 10,0 eq. (mol/mol) con respecto al compuesto de Fórmula A. En algunas realizaciones, la cantidad de base utilizada es de aproximadamente 0,0-1,0 eq. (mol/mol) con respecto al compuesto de Fórmula A. En algunas realizaciones, la cantidad de base utilizada es aproximadamente 0,0-2,0 eq. (mol/mol) con respecto al compuesto de Fórmula A. En algunas realizaciones, la cantidad de base utilizada es aproximadamente 0,0-3,0 eq. (mol/mol) con respecto

al compuesto de Fórmula A. En algunas realizaciones, la cantidad de base utilizada es aproximadamente 0,0-0,5 eq. (mol/mol) con respecto al compuesto de Fórmula A. En algunas realizaciones, no se utiliza base.

- 5 **[0252]** El acoplamiento del compuesto de Fórmula A con el compañero de acoplamiento de Fórmula B puede realizarse en presencia de un disolvente. Puede utilizarse cualquier disolvente adecuado. En algunas realizaciones, el disolvente es un disolvente éter orgánico, un disolvente halogenado, un disolvente aprótico polar, un disolvente cetona orgánico, un disolvente éster orgánico, un disolvente hidrocarburo o un disolvente nitrilo. En algunas realizaciones, el disolvente comprende además agua.
- 10 **[0253]** En algunas realizaciones, el disolvente es un éter orgánico. En algunos ejemplos, el disolvente es éter dietílico, terc-butil metil éter, tetrahidrofurano (THF), metiltetrahidrofurano (MeTHF), o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el disolvente es éter dietílico. En algunas realizaciones, el disolvente es terc-butil metil éter. En algunas realizaciones, el disolvente es THF. En algunas realizaciones, el disolvente es MeTHF. En algunas realizaciones, el disolvente es una combinación de un éter orgánico y agua. En algunas realizaciones, el disolvente comprende éter dietílico, terc-butil metil éter, tetrahidrofurano (THF), metiltetrahidrofurano (MeTHF), o una combinación de los mismos y agua. En algunas realizaciones, el disolvente comprende agua y éter dietílico. En algunas realizaciones, el disolvente comprende agua y terc-butil metil éter. En algunas realizaciones, el disolvente comprende agua y THF. En algunas realizaciones, el disolvente comprende agua y MeTHF.
- 15 **[0254]** En algunas realizaciones, el disolvente es un disolvente halogenado. En algunas realizaciones, el disolvente es diclorometano (DCM), 1,2-dicloroetano o clorobenceno. En algunas realizaciones, el disolvente es DCM. En algunas realizaciones, el disolvente es 1,2-dicloroetano. En algunas realizaciones, el disolvente es clorobenceno. En algunas realizaciones, el disolvente comprende además agua. En algunas realizaciones, el disolvente comprende agua y clorobenceno. En algunas realizaciones, el disolvente comprende agua y diclorometano (DCM). En algunas realizaciones, el disolvente comprende agua y 1,2-dicloroetano.
- 20 **[0255]** En algunas realizaciones, el disolvente es un disolvente aprótico polar. En algunas realizaciones, el disolvente es *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida o *N*-metil-2-pirrolidona. En algunas realizaciones, el disolvente es *N,N*-dimetilformamida. En algunas realizaciones, el disolvente es *N,N*-dimetilacetamida. En algunas realizaciones, el disolvente es *N*-metil-2-pirrolidona. En algunas realizaciones, el disolvente comprende además agua. En algunas realizaciones, el disolvente comprende agua y *N,N*-dimetilformamida. En algunas realizaciones, el disolvente comprende agua y *N,N*-dimetilacetamida. En algunas realizaciones, el disolvente comprende agua y *N*-metil-2-pirrolidona.
- 25 **[0256]** En algunas realizaciones, el disolvente es una cetona orgánica. En algunas realizaciones, el disolvente es acetona, 2-butanona o 4-metil-2-pentanona. En algunas realizaciones, el disolvente es acetona. En algunas realizaciones, el disolvente es 2-butanona. En algunas realizaciones, el disolvente es 4-metil-2-pentanona. En algunas realizaciones, el disolvente comprende además agua. En algunas realizaciones, el disolvente comprende agua y acetona. En algunas realizaciones, el disolvente comprende agua y 2-butanona. En algunas realizaciones, el disolvente comprende agua y 4-metil-2-pentanona.
- 30 **[0257]** En algunas realizaciones, el disolvente es un éster orgánico. En algunas realizaciones, el disolvente es acetato de etilo o acetato de isopropilo. En algunas realizaciones, el disolvente es acetato de etilo. En algunas realizaciones, el disolvente es acetato de isopropilo. En algunas realizaciones, el disolvente comprende además agua. En algunas realizaciones, el disolvente comprende agua y acetato de etilo. En algunas realizaciones, el disolvente comprende agua y acetato de isopropilo.
- 35 **[0258]** En algunas realizaciones, el disolvente es un hidrocarburo. En algunas realizaciones, el disolvente es hexano, *n*-heptano, pentano o tolueno. En algunas realizaciones, el disolvente es tolueno o *n*-heptano. En algunas realizaciones, el disolvente es tolueno. En algunas realizaciones, el disolvente es *n*-heptano. En algunas realizaciones, el disolvente comprende además agua. En algunas realizaciones, el disolvente comprende agua y tolueno. En algunas realizaciones, el disolvente comprende agua y *n*-heptano.
- 40 **[0259]** En algunas realizaciones, el disolvente es un disolvente de nitrilo. En algunas realizaciones, el disolvente es acetonitrilo. En algunas realizaciones, el disolvente comprende además agua. En algunas realizaciones, el disolvente comprende agua y acetonitrilo.
- 45 **[0260]** La reacción de acoplamiento puede llevarse a cabo a cualquier temperatura adecuada. En algunas realizaciones, la reacción de acoplamiento se lleva a cabo entre -35 °C y 60 °C. En algunos ejemplos, la reacción de acoplamiento se realiza a una temperatura de aproximadamente -25 °C a 50 °C. En algunos ejemplos, la reacción de acoplamiento se realiza a una temperatura de aproximadamente -15 °C a 40 °C. En algunos ejemplos, la reacción de acoplamiento se realiza a una temperatura de aproximadamente -5 °C a 30 °C. En algunos ejemplos, la reacción de acoplamiento se realiza a una temperatura de aproximadamente 5 °C a 20 °C. En algunos ejemplos, la reacción de acoplamiento se realiza a una temperatura de aproximadamente 5 °C a 15 °C. En algunos ejemplos, la reacción de acoplamiento se realiza a una temperatura de aproximadamente 0 °C a 10 °C. En algunos ejemplos, la reacción de acoplamiento se realiza a una temperatura de unos 5 °C.
- 50
55
60
65

Desprotección del compuesto de fórmula C

[0261]



[0262] En algunas realizaciones, el acoplamiento de Fórmula A con el compañero de acoplamiento de Fórmula B da como resultado el compuesto de Fórmula C y el método para hacer el compuesto de Fórmula Ib, comprende además la desprotección del compuesto de Fórmula C. Puede usarse cualquier agente desprotector adecuado para la desprotección. En algunas realizaciones, el agente desprotector es un ácido. En algunas realizaciones, el agente desprotector es un ácido inorgánico, un ácido carboxílico o un ácido sulfónico.

[0263] En algunas realizaciones, el agente desprotector es un ácido inorgánico. En algunas realizaciones, el agente desprotector es ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el agente desprotector es ácido clorhídrico. En algunas realizaciones, el agente desprotector es ácido bromhídrico. En algunas realizaciones, el agente desprotector es ácido sulfúrico. En algunas realizaciones, el agente desprotector es ácido fosfórico.

[0264] En algunas realizaciones, el agente desprotector es una resina ácida de soporte sólido. En algunas realizaciones, el agente desprotector es una resina de intercambio catiónico fuerte, que contiene grupos de ácido sulfónico o las sales correspondientes. En algunas realizaciones, el agente desprotector es Amberlite®/Amberlyst®/Amberjet® (ácido sulfónico) IR-120 Plus(H), IR-120 Plus, IRP-69, 15, o 1200(H). En algunas realizaciones, el agente desprotector es Dowex® (ácido sulfónico), 50WX2-100, 50WX2-200, 50WX2-400, 50WX4-50, 50WX4-100, 50WX4-200, 50WX4-200R, 50WX4-400, 50WX8-100, 50WX8-200, 50WX8-400, HCR-S, HCR-W2, 88, 650C, Marathon C, o MSC-1. En algunas realizaciones, el agente desprotector es Duolite® (ácido sulfónico) C-26. En algunas realizaciones, el agente desprotector es una resina de intercambio catiónico débil, que contiene grupos de ácido carboxílico o las sales correspondientes. En algunas realizaciones, el agente desprotector es Amberlite® (ácido carboxílico) CG-50 Tipo I, IRC-50, IRC-50s, o IRP-64.

[0265] En algunas realizaciones, el agente desprotector es un ácido carboxílico. En algunas realizaciones, el agente desprotector es ácido fórmico, ácido maleico, ácido oxálico, ácido butírico, ácido isobutírico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido tricloroacético, ácido propiónico o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el agente desprotector es ácido acético. En algunas realizaciones, el agente desprotector es ácido trifluoroacético. En algunas realizaciones, el agente desprotector es ácido tricloroacético. En algunas realizaciones, el agente desprotector es ácido propiónico. En algunas realizaciones, el agente desprotector es ácido fórmico. En algunas realizaciones, el agente desprotector es ácido maleico. En algunas realizaciones, el agente desprotector es ácido oxálico. En algunas realizaciones, el agente desprotector es ácido butírico. En algunas realizaciones, el agente desprotector es ácido isobutírico. En algunas realizaciones, el agente desprotector es un aminoácido. En algunas realizaciones, el agente desprotector es el ácido L-aspártico.

[0266] En algunas realizaciones, el agente desprotector es un ácido sulfónico. En algunas realizaciones, el agente desprotector es ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, p-toluenosulfonato de piridinio o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el agente desprotector es ácido bencenosulfónico. En algunas realizaciones, el agente desprotector es el ácido p-toluenosulfónico. En algunas realizaciones, el agente desprotector es p-toluenosulfonato de piridinio. En algunas realizaciones, el agente desprotector es el ácido metanosulfónico. En algunas realizaciones, el agente desprotector es ácido etanosulfónico.

[0267] En algunas realizaciones, el agente desprotector es un ácido de Lewis. En algunas realizaciones, el agente desprotector es triflato de trimetilsililo, tricloruro de boro, bromuro de magnesio, cloruro de cerio o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el agente desprotector es tricloruro de boro. En algunas realizaciones, el agente desprotector es bromuro de magnesio. En algunas realizaciones, el agente desprotector es cloruro de cerio. En algunas realizaciones, el agente desprotector es triflato de trimetilsililo.

[0268] Puede utilizarse cualquier cantidad adecuada del agente desprotector. En algunas realizaciones, la cantidad de agente desprotector utilizado es de aproximadamente 0,01-10,0 eq. (mol/mol) con respecto al compuesto de Fórmula A. En algunas realizaciones, la cantidad de agente desprotector utilizado es de aproximadamente 0,1-5,0 eq. (mol/mol) con respecto al compuesto de Fórmula A. En algunas realizaciones, la cantidad de agente desprotector utilizado es de aproximadamente 1,0-5,0 eq. (mol/mol) con respecto al compuesto de Fórmula A. En algunas realizaciones, la cantidad de agente desprotector utilizado es de aproximadamente 2,0-4,0 eq. (mol/mol) con respecto al compuesto de Fórmula A.

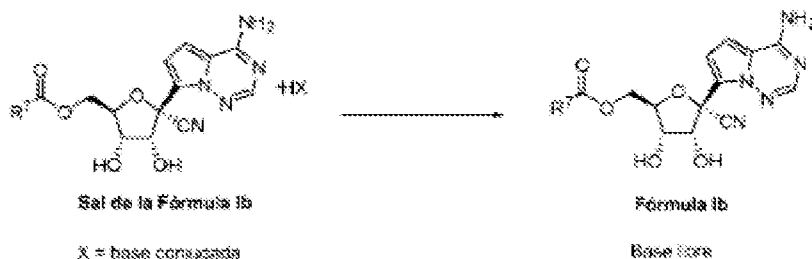
- En algunas realizaciones, la cantidad de agente desprotector utilizado es de aproximadamente 1,0-5,0 eq. (mol/mol) con respecto al compuesto de Fórmula A. En algunas realizaciones, la cantidad de agente desprotector utilizada es de aproximadamente 2,0-4,0 eq. (mol/mol) con respecto al compuesto de Fórmula A. En algunas realizaciones, la cantidad de agente desprotector utilizada es de aproximadamente 3,0 eq. (mol/mol) con respecto al compuesto de Fórmula A. En algunas realizaciones, la cantidad de agente desprotector utilizada es de aproximadamente 1,0, 2,0, 3,0, 4,0, 5,0, 6,0, 7,0, 8,0, 9,0 o 10,0 eq. (mol/mol) con respecto al compuesto de Fórmula A.
- [0269]** En algunas realizaciones, el agente desprotector es un ácido inorgánico y la cantidad de agente desprotector utilizada es de aproximadamente 1,0-5,0 eq. (mol/mol) con respecto al compuesto de Fórmula A. En algunas realizaciones, el agente desprotector es ácido clorhídrico y la cantidad de agente desprotector utilizada es de aproximadamente 1,0-5,0 eq. (mol/mol) con respecto al compuesto de Fórmula A. En algunas realizaciones, el agente desprotector es ácido clorhídrico y la cantidad de agente desprotector utilizada es de aproximadamente 3,0 eq. (mol/mol) con respecto al compuesto de Fórmula A.
- [0270]** La etapa de desprotección puede realizarse en cualquier disolvente adecuado. En algunas realizaciones, el disolvente para la etapa de desprotección comprende un disolvente éter, un disolvente aprótico polar, un alcohol, un disolvente éster, un disolvente halogenado, un hidrocarburo, un disolvente nitrilo o una combinación de los mismos.
- [0271]** En algunas realizaciones, el disolvente para la etapa de desprotección es un disolvente éter. En algunas realizaciones, el disolvente para la etapa de desprotección es THF, MeTHF, terc-butil metil éter, o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el disolvente comprende además agua. En algunas realizaciones, el disolvente comprende agua y THF. En algunas realizaciones, el disolvente comprende además agua. En algunas realizaciones, el disolvente comprende agua y MeTHF. En algunas realizaciones, el disolvente comprende además agua. En algunas realizaciones, el disolvente comprende agua y terc-*butil* metil éter.
- [0272]** En algunas realizaciones, el disolvente para la etapa de desprotección es un disolvente aprótico polar. En algunas realizaciones, el disolvente para la etapa de desprotección es *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metil-2-pirrolidona, o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el disolvente para la etapa de desprotección es *N,N*-dimetilformamida. En algunas realizaciones, el disolvente para la etapa de desprotección es *N,N*-dimetilacetamida. En algunas realizaciones, el disolvente para la etapa de desprotección es *N*-metil-2-pirrolidona. En algunas realizaciones, el disolvente comprende además agua. En algunas realizaciones, el disolvente comprende agua y *N,N*-dimetilformamida. En algunas realizaciones, el disolvente comprende además agua. En algunas realizaciones, el disolvente comprende agua y *N,N*-dimetilacetamida. En algunas realizaciones, el disolvente comprende además agua. En algunas realizaciones, el disolvente comprende agua y *N*-metil-2-pirrolidona.
- [0273]** En algunas realizaciones, el disolvente para la etapa de desprotección es un alcohol. En algunas realizaciones, el disolvente es metanol, etanol, 2-propanol, o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el disolvente es metanol. En algunas realizaciones, el disolvente es etanol. En algunas realizaciones, el disolvente es 2-propanol. En algunas realizaciones, el disolvente comprende además agua. En algunas realizaciones, el disolvente comprende agua y metanol, etanol, 2-propanol, o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el disolvente comprende agua y metanol. En algunas realizaciones, el disolvente comprende agua y etanol. En algunas realizaciones, el disolvente comprende agua y 2-propanol.
- [0274]** En algunas realizaciones, el disolvente para la etapa de desprotección es un éster orgánico. En algunas realizaciones, el disolvente es acetato de etilo o acetato de isopropilo. En algunas realizaciones, el disolvente es acetato de etilo. En algunas realizaciones, el disolvente es acetato de isopropilo. En algunas realizaciones, el disolvente comprende además agua. En algunas realizaciones, el disolvente comprende agua y acetato de etilo. En algunas realizaciones, el disolvente comprende agua y acetato de isopropilo.
- [0275]** En algunas realizaciones, el disolvente para la etapa de desprotección es un disolvente halogenado. En algunas realizaciones, el disolvente es diclorometano (DCM), 1,2-dicloroetano o clorobenceno. En algunas realizaciones, el disolvente es DCM. En algunas realizaciones, el disolvente es 1,2-dicloroetano. En algunas realizaciones, el disolvente es clorobenceno. En algunas realizaciones, el disolvente comprende además agua. En algunas realizaciones, el disolvente comprende agua y clorobenceno. En algunas realizaciones, el disolvente comprende agua y diclorometano (DCM). En algunas realizaciones, el disolvente comprende agua y 1,2-dicloroetano.
- [0276]** En algunas realizaciones, el disolvente para la etapa de desprotección es un hidrocarburo. En algunas realizaciones, el disolvente es hexano, heptano, pentano o tolueno. En algunas realizaciones, el disolvente es tolueno o *n*-heptano. En algunas realizaciones, el disolvente es tolueno. En algunas realizaciones, el disolvente es *n*-heptano. En algunas realizaciones, el disolvente comprende además agua. En algunas realizaciones, el disolvente comprende agua y tolueno. En algunas realizaciones, el disolvente comprende agua y *n*-heptano.
- [0277]** En algunas realizaciones, el disolvente para la etapa de desprotección es un disolvente nitrilo. En algunas realizaciones, el disolvente es acetonitrilo, propionitrilo, butironitrilo, benzonitrilo o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el disolvente es acetonitrilo. En algunas realizaciones, el disolvente es propionitrilo. En algunas realizaciones, el disolvente es butironitrilo. En algunas realizaciones, el disolvente es benzonitrilo. En algunas

realizaciones, el disolvente comprende además agua. En algunas realizaciones, el disolvente comprende agua y acetonitrilo. En algunas realizaciones, el disolvente comprende agua y propionitrilo. En algunas realizaciones, el disolvente comprende agua y butironitrilo. En algunas realizaciones, el disolvente comprende agua y benzonitrilo.

[0278] La reacción de desprotección puede llevarse a cabo a cualquier temperatura adecuada. En algunas realizaciones, la reacción de desprotección se lleva a cabo entre -20 °C y 50 °C. En algunas realizaciones, la reacción de desprotección se lleva a cabo entre -10 °C y 40 °C. En algunas realizaciones, la reacción de desprotección se lleva a cabo a aproximadamente 0 °C a 30 °C. En algunas realizaciones, la reacción de desprotección se lleva a cabo a una temperatura de entre 10 °C y 30 °C. En algunas realizaciones, la reacción de desprotección se lleva a cabo a una temperatura de entre 15 °C y 25 °C. En algunas realizaciones, la reacción de desprotección se lleva a cabo a una temperatura de entre 10 °C y 30 °C. En algunas realizaciones, la reacción de desprotección se lleva a cabo a aproximadamente 20 °C.

Formación de base libre

[0279] En algunas realizaciones, el uso de un ácido de estructura general HX (donde X es la base conjugada) para la desprotección del compuesto de Fórmula C da como resultado una sal del compuesto de Fórmula Ib (Fórmula Ib-HX). Cuando el compuesto desprotegido se obtiene en forma de sal, puede realizarse opcionalmente una etapa adicional de basificación libre de tasas.



[0280] En algunas realizaciones, la base libre implica el tratamiento con una base. Puede utilizarse cualquier base adecuada. En algunas realizaciones, la base utilizada es una base inorgánica. Por ejemplo, un bicarbonato. En algún ejemplo la base es bicarbonato de litio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio o una combinación de los mismos. En algunos ejemplos, la base es bicarbonato sódico, bicarbonato potásico o una combinación de ambos. En algún ejemplo la base es bicarbonato de litio. En algún ejemplo la base es bicarbonato sódico. En algún ejemplo la base es bicarbonato potásico.

[0281] En algunas realizaciones, la base es un carbonato. En algunas realizaciones, la base es carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, la base es carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, la base es carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, la base es carbonato sódico, carbonato potásico o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, la base es carbonato de litio. En algunas realizaciones, la base es carbonato sódico. En algunas realizaciones, la base es carbonato potásico. En algunas realizaciones, la base es carbonato de cesio.

[0282] En algunas realizaciones, la base es un alcóxido. En algunas realizaciones, la base es metóxido de sodio, etóxido de sodio, *terc*-butóxido de sodio, *terc*-pentóxido de sodio, *terc*-butóxido de litio, *terc*-butóxido de potasio, o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, la base es metóxido de sodio, etóxido de sodio, *terc*-butóxido de sodio, *terc*-pentóxido de sodio, *terc*-butóxido de litio, *terc*-butóxido de potasio. En algunas realizaciones, la base es metóxido de sodio. En algunas realizaciones, la base es etóxido de sodio. **[0073]** En algunas realizaciones, la base es *terc*-butóxido sódico. En algunas realizaciones, la base es *terc*-pentóxido de sodio. En algunas realizaciones, la base es *terc*-butóxido de litio. En algunas realizaciones, la base es *terc*-butóxido de potasio.

[0283] En algunas realizaciones, la base es un hidróxido metálico. En algunas realizaciones, la base es hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, la base es hidróxido de litio. En algunas realizaciones, la base es hidróxido de sodio. En algunas realizaciones, la base es hidróxido de potasio.

[0284] En algunas realizaciones, la base es un fosfato dibásico metálico. En algunas realizaciones, la base es fosfato dibásico de sodio, fosfato dibásico de potasio o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, la base es fosfato sódico dibásico. En algunas realizaciones, la base es fosfato de potasio dibásico.

[0285] En algunas realizaciones, la base es un fosfato tribásico metálico. En algunas realizaciones, la base es fosfato sódico tribásico, fosfato potásico tribásico o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, la base es fosfato sódico tribásico. En algunas realizaciones, la base es fosfato potásico tribásico.

[0286] En algunas realizaciones, la base es una base que contiene nitrógeno. En algunos ejemplos, la base es un

azaareno, una amina o una amidina. En algunas realizaciones, la base es piridina, 2,6-lutidina, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, o una combinación de las mismas. En algunas realizaciones, la base es un azaareno. En algunas realizaciones, la base es piridina o 2,6-lutidina. En algunas realizaciones, la base es una amina. En algunas realizaciones, la base es trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina o 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano. En algunas realizaciones, la base es una amidina. En algunas realizaciones, la base es 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno.

[0287] La etapa de base libre puede realizarse en cualquier disolvente adecuado. En algunas realizaciones, el disolvente para la etapa de base libre comprende un disolvente éter, un disolvente aprótico polar, un alcohol, un disolvente éster, un disolvente halogenado, un hidrocarburo, un disolvente nitrilo o una combinación de los mismos.

[0288] En algunas realizaciones, el disolvente para la etapa de base libre es un disolvente éter. En algunas realizaciones, el disolvente para la etapa de base libre es THF, MeTHF, *terc-butil* metil éter, o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el disolvente comprende además agua. En algunas realizaciones, el disolvente comprende agua y THF. En algunas realizaciones, el disolvente comprende además agua. En algunas realizaciones, el disolvente comprende agua y MeTHF. En algunas realizaciones, el disolvente comprende además agua. En algunas realizaciones, el disolvente comprende agua y *terc-butil* metil éter.

[0289] En algunas realizaciones, el disolvente para la etapa de base libre es un disolvente aprótico polar. En algunas realizaciones, el disolvente para la etapa de base libre es *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metil-2-pirrolidona, o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el disolvente para el paso de basificación libre es *N,N*-dimetilformamida. En algunas realizaciones, el disolvente para la etapa de base libre es *N,N*-dimetilacetamida. En algunas realizaciones, el disolvente para la etapa de base libre es *N-metil-2-pirrolidona*. En algunas realizaciones, el disolvente comprende además agua. En algunas realizaciones, el disolvente comprende agua y *N,N*-dimetilformamida. En algunas realizaciones, el disolvente comprende además agua. En algunas realizaciones, el disolvente comprende agua y *N,N*-dimetilacetamida. En algunas realizaciones, el disolvente comprende además agua. En algunas realizaciones, el disolvente comprende agua y *N-metil-2-pirrolidona*.

[0290] En algunas realizaciones, el disolvente para la etapa de base libre es un alcohol. En algunas realizaciones, el disolvente es metanol, etanol, 2-propanol, o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el disolvente es metanol. En algunas realizaciones, el disolvente es etanol. En algunas realizaciones, el disolvente es 2-propanol. En algunas realizaciones, el disolvente comprende además agua. En algunas realizaciones, el disolvente comprende agua y metanol, etanol, 2-propanol, o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el disolvente comprende agua y metanol. En algunas realizaciones, el disolvente comprende agua y etanol. En algunas realizaciones, el disolvente comprende agua y 2-propanol.

[0291] En algunas realizaciones, el disolvente para la etapa de base libre es un éster orgánico. En algunas realizaciones, el disolvente es acetato de etilo o acetato de isopropilo. En algunas realizaciones, el disolvente es acetato de etilo. En algunas realizaciones, el disolvente es acetato de isopropilo. En algunas realizaciones, el disolvente comprende además agua. En algunas realizaciones, el disolvente comprende agua y acetato de etilo. En algunas realizaciones, el disolvente comprende agua y acetato de isopropilo.

[0292] En algunas realizaciones, el disolvente para la etapa de base libre es un disolvente halogenado. En algunas realizaciones, el disolvente es diclorometano (DCM), 1,2-dicloroetano o clorobenceno. En algunas realizaciones, el disolvente es DCM. En algunas realizaciones, el disolvente es 1,2-dicloroetano. En algunas realizaciones, el disolvente es clorobenceno. En algunas realizaciones, el disolvente comprende además agua. En algunas realizaciones, el disolvente comprende agua y clorobenceno. En algunas realizaciones, el disolvente comprende agua y diclorometano (DCM). En algunas realizaciones, el disolvente comprende agua y 1,2-dicloroetano.

[0293] En algunas realizaciones, el disolvente para la etapa de base libre es un hidrocarburo. En algunas realizaciones, el disolvente es hexano, heptano, pentano o tolueno. En algunas realizaciones, el disolvente es tolueno o *n*-heptano. En algunas realizaciones, el disolvente es tolueno. En algunas realizaciones, el disolvente es *n*-heptano. En algunas realizaciones, el disolvente comprende además agua. En algunas realizaciones, el disolvente comprende agua y tolueno. En algunas realizaciones, el disolvente comprende agua y *n*-heptano.

[0294] En algunas realizaciones, el disolvente para la etapa de base libre es un disolvente de nitrilo. En algunas realizaciones, el disolvente es acetonitrilo propionitrilo, butironitrilo, benzonitrilo, o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el disolvente es acetonitrilo. En algunas realizaciones, el disolvente es propionitrilo. En algunas realizaciones, el disolvente es butironitrilo. En algunas realizaciones, el disolvente es benzonitrilo. En algunas realizaciones, el disolvente comprende además agua. En algunas realizaciones, el disolvente comprende agua y acetonitrilo. En algunas realizaciones, el disolvente comprende agua y propionitrilo. En algunas realizaciones, el disolvente comprende agua y butironitrilo. En algunas realizaciones, el disolvente comprende agua y benzonitrilo.

[0295] La base libre puede realizarse a cualquier temperatura adecuada. En algunas realizaciones, la reacción de acoplamiento se lleva a cabo entre 10 °C y 30 °C. En algunas realizaciones, la reacción de acoplamiento se lleva a cabo a aproximadamente 20 °C.

XI. Formas cristalinas del compuesto 15

[0296] Una forma polimórfica o polimorfo puede tener propiedades tales como biodisponibilidad y estabilidad en ciertas condiciones que pueden ser adecuadas para usos médicos o farmacéuticos. Una forma cristalina del Compuesto 15 puede proporcionar la ventaja de la biodisponibilidad y la estabilidad, adecuadas para su uso como ingrediente activo en una composición farmacéutica. Las variaciones en la estructura cristalina de una sustancia farmacéutica o ingrediente activo pueden afectar a la velocidad de disolución (que puede afectar a la biodisponibilidad, etc.), la fabricabilidad (por ejemplo, la facilidad de manipulación, la capacidad de preparar de forma coherente dosis de potencia conocida) y la estabilidad (por ejemplo, la estabilidad térmica, la vida útil, etc.) de un producto farmacéutico o ingrediente activo. Tales variaciones pueden afectar a la preparación o formulación de composiciones farmacéuticas en diferentes formas de administración o administración, como formas sólidas de administración oral, incluidos comprimidos y cápsulas. En comparación con otras formas, como las formas no cristalinas o amorfas, las formas cristalinas pueden proporcionar la higroscopicidad deseada o adecuada, los controles del tamaño de las partículas, la velocidad de disolución, la solubilidad, la pureza, la estabilidad física y química, la fabricabilidad, el rendimiento y/o el control del proceso. Así, las formas cristalinas del Compuesto 15 pueden proporcionar ventajas tales como: mejorar el proceso de fabricación de un agente activo o la estabilidad o almacenabilidad de una forma farmacéutica del compuesto o de un principio activo, y/o tener una biodisponibilidad y/o estabilidad adecuadas como agente activo.

Compuesto 15, forma I (no reivindicado)

[0297] El Compuesto 15 puede proporcionarse como Forma I cristalina del Compuesto 15 (Forma I cristalina del Compuesto 15), en la que la estructura cristalina exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente como se muestra en la FIG. 10. El compuesto cristalino 15 Forma I puede mostrar un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) sustancialmente como se muestra en la FIG. 11. El Compuesto Cristalino 15 Forma I puede exhibir un gráfico de análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente como se muestra en la FIG. 12.

[0298] En algunas realizaciones de la Forma I del Compuesto 15 cristalino, se aplican al menos una, al menos dos, o todas las siguientes (a)-(c): (a) el Compuesto 15 cristalino Forma I tiene un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 10; (b) el compuesto cristalino 15 Forma I tiene un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 11; (c) el compuesto cristalino 15 Forma I tiene un gráfico TGA sustancialmente como se muestra en la FIG. 12.

[0299] En algunas realizaciones, el Compuesto cristalino 15 Forma I tiene las siguientes propiedades:

- a) un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 10;
- b) un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 11; y
- (c) un gráfico TGA sustancialmente como se muestra en la FIG. 12.

[0300] En algunas realizaciones, el Compuesto cristalino 15 Forma I tiene un patrón XRPD que muestra al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, o al menos seis de las reflexiones de grado 2θ con la mayor intensidad como el patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 10.

[0301] En algunas realizaciones, el Compuesto cristalino 15 Forma I tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 8,5°, 22,1°, y 23,8°. En algunas realizaciones, el Compuesto cristalino 15 Forma I tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 8,5°, 22,1° y 23,8°, y una, dos o tres de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 15,4°, 16,9° y 28,1°. En algunas realizaciones, el Compuesto cristalino 15 Forma I tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 8,5°, 22,1° y 23,8°, y una o dos de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 15,4°, 16,9° y 28,1°. En algunas realizaciones, el Compuesto cristalino 15 Forma I tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 8,5°, 22,1° y 23,8°, y una de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 15,4°, 16,9° y 28,1°. En algunas realizaciones, el Compuesto cristalino 15 Forma I tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 8,5°, 22,1° y 23,8°, y dos de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 15,4°, 16,9° y 28,1°. En algunas realizaciones, el Compuesto cristalino 15 Forma I tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 8,5°, 15,4°, 16,9°, 22,1°, 23,8° y 28,1°. En algunas realizaciones, el Compuesto cristalino 15 Forma I tiene un patrón XRPD que comprende tres grados cualesquiera de reflexiones 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) seleccionados del grupo que consiste en 8,5°, 15,4°, 16,9°, 22,1°, 23,8° y 28,1°.

[0302] En algunas realizaciones, el Compuesto cristalino 15 Forma I tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 8,5°, 15,4°, 16,9°, 22,1°, 23,8° y 28,1°, y una, dos o tres de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 10,5°, 17,5° y 27,5°. En algunas realizaciones, el Compuesto cristalino 15 Forma I tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 8,5°, 15,4°, 16,9°, 22,1°, 23,8° y 28,1°, y una o dos de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 10,5°, 17,5° y 27,5°. En algunas realizaciones, el Compuesto cristalino 15 Forma I tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 8,5°, 15,4°, 16,9°, 22,1°, 23,8° y 28,1°, y una de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 10,5°, 17,5° y 27,5°. En algunas realizaciones, el Compuesto cristalino 15 Forma I tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 8,5°,

15,4°, 16,9°, 22,1°, 23,8° y 28,1°, y dos de las reflexiones de grado 2 θ (+/- 0,2 grados 2 θ) a 10,5°, 17,5° y 27,5°. En algunas realizaciones, el Compuesto cristalino 15 Forma I tiene un patrón XRPD que comprende grado 2 θ -reflexiones (+/- 0,2 grados 2 θ) a 8,5°, 10,5°, 15,4°, 16,9°, 17,5°, 22,1°, 23,8°, 27,5°, y 28,1°. En algunas realizaciones, el Compuesto cristalino 15 Forma I tiene un patrón XRPD que comprende tres de las reflexiones de grado 2 θ (+/- 0,2 grados 2 θ) a 8,5°, 10,5°, 15,4°, 16,9°, 17,5°, 22,1°, 23,8°, 27,5°, y 28,1°.

Compuesto 15, forma II (no reivindicado)

[0303] El compuesto 15 puede proporcionarse como forma cristalina II del compuesto 15 (forma cristalina II del compuesto 15), en la que la estructura cristalina muestra un patrón de difracción de rayos X (XRPD) sustancialmente como se muestra en la FIG. 13. El Compuesto Cristalino 15 Forma II puede exhibir un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 14. El Compuesto Cristalino 15 Forma II puede exhibir un gráfico TGA sustancialmente como se muestra en la FIG. 15.

[0304] En algunas realizaciones de la Forma II del Compuesto 15 cristalino, se aplican al menos una, al menos dos o todas las siguientes (a)-(c): (a) el Compuesto 15 Forma II cristalino tiene un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 13; (b) el Compuesto 15 cristalino Forma II tiene un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 14; (c) el Compuesto 15 cristalino Forma II tiene un gráfico TGA sustancialmente como se muestra en la FIG. 15.

[0305] En algunas realizaciones, el Compuesto 15 cristalino Forma II tiene las siguientes propiedades:

- a) un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 13;
- b) un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 14; y
- (c) un gráfico TGA sustancialmente como se muestra en la FIG. 15.

[0306] En algunas realizaciones, el Compuesto cristalino 15 Forma II tiene un patrón XRPD que muestra al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, o al menos seis reflexiones de grado 2 θ con la mayor intensidad como el patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 13.

[0307] En algunas realizaciones, el Compuesto cristalino 15 Forma II tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2 θ (+/- 0,2 grados 2 θ) a 6,4°, 13,7° y 16,3°. En algunas realizaciones, el Compuesto 15 cristalino Forma II tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2 θ (+/- 0,2 grados 2 θ) a 6,4°, 13,7° y 16,3°, y una, dos o tres de las reflexiones de grado 2 θ (+/- 0,2 grados 2 θ) a 18,4°, 20,8° y 23,3°. En algunas realizaciones, el Compuesto 15 cristalino Forma II tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2 θ (+/- 0,2 grados 2 θ) a 6,4°, 13,7° y 16,3°, y una o dos de las reflexiones de grado 2 θ (+/- 0,2 grados 2 θ) a 18,4°, 20,8° y 23,3°. En algunas realizaciones, el Compuesto 15 cristalino Forma II tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2 θ (+/- 0,2 grados 2 θ) a 6,4°, 13,7° y 16,3°, y una de las reflexiones de grado 2 θ (+/- 0,2 grados 2 θ) a 18,4°, 20,8° y 23,3°. En algunas realizaciones, el Compuesto 15 cristalino Forma II tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2 θ (+/- 0,2 grados 2 θ) a 6,4°, 13,7° y 16,3°, y dos de las reflexiones de grado 2 θ (+/- 0,2 grados 2 θ) a 18,4°, 20,8° y 23,3°. En algunas realizaciones, el Compuesto 15 Forma II cristalino tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2 θ (+/- 0,2 grados 2 θ) a 6,4°, 13,7°, 16,3°, 18,4°, 20,8° y 23,3°. En algunas realizaciones, el Compuesto 15 cristalino Forma II tiene un patrón XRPD que comprende tres grados cualesquiera de 2 θ -reflexiones (+/- 0,2 grados 20) seleccionados del grupo que consiste en 6,4°, 13,7°, 16,3°, 18,4°, 20,8° y 23,3°.

[0308] En algunas realizaciones, el Compuesto cristalino 15 Forma II tiene un patrón XRPD que comprende tres grados cualesquiera de reflexiones 2 θ (+/- 0,2 grados 2 θ) seleccionados del grupo que consiste en 6,4°, 13,7°, 16,3°, 18,4°, 20,8°, 23,3° y 25,4°. En algunas realizaciones, el Compuesto 15 Forma II cristalino tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2 θ (+/- 0,2 grados 2 θ) a 6,4°, 13,7°, 16,3°, 18,4°, 20,8°, 23,3° y 25,4°.

Compuesto 15, Forma III

[0309] En algunas realizaciones, se proporciona la Forma III cristalina del Compuesto 15 (Forma III cristalina del Compuesto 15), en la que la estructura cristalina exhibe un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 16. El Compuesto Cristalino 15 Forma III puede exhibir un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 17. El Compuesto Cristalino 15 Forma III puede exhibir un gráfico TGA sustancialmente como se muestra en la FIG. 18.

[0310] En algunas realizaciones del Compuesto 15 Forma III cristalino, se aplican al menos uno, al menos dos, o todos los siguientes (a)-(c): (a) el Compuesto 15 Forma III cristalino tiene un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 16; (b) el compuesto cristalino 15 Forma III tiene un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 17; (c) el Compuesto 15 cristalino Forma III tiene un gráfico TGA sustancialmente como se muestra en la FIG. 18.

[0311] En algunas realizaciones, el Compuesto 15 cristalino Forma III tiene las siguientes propiedades:

- a) un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 16;
- b) un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 17; y

(c) un gráfico TGA sustancialmente como se muestra en la FIG. 18.

[0312] En algunas realizaciones, el Compuesto cristalino 15 Forma III tiene un patrón XRPD que muestra al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, o al menos seis reflexiones de grado 2θ con la mayor intensidad como el patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 16.

[0313] El Compuesto Cristalino 15 Forma III tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 9,8°, 16,0°, y 25,4°. En algunas realizaciones, el Compuesto 15 Forma III cristalino tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 9,8°, 16,0° y 25,4°, y una, dos o tres de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 10,2°, 19,1° y 26,9°. En algunas realizaciones, el Compuesto 15 Forma III cristalino tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 9,8°, 16,0° y 25,4°, y una o dos de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 10,2°, 19,1° y 26,9°. En algunas realizaciones, el Compuesto 15 Forma III cristalino tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 9,8°, 16,0° y 25,4°, y una de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 10,2°, 19,1° y 26,9°. En algunas realizaciones, el Compuesto 15 Forma III cristalino tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 9,8°, 16,0° y 25,4°, y dos de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 10,2°, 19,1° y 26,9°. En algunas realizaciones, el Compuesto 15 Forma III cristalino tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 9,8°, 10,2°, 16,0°, 19,1°, 25,4° y 26,9°. En algunas realizaciones, el Compuesto cristalino 15 Forma III tiene un patrón XRPD que comprende tres cualesquiera de los reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 9,8°, 10,2°, 16,0°, 19,1°, 25,4° y 26,9°.

[0314] En algunas realizaciones, el Compuesto 15 Forma III cristalino tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 9,8°, 10,2°, 16,0°, 19,1°, 25,4° y 26,9°, y una, dos o tres de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 10,4°, 19,8° y 20,7°. En algunas realizaciones, el Compuesto 15 Forma III cristalino tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 9,8°, 10,2°, 16,0°, 19,1°, 25,4° y 26,9°, y una o dos de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 10,4°, 19,8° y 20,7°. En algunas realizaciones, el Compuesto 15 Forma III cristalino tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 9,8°, 10,2°, 16,0°, 19,1°, 25,4° y 26,9°, y una de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 10,4°, 19,8° y 20,7°. En algunas realizaciones, el Compuesto 15 Forma III cristalino tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 9,8°, 10,2°, 16,0°, 19,1°, 25,4° y 26,9°, y dos de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 10,4°, 19,8° y 20,7°. En algunas realizaciones, el Compuesto 15 Forma III cristalino tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 9,8°, 10,2°, 10,4°, 16,0°, 19,1°, 19,8°, 20,7°, 25,4° y 26,9°. En algunas realizaciones, el Compuesto cristalino 15 Forma III tiene un patrón XRPD que comprende tres cualesquiera de los reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 9,8°, 10,2°, 10,4°, 16,0°, 19,1°, 19,8°, 20,7°, 25,4° y 26,9°.

XII. Sales del compuesto 15

Xinafoato del Compuesto 15 (no reivindicado)

[0315] En algunas realizaciones, la divulgación proporciona sal de xinafoato del compuesto 15 (xinafoato del compuesto 15). En algunas realizaciones, el xinafoato del Compuesto 15 no está disuelto.

[0316] En algunas realizaciones, la divulgación proporciona una forma cristalina del Xinafoato del Compuesto 15. En algunas realizaciones, la forma cristalina del xinafoato del Compuesto 15 exhibe un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 19. En algunas realizaciones, la forma cristalina del xinafoato del Compuesto 15 puede exhibir un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 20. En algunas realizaciones, la forma cristalina del xinafoato del Compuesto 15 puede mostrar un gráfico TGA sustancialmente como se muestra en la FIG. 21.

[0317] En algunas realizaciones de la forma cristalina del xinafoato de Compuesto 15, se aplican al menos una, al menos dos, al menos tres, o todas las siguientes (a)-(c): (a) la forma cristalina del xinafoato de Compuesto 15 tiene un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 19; (b) la forma cristalina del xinafoato del Compuesto 15 tiene un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 20; (c) la forma cristalina del xinafoato del Compuesto 15 tiene un gráfico TGA sustancialmente como se muestra en la FIG. 21.

[0318] En algunas realizaciones, la forma cristalina del xinafoato del Compuesto 15 tiene las siguientes propiedades:

- a) un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 19;
- b) un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 20; y
- (c) un gráfico TGA sustancialmente como se muestra en la FIG. 21.

[0319] En algunas realizaciones, la forma cristalina del xinafoato de Compuesto 15 tiene un patrón XRPD que muestra al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, o al menos seis de las reflexiones de grado 2θ con la mayor intensidad como el patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 19.

[0320] En algunas realizaciones, la forma cristalina del xinafoato de Compuesto 15 tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 4,0°, 12,2°, y 14,8°. En algunas realizaciones, la forma cristalina del xinafoato de Compuesto 15 tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 4,0°, 12,2° y 14,8°.

y una, dos o tres de las reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $6,2^\circ$, $12,9^\circ$ y $26,6^\circ$. En algunas realizaciones, la forma cristalina del xinafoato de Compuesto 15 tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $4,0^\circ$, $12,2^\circ$ y $14,8^\circ$ y una o dos de las reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $6,2^\circ$, $12,9^\circ$ y $26,6^\circ$. En algunas realizaciones, la forma cristalina del xinafoato de Compuesto 15 tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $4,0^\circ$, $12,2^\circ$ y $14,8^\circ$ y una de las reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $6,2^\circ$, $12,9^\circ$ y $26,6^\circ$. En algunas realizaciones, la forma cristalina del xinafoato de Compuesto 15 tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $4,0^\circ$, $12,2^\circ$ y $14,8^\circ$ y dos de las reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $6,2^\circ$, $12,9^\circ$ y $26,6^\circ$. En algunas realizaciones, la forma cristalina del xinafoato de Compuesto 15 tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $4,0^\circ$, $6,2^\circ$, $12,2^\circ$, $12,9^\circ$, $14,8^\circ$ y $26,6^\circ$. En algunas realizaciones, la forma cristalina del xinafoato de Compuesto 15 tiene un patrón XRPD que comprende tres cualesquiera de las reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $4,0^\circ$, $6,2^\circ$, $12,2^\circ$, $12,9^\circ$, $14,8^\circ$ y $26,6^\circ$.

[0321] En algunas realizaciones, la forma cristalina del xinafoato de Compuesto 15 tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $4,0^\circ$, $6,2^\circ$, $12,2^\circ$, $12,9^\circ$, $14,8^\circ$ y $26,6^\circ$, y una, dos o tres de las reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $7,8^\circ$, $10,3^\circ$ y $15,7^\circ$. En algunas realizaciones, la forma cristalina del xinafoato de Compuesto 15 tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $4,0^\circ$, $6,2^\circ$, $12,2^\circ$, $12,9^\circ$, $14,8^\circ$ y $26,6^\circ$, y una o dos de las reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $7,8^\circ$, $10,3^\circ$ y $15,7^\circ$. En algunas realizaciones, la forma cristalina del xinafoato de Compuesto 15 tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $4,0^\circ$, $6,2^\circ$, $12,2^\circ$, $12,9^\circ$, $14,8^\circ$ y $26,6^\circ$, y una de las reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $7,8^\circ$, $10,3^\circ$ y $15,7^\circ$. En algunas realizaciones, la forma cristalina del xinafoato de Compuesto 15 tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $4,0^\circ$, $6,2^\circ$, $12,2^\circ$, $12,9^\circ$, $14,8^\circ$ y $26,6^\circ$, y dos de las reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $7,8^\circ$, $10,3^\circ$ y $15,7^\circ$. En algunas realizaciones, la forma cristalina del xinafoato de Compuesto 15 tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $4,0^\circ$, $6,2^\circ$, $7,8^\circ$, $10,3^\circ$, $12,2^\circ$, $12,9^\circ$, $14,8^\circ$, $15,7^\circ$ y $26,6^\circ$. En algunas realizaciones, la forma cristalina del xinafoato de Compuesto 15 tiene un patrón XRPD que comprende tres cualesquiera de las reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $4,0^\circ$, $6,2^\circ$, $7,8^\circ$, $10,3^\circ$, $12,2^\circ$, $12,9^\circ$, $14,8^\circ$, $15,7^\circ$ y $26,6^\circ$.

Sal HCl del Compuesto 15 (no reivindicado)

[0322] En algunas realizaciones, la divulgación proporciona sal HCl del compuesto 15 (sal HCl del compuesto 15).

[0323] En algunas realizaciones, la divulgación proporciona una forma cristalina de la sal de HCl del Compuesto 15.

Sal HCl del Compuesto 15 Forma I (no reivindicada)

[0324] En algunas realizaciones, la divulgación proporciona una Forma I cristalina de la sal HCl del Compuesto 15 ("Forma I de la sal HCl del Compuesto 15"). En algunas realizaciones, la sal HCl del Compuesto 15 Forma I exhibe un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 22. En algunas realizaciones, la sal HCl del Compuesto 15 Forma I puede mostrar un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 23. En algunas realizaciones, la sal HCl del Compuesto 15 Forma I puede mostrar un gráfico TGA sustancialmente como se muestra en la FIG. 24.

[0325] En algunas realizaciones de la forma I de la sal HCl del compuesto 15, se aplican al menos una, al menos dos o todas las siguientes (a)-(c): (a) La sal HCl del Compuesto 15 Forma I tiene un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 22; (b) El Sal HCl del Compuesto 15 forma I tiene un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 23; (c) El Sal HCl del Compuesto 15 forma I tiene un gráfico TGA sustancialmente como se muestra en la FIG. 24.

[0326] En algunas realizaciones, el Sal HCl del Compuesto 15 Forma I tiene las siguientes propiedades:

- a) un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 22;
- b) un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 23; y
- (c) un gráfico TGA sustancialmente como se muestra en la FIG. 24.

[0327] En algunas realizaciones, el Compuesto 15 HCl sal Forma I tiene un patrón XRPD mostrando al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, o al menos seis de las reflexiones de grado 2θ con la mayor intensidad como el patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 22.

[0328] En algunas realizaciones, la forma I de la sal HCl del compuesto 15 tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $5,9^\circ$, $14,0^\circ$ y $24,3^\circ$. En algunas realizaciones, la forma I de la sal HCl del compuesto 15 tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $5,9^\circ$, $14,0^\circ$ y $24,3^\circ$, y una, dos o tres de las reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $11,7^\circ$, $16,7^\circ$ y $23,9^\circ$. En algunas realizaciones, la forma I de la sal HCl del compuesto 15 tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $5,9^\circ$, $14,0^\circ$ y $24,3^\circ$, y una o dos de las reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $11,7^\circ$, $16,7^\circ$ y $23,9^\circ$. En algunas realizaciones, la forma I de la sal HCl del compuesto 15 tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $5,9^\circ$, $14,0^\circ$ y $24,3^\circ$, y una de las reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $11,7^\circ$, $16,7^\circ$ y $23,9^\circ$. En algunas realizaciones, la forma I de la sal HCl del compuesto 15 tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de

grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a $5,9^\circ$, $14,0^\circ$ y $24,3^\circ$, y dos de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a $11,7^\circ$, $16,7^\circ$ y $23,9^\circ$. En algunas realizaciones, la forma I de la sal HCl del compuesto 15 tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a $5,9^\circ$, $11,7^\circ$, $14,0^\circ$, $16,7^\circ$, $23,9^\circ$ y $24,3^\circ$. En algunas realizaciones, el Sal HCl del Compuesto 15 Forma I tiene un patrón XRPD que comprende tres cualesquiera de los reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a $5,9^\circ$, $11,7^\circ$, $14,0^\circ$, $16,7^\circ$, $23,9^\circ$ y $24,3^\circ$.

[0329] En algunas realizaciones, la forma I de la sal HCl del compuesto 15 tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a $5,9^\circ$, $11,7^\circ$, $14,0^\circ$, $16,7^\circ$, $23,9^\circ$ y $24,3^\circ$, y una, dos o tres de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a $14,2^\circ$, $19,7^\circ$ y $22,4^\circ$. En algunas realizaciones, la forma I de la sal HCl del compuesto 15 tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a $5,9^\circ$, $11,7^\circ$, $14,0^\circ$, $16,7^\circ$, $23,9^\circ$ y $24,3^\circ$, y una o dos de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a $14,2^\circ$, $19,7^\circ$ y $22,4^\circ$. En algunas realizaciones, la forma I de la sal HCl del compuesto 15 tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a $5,9^\circ$, $11,7^\circ$, $14,0^\circ$, $16,7^\circ$, $23,9^\circ$ y $24,3^\circ$, y una de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a $14,2^\circ$, $19,7^\circ$ y $22,4^\circ$. En algunas realizaciones, la forma I de la sal HCl del compuesto 15 tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a $5,9^\circ$, $11,7^\circ$, $14,0^\circ$, $16,7^\circ$, $23,9^\circ$ y $24,3^\circ$, y dos de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a $14,2^\circ$, $19,7^\circ$ y $22,4^\circ$. En algunas realizaciones, la forma I de la sal HCl del compuesto 15 tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a $5,9^\circ$, $11,7^\circ$, $14,0^\circ$, $14,2^\circ$, $16,7^\circ$, $19,7^\circ$, $22,4^\circ$, $23,9^\circ$ y $24,3^\circ$. En algunas realizaciones, la forma I de la sal HCl del compuesto 15 tiene un patrón XRPD que comprende tres cualesquiera de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a $5,9^\circ$, $11,7^\circ$, $14,0^\circ$, $14,2^\circ$, $16,7^\circ$, $19,7^\circ$, $22,4^\circ$, $23,9^\circ$ y $24,3^\circ$.

Sal HCl del Compuesto 15 Material A (no reivindicado)

[0330] En algunas realizaciones, la divulgación proporciona un Material A cristalino de la sal HCl del Compuesto 15 ("Material A de la sal HCl del Compuesto 15"). En algunas realizaciones, el Material A de la sal HCl del Compuesto 15 exhibe un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 25. En algunas realizaciones, el Material A de la sal HCl del Compuesto 15 puede mostrar un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 26. En algunas realizaciones, el Material A de la sal HCl del Compuesto 15 puede mostrar un gráfico TGA sustancialmente como se muestra en la FIG. 27.

[0331] En algunas realizaciones del Material A de la sal HCl del Compuesto 15, se aplican al menos uno, al menos dos, o todos los siguientes (a)-(c): (a) El Material A de sal de HCl del Compuesto 15 tiene un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 25; (b) El material A de la sal HCl del compuesto 15 tiene un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 26; (c) El Sal HCl del Compuesto 15 Material A tiene un gráfico TGA sustancialmente como se muestra en la FIG. 27.

[0332] En algunas realizaciones, la sal HCl del Compuesto 15 Material A tiene las siguientes propiedades:

- a) un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 25;
- b) un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 26; y
- c) un gráfico TGA sustancialmente como se muestra en la FIG. 27.

[0333] En algunas realizaciones, el Sal HCl del Compuesto 15 Material A tiene un patrón XRPD mostrando al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, o al menos seis reflexiones de grado 2θ con la mayor intensidad como el patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 25.

[0334] En algunas realizaciones, el Material A de la sal HCl del Compuesto 15 tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a $4,0^\circ$, $15,0^\circ$, y $25,8^\circ$. En algunas realizaciones, el Material A de la sal HCl del Compuesto 15 tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a $4,0^\circ$, $15,0^\circ$ y $25,8^\circ$, y una, dos o tres de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a $10,6^\circ$, $16,3^\circ$ y $26,7^\circ$. En algunas realizaciones, el Material A de la sal HCl del Compuesto 15 tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a $4,0^\circ$, $15,0^\circ$ y $25,8^\circ$, y una o dos de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a $10,6^\circ$, $16,3^\circ$ y $26,7^\circ$. En algunas realizaciones, el Material A de la sal HCl del Compuesto 15 tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a $4,0^\circ$, $15,0^\circ$ y $25,8^\circ$, y una de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a $10,6^\circ$, $16,3^\circ$ y $26,7^\circ$. En algunas realizaciones, el Material A de la sal HCl del Compuesto 15 tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a $4,0^\circ$, $10,6^\circ$, $15,0^\circ$, $16,3^\circ$, $25,8^\circ$ y $26,7^\circ$. En algunas realizaciones, el Material A de la sal HCl del Compuesto 15 tiene un patrón XRPD que comprende tres cualesquiera de los reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a $4,0^\circ$, $10,6^\circ$, $15,0^\circ$, $16,3^\circ$, $25,8^\circ$ y $26,7^\circ$.

[0335] En algunas realizaciones, el Material A de la sal HCl del Compuesto 15 tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a $4,0^\circ$, $10,6^\circ$, $15,0^\circ$, $16,3^\circ$, $25,8^\circ$ y $26,7^\circ$, y una, dos o tres de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a $12,2^\circ$, $15,7^\circ$ y $31,5^\circ$. En algunas realizaciones, el Material A de la sal HCl del Compuesto 15 tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a $4,0^\circ$, $10,6^\circ$, $15,0^\circ$, $16,3^\circ$, $25,8^\circ$ y $26,7^\circ$, y una o dos de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a $12,2^\circ$, $15,7^\circ$ y $31,5^\circ$. En algunas realizaciones, el Material A de la sal HCl del Compuesto 15 tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados

20) a 4,0°, 10,6°, 15,0°, 16,3°, 25,8° y 26,7°, y una de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 12,2°, 15,7° y 31,5°. En algunas realizaciones, el Material A de la sal HCl del Compuesto 15 tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 4,0°, 10,6°, 15,0°, 16,3°, 25,8° y 26,7°, y dos de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 12,2°, 15,7° y 31,5°. En algunas realizaciones, el Material A de la sal HCl del Compuesto 15 tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 4,0°, 10,6°, 12,2°, 15,0°, 15,7°, 16,3°, 25,8°, 26,7° y 31,5°. En algunas realizaciones, el Material A de la sal HCl del Compuesto 15 tiene un patrón XRPD que comprende tres cualesquiera de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 4,0°, 10,6°, 12,2°, 15,0°, 15,7°, 16,3°, 25,8°, 26,7° y 31,5°.

10 Sal HCl del Compuesto 15 Material B (no reivindicado)

[0336] En algunas realizaciones, la divulgación proporciona un Material B cristalino de la sal HCL del Compuesto 15 ("Material B de la sal HCl del Compuesto 15"). En algunas realizaciones, el Material B de la sal HCl del Compuesto 15 presenta un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 28. En algunas realizaciones, el Material B de la sal HCl del Compuesto 15 puede mostrar un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 29. En algunas realizaciones, el Material B de la sal HCl del Compuesto 15 puede mostrar un gráfico TGA sustancialmente como se muestra en la FIG. 30.

[0337] En algunas realizaciones del Material B de la sal HCl del Compuesto 15, se aplican al menos uno, al menos dos, o todos los siguientes (a)-(c): (a) El Material B de sal HCl del Compuesto 15 tiene un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 28; (b) el material B de la sal HCl del compuesto 15 tiene un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 29; (c) el Sal HCl del Compuesto 15 Material B tiene un gráfico TGA sustancialmente como se muestra en la FIG. 30.

[0338] En algunas realizaciones, la sal HCl del Compuesto 15 Material B tiene las siguientes propiedades:

- a) un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 28;
- b) un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 29; y
- c) un gráfico TGA sustancialmente como se muestra en la FIG. 30.

[0339] En algunas realizaciones, el Sal HCl del Compuesto 15 Material B tiene un patrón XRPD mostrando al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, o al menos seis reflexiones de grado 2θ con la mayor intensidad como el patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 28.

[0340] En algunas realizaciones, el material B de sal HCl del compuesto 15 tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 4,3°, 15,9° y 26,6°. En algunas realizaciones, el Material B de la sal HCl del Compuesto 15 tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 4,3°, 15,9° y 26,6°, y una, dos o tres de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 7,1°, 16,8° y 25,7°. En algunas realizaciones, el Material B de la sal HCl del Compuesto 15 tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 4,3°, 15,9° y 26,6°, y una o dos de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 7,1°, 16,8° y 25,7°. En algunas realizaciones, el Material B de la sal HCl del Compuesto 15 tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 4,3°, 15,9° y 26,6°, y una de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 7,1°, 16,8° y 25,7°. En algunas realizaciones, el Material B de la sal HCl del Compuesto 15 tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 4,3°, 15,9° y 26,6°, y dos de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 7,1°, 16,8° y 25,7°. En algunas realizaciones, el Material B de la sal HCl del Compuesto 15 tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 4,3°, 7,1°, 15,9°, 16,8°, 25,7° y 26,6°. En algunas realizaciones, el Material B de la sal HCl del Compuesto 15 tiene un patrón XRPD que comprende tres cualesquiera de los reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 4,3°, 7,1°, 15,9°, 16,8°, 25,7° y 26,6°.

[0341] En algunas realizaciones, el Material B de la sal HCl del Compuesto 15 tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 4,3°, 7,1°, 15,9°, 16,8°, 25,7° y 26,6°, y una, dos o tres de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 14,3°, 18,7° y 27,0°. En algunas realizaciones, el Material B de la sal HCl del Compuesto 15 tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 4,3°, 7,1°, 15,9°, 16,8°, 25,7° y 26,6°, y una o dos de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 14,3°, 18,7° y 27,0°. En algunas realizaciones, el Material B de la sal HCl del Compuesto 15 tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 4,3°, 7,1°, 15,9°, 16,8°, 25,7° y 26,6°, y una de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 14,3°, 18,7° y 27,0°. En algunas realizaciones, el Material B de la sal HCl del Compuesto 15 tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 4,3°, 7,1°, 15,9°, 16,8°, 25,7° y 26,6°, y dos de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 14,3°, 18,7° y 27,0°. En algunas realizaciones, el material B de la sal HCl del compuesto 15 tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 4,3°, 7,1°, 14,3°, 15,9°, 16,8°, 18,7°, 25,7°, 26,6° y 27,0°. En algunas realizaciones, el Material B de la sal HCl del Compuesto 15 tiene un patrón XRPD que comprende tres cualesquiera de las reflexiones de grado 2θ (+/- 0,2 grados 2θ) a 4,3°, 7,1°, 14,3°, 15,9°, 16,8°, 18,7°, 25,7°, 26,6° y 27,0°.

Sal HCl del Compuesto 15 Material C (no reivindicado)

[0342] En algunas realizaciones, la divulgación proporciona un Material C cristalino de la sal HCl del Compuesto 15

("Material C de la sal HCl del Compuesto 15"). En algunas realizaciones, el Material C de la sal HCl del Compuesto 15 presenta un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 31. En algunas realizaciones, el Material C de la sal HCl del Compuesto 15 puede mostrar un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 32. En algunas realizaciones, el Material C de la sal HCl del Compuesto 15 puede mostrar un gráfico TGA sustancialmente como se muestra en la FIG. 33.

[0343] En algunas realizaciones del Material C de la sal HCl del Compuesto 15, se aplican al menos uno, al menos dos, o todos los siguientes (a)-(c): (a) El Material C de sal de HCl del Compuesto 15 tiene un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 31; (b) El Sal HCl del Compuesto 15 Material C tiene un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 32; (c) El Sal HCl del Compuesto 15 Material C tiene un gráfico TGA sustancialmente como se muestra en la FIG. 33.

[0344] En algunas realizaciones, el Sal HCl del Compuesto 15 Material C tiene las siguientes propiedades:

- a) un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 31;
- b) un termograma DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 32; y
- (c) un gráfico TGA sustancialmente como se muestra en la FIG. 33.

[0345] En algunas realizaciones, el Material C de sal HCl del Compuesto 15 tiene un patrón XRPD que muestra al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, o al menos seis reflexiones de grado 2θ con la mayor intensidad como el patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la FIG. 31.

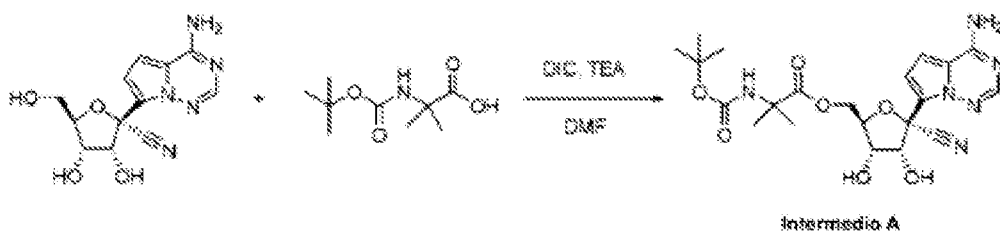
[0346] En algunas realizaciones, el Material C de la sal HCl del Compuesto 15 tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (± 0.2 grados 2θ) a 4.3° , 14.7° , y 31.4° . En algunas realizaciones, el Material C de la sal HCl del Compuesto 15 tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (± 0.2 grados 2θ) a 4.3° , 14.7° y 31.4° , y una, dos o tres de las reflexiones de grado 2θ (± 0.2 grados 2θ) a 12.8° , 17.3° y 35.1° . En algunas realizaciones, el Material C de la sal HCl del Compuesto 15 tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (± 0.2 grados 2θ) a 4.3° , 14.7° y 31.4° , y una o dos de las reflexiones de grado 2θ (± 0.2 grados 2θ) a 12.8° , 17.3° y 35.1° . En algunas realizaciones, el Material C de sal HCl del compuesto 15 tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (± 0.2 grados 2θ) a 4.3° , 14.7° y 31.4° , y una de las reflexiones de grado 2θ (± 0.2 grados 2θ) a 12.8° , 17.3° y 35.1° . En algunas realizaciones, el Material C de sal HCl del Compuesto 15 tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (± 0.2 grados 2θ) a 4.3° , 14.7° y 31.4° , y dos de las reflexiones de grado 2θ (± 0.2 grados 2θ) a 12.8° , 17.3° y 35.1° . En algunas realizaciones, el Material C de la sal HCl del Compuesto 15 tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (± 0.2 grados 2θ) a 4.3° , 12.8° , 14.7° , 17.3° , 31.4° y 35.1° . En algunas realizaciones, el Material C de la sal HCl del Compuesto 15 tiene un patrón XRPD que comprende tres cualesquiera de las reflexiones de grado 2θ (± 0.2 grados 2θ) a 4.3° , 12.8° , 14.7° , 17.3° , 31.4° y 35.1° .

[0347] En algunas realizaciones, el Material C de la sal HCl del Compuesto 15 tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (± 0.2 grados 2θ) a 4.3° , 12.8° , 14.7° , 17.3° , 31.4° y 35.1° , y una, dos o tres de las reflexiones de grado 2θ (± 0.2 grados 2θ) a 16.6° , 24.9° y 27.2° . En algunas realizaciones, el material C de sal HCl del compuesto 15 tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (± 0.2 grados 2θ) a 4.3° , 12.8° , 14.7° , 17.3° , 31.4° y 35.1° , y una de las reflexiones de grado 2θ (± 0.2 grados 2θ) a 16.6° , 24.9° y 27.2° . En algunas realizaciones, el material C de sal HCl del compuesto 15 tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (± 0.2 grados 2θ) a 4.3° , 12.8° , 14.7° , 17.3° , 31.4° y 35.1° , y dos de las reflexiones de grado 2θ (± 0.2 grados 2θ) a 16.6° , 24.9° y 27.2° . En algunas realizaciones, el material C de la sal HCl del compuesto 15 tiene un patrón XRPD que comprende reflexiones de grado 2θ (± 0.2 grados 2θ) a 4.3° , 12.8° , 14.7° , 16.6° , 17.3° , 24.9° , 27.2° , 31.4° y 35.1° . En algunas realizaciones, el Material C de la sal HCl del Compuesto 15 tiene un patrón XRPD que comprende tres cualesquiera de las reflexiones de grado 2θ (± 0.2 grados 2θ) a 4.3° , 12.8° , 14.7° , 16.6° , 17.3° , 24.9° , 27.2° , 31.4° y 35.1° .

XIII. EJEMPLOS

Intermedio A: ((2R,3S,4R,SR)-5-(4-aminopirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-ciano-3,4-dihidroxitetrahidrofurano-2-il)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropanoato de metilo

[0348]

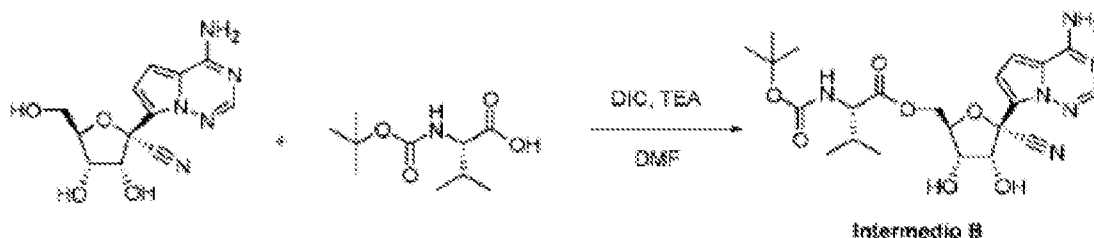


[0349] (2R,3R,4S,SR)-2-(4-aminopirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofurano-2-carbonitrilo (Compuesto 13 en WO2009132135; compuesto 4 en J. Med. Chem. 2017, 60, 1648-1661) y ácido 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropanoico (209 mg, 1,03 mmol) se disolvieron en DMF anhidra (3 mL). A esta mezcla se añadió N, N'-Diisopropilcarbodiimida (177 uL, 1,13 mmol) y se agitó durante 20 min, seguido de la adición del nucleósido (150 mg, 0,52 mmol) y trietilamina (180 uL, 1,29 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 h. En este momento se añadieron más ácido 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropanoico (1 equiv) y N, N'-diisopropilcarbodiimida (1 equiv) y se calentó a 60 °C durante 4 h, seguido de otras 16 h de agitación a temperatura ambiente. Se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró in vacuo y se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo en hexano (0%-100%) para obtener el intermedio **A**.

[0350] MS m/z = 475.1 [M-1].

Intermedio B: ((2R,3S,4R,SR)-5-(4-aminopirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-ciano-3,4-dihidroxitetrahidrofurano-2-il)metil (terc-butoxicarbonil)-L-valinato

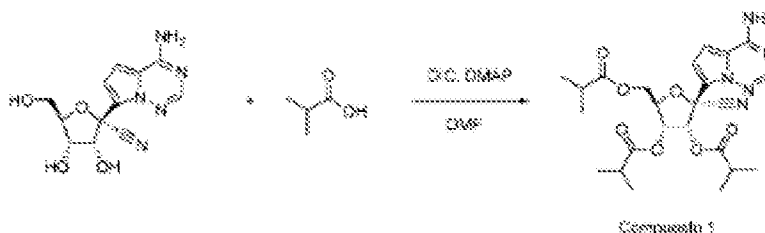
[0351]



[0352] El **intermedio B** se hizo de manera similar al **intermedio A** excepto que se usó (terc-butoxicarbonil)-L-valina (55 mg, 0,26 mmol) en lugar de ácido 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropanoico.

Ejemplo 1 (referencia): (2R,3R,4R,SR)-2-(4-aminopirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-2-ciano-5-((isobutiriloxi)metil)tetrahidrofurano-3,4-diil bis(2-metilpropanoato)

[0353]



[0354] Se disolvió (2R,3R,4S,SR)-2-(4-aminopirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofurano-2-carbonitrilo (29 mg, 0,1 mmol) en DMF anhidra (1 mL). Se añadió ácido isobutírico (46 uL, 0,5mmol) en una porción. Se añadió gota a gota N, N'-Diisopropilcarbodiimida (78 uL, 0,5 mmol). La reacción se agitó durante 15 minutos. Se añadió 4-(Dimetilamino)piridina (12,2 mg, 0,1 mmol). La reacción se agitó durante 16 horas. Se diluyó con acetonitrilo (1 mL) y se filtró el sólido. Filtrado purificado con Prep HPLC (0-95% acetonitrilo en agua). Las fracciones se combinaron y liofilizaron para dar el compuesto base.

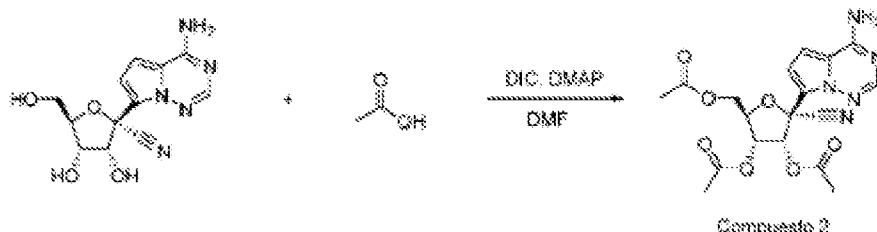
[0355] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11.15 (bs, 1H), 8.27 (bs, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.05 (d, J=6.0Hz, 1H), 5.44 (t, J=5.1Hz, 1H), 4.66 (t, J=3.6Hz, 1H), 4.32 (m, 2H), 2.73-2.52 (m, 3H), 1.27 - 1.14 (m, 18H).

[0356] LC/MS: t_R = 2.60min, MS m/z = 502.2 [M+1], 500.1 [M-1]; sistema LC/MS: Thermo LCQ Advantage; Phenomenex Gemini, Cis, 5u, 110A, 30 x 4,6 mm; Tampón A: 0,1% de ácido acético en agua; Tampón B: 0,1% ácido acético en acetonitrilo; 5-100% tampón B en 2,5 min y luego 100% durante 0,9min a 2 mL/min.

[0357] HPLC: t_R = 3,33min; sistema HPLC: Agilent 1100; Phenomenex Gemini, C₁₈, 5u, 110A, 50 x 4,6 mm; Tampón A: 0,05% TFA en agua; Tampón B: 0.05% TFA en Acetonitrilo; 2-98% Tampón B en 5 minutos @ 2mL/min.

Ejemplo 2 (referencia): diacetato de (2R,3R,4R,5R)-5-(acetoximetil)-2-(4-aminopirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-2-cianotetrahidrofurano-3,4-diilo

[0358]



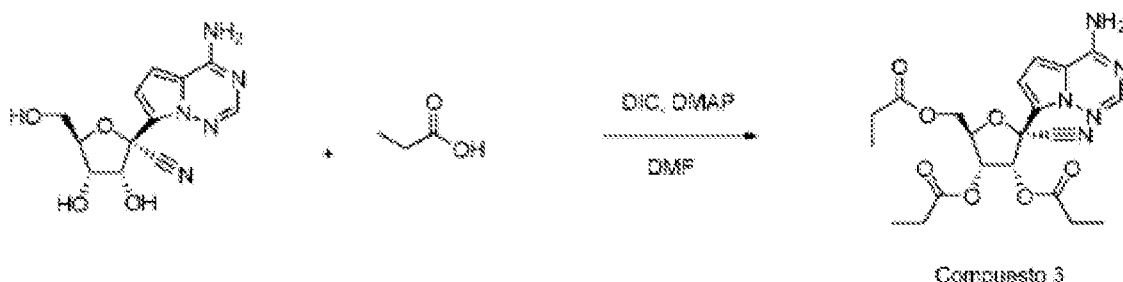
[0359] El compuesto base se hizo de manera similar al compuesto 1 excepto que se usó ácido acético (29 uL, 0,50 mmol) en lugar de ácido isobutírico.

[0360] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 11.15 (bs, 1H), 8.08 (bs, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.12 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 6.06 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 5.40 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 4.67 (m, 1H), 4.48-4.32 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.09 (s, 3H).

[0361] LC/MS: $t_R = 2.00\text{min}$, MS $m/z = 418.0$ [M+1], 416.0 [M-1].

Ejemplo 3 (referencia): (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-2-ciano-5-((propioniloxi)metil)tetrahidrofurano-3,4-diil dipropionato

[0362]



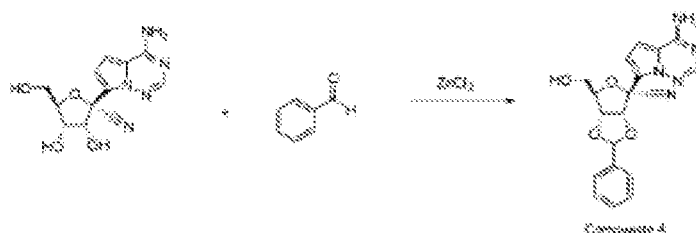
[0363] El compuesto base se preparó de manera similar al compuesto 1 excepto que se utilizó ácido propiónico (37 uL, 0,50 mmol) en lugar de ácido isobutírico.

[0364] ^1H NMR: (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8.04 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 4.7\text{ Hz}$, 1H), 7.03 (d, $J = 4.7\text{ Hz}$, 1H), 6.20 (d, $J = 5.7\text{ Hz}$, 1H), 5.51 (dd, $J = 5.7, 4.6\text{ Hz}$, 1H), 4.67 (td, $J = 4.5, 3.5\text{ Hz}$, 1H), 4.49 (dd, $J = 12.3, 3.6\text{ Hz}$, 1H), 4.38 (dd, $J = 12.3, 4.6\text{ Hz}$, 1H), 2.56 - 2.40 (m, 4H), 2.36 (qd, $J = 7.6, 5.1\text{ Hz}$, 2H), 1.30 - 1.06 (m, 9H).

[0365] LC/MS: $t_R = 0.89\text{ min}$, MS $m/z = 460.2$ [M+1].

Ejemplo 4 (referencia): (3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-aminopirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-6-(hidroximetil)-2-feniltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxolo-4-carbonitrilo

[0366]



[0367] El (2R,3R,4S,5R)-2-(4-aminopirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofurano-2-

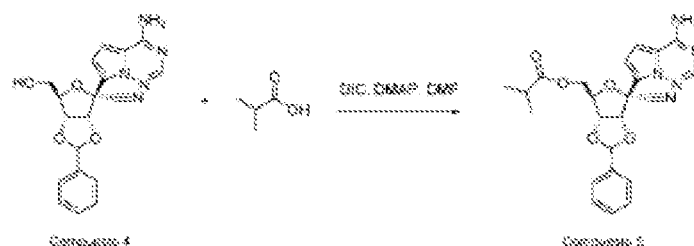
carbonitrilo (58 mg, 0,20 mmol) se combinó con benzaldehído (3 mL) seguido de la adición de cloruro de cinc (II) (41 mg, 0,3 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró in vacuo y se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo en hexano (0%-30%-50%) para dar el producto deseado.

[0368] ¹H NMR (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7.90 (s, 1H), 7.80 - 7.70 (m, 2H), 7.51 - 7.39 (m, 3H), 7.03 - 6.91 (m, 2H), 6.14 (s, 1H), 5.55 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.09 (dd, J = 7.2, 3.8 Hz, 1H), 4.60 (q, J = 4.4 Hz, 1H), 3.89 - 3.77 (m, 2H).

[0369] LC/MS: t_R = -0.77 min, MS m/z = 380.1 [M+1].

Ejemplo 5 (referencia): ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-aminopirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-6-ciano-2-feniltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil isobutyrate

[0370]



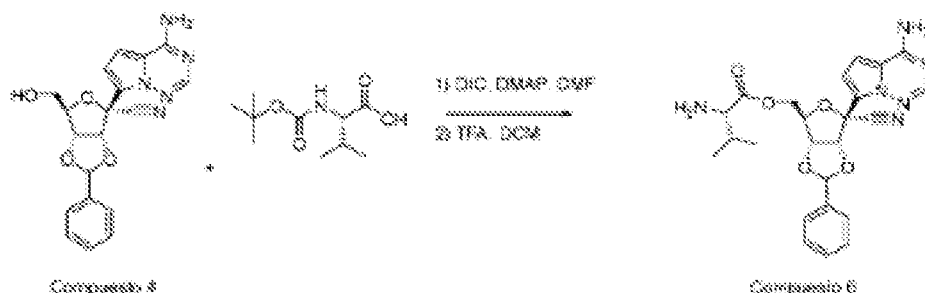
[0371] El compuesto base se hizo de manera similar al compuesto 1 excepto que el compuesto 4 (32 mg, 0,084 mmol) se usó en lugar de (2R,3R,4S,5R)-2-(4-aminopirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahydrofurano-2-carbonitrilo.

[0372] ¹H NMR (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.05 (s, 1H), 7.77 - 7.70 (m, 2H), 7.52 - 7.40 (m, 3H), 7.24 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.50 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 6.9, 3.6 Hz, 1H), 4.78 (dt, J = 5.4, 4.0 Hz, 1H), 4.42 (dd, J = 12.0, 4.2 Hz, 1H), 4.30 (dd, J = 12.1, 5.5 Hz, 1H), 2.49 (hept, J = 7.0 Hz, 1H), 1.18 - 1.05 (m, 6H).

[0373] LC/MS: t_R = 0.94 min, MS m/z = 450.2 [M+1].

Ejemplo 6 (referencia): ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-aminopirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-6-ciano-2-feniltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil L-valinate

[0374]



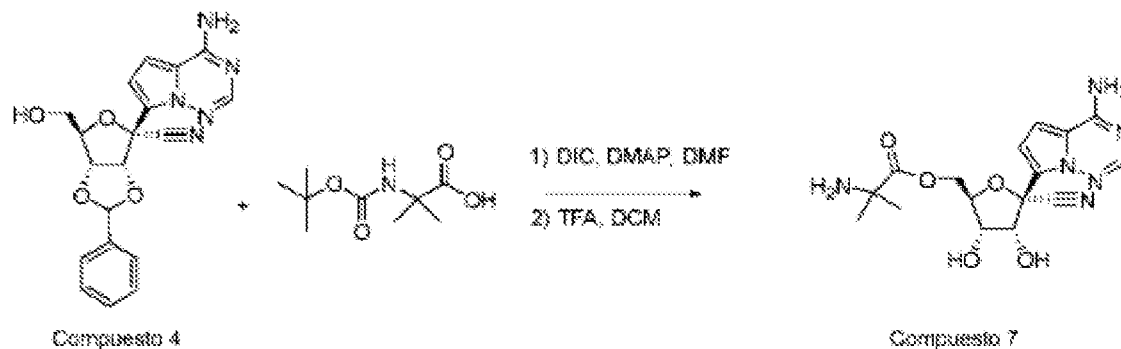
[0375] (3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-aminopirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-6-(hidroximetil)-2-feniltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxolo-4-carbonitrilo (32 mg, 0,084 mmol) se disolvió en DMF anhidro (1 mL). (terc-butoxicarbonil)-L-valina (37 mg, 0,168 mmol) y N, N'-diisopropilcarbodiimida (26 uL, 0,168 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 20 min. A continuación se añadió 4-(dimetilamino)piridina (10 mg, 0,084 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Se diluyó con acetonitrilo y se filtró el sólido. Filtrado purificado con Prep HPLC. Las fracciones se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en ácido trifluoroacético al 20% en diclorometano (3 mL) y se agitó durante 45 min. A continuación se concentró la mezcla y se purificó en HPLC preparativa para dar el compuesto del título.

[0376] ^1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8.00 (s, 1H), 7.60 - 7.49 (m, 2H), 7.50 - 7.39 (m, 3H), 7.12 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.56 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 5.23 (dd, J = 6.7, 5.6 Hz, 1H), 4.74 (q, J = 5.6 Hz, 1H), 4.70 - 4.55 (m, 2H), 4.01 - 3.92 (m, 1H), 2.31 (pd, J = 7.0, 4.5 Hz, 1H), 1.09 - 0.94 (m, 6H).

[0377] LC/MS: t_R = 0.85 min, MS m/z = 479.2 [M+1].

Ejemplo 7 (referencia): ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-ciano-3,4-dihidroxitetrahydrofurano-2-il)2-amino-2-metilpropanoato de metilo

[0378]



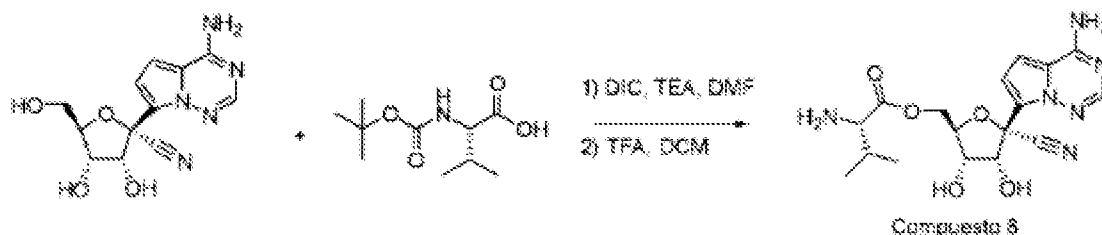
[0379] El compuesto base se hizo de manera similar al compuesto 6 excepto que se usó ácido 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-metilpropanoico (80 mg, 0,40 mmol) en lugar de (terc-butoxicarbonil)-L-valina, y el paso de desprotección se agitó a temperatura ambiente durante 3 h en lugar de 45 min.

[0380] ^1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7.98 (s, 1H), 7.13 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.57 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 4.44 (dt, J = 7.2, 5.1 Hz, 1H), 4.14 (dd, J = 7.0, 5.4 Hz, 1H), 1.58 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

[0381] LC/MS: t_R = 0.20 min, MS m/z = 377.2 [M+1].

Ejemplo 8 (referencia): ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-ciano-3,4-dihidroxitetrahydrofurano-2-il)L-valinato de metilo

[0382]



[0383] Se disolvieron (2R,3R,4S,5R)-2-(4-aminopirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahydrofurano-2-carbonitrilo y (terc-butoxicarbonil)-L-valina (55 mg, 0,56 mmol) en DMF anhidra (2 mL). A esta mezcla se añadió N, N'-diisopropilcarbodiimida (40 μL , 0,26 mmol) y se agitó durante 15 min, seguido de la adición del nucleósido (50 mg, 0,17 mmol) y trietilamina (47 μL , 0,34 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 h. En este momento, se añadieron más (terc-butoxicarbonil)-L-valina (55 mg, 0,56 mmol) y N, N'-diisopropilcarbodiimida (40 μL , 0,25 mmol), y la mezcla se agitó durante otras 5 h a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se calentó a 50 $^{\circ}\text{C}$ durante 3 h y se agitó 72 h más a temperatura ambiente. Se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NaHCO_3 saturado y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró in vacuo y se purificó mediante cromatografía

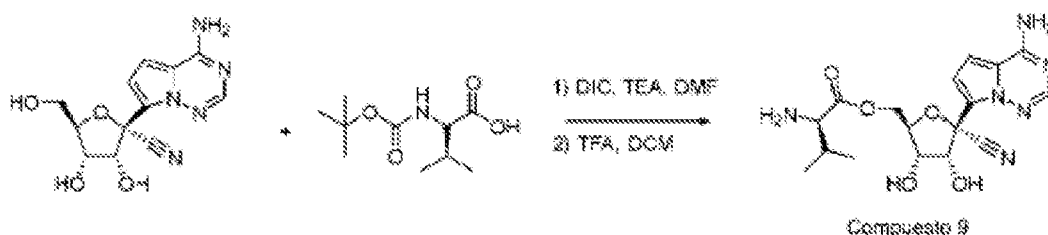
en columna eluyendo con acetato de etilo en hexano (0%-70%) y, a continuación, se purificó mediante HPLC de fase inversa. Las fracciones se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en ácido trifluoroacético al 20% en diclorometano y se agitó durante 30 min. A continuación se concentró la mezcla y se purificó en HPLC preparativa para dar el compuesto del título.

[0384] ^1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7.92 (s, 1H), 7.05 (s, 2H), 5.57 (dd, J = 5.8, 2.3 Hz, 1H), 5.31 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.49 (q, J = 3.0 Hz, 1H), 4.18 - 4.04 (m, 1H), 3.93 - 3.77 (m, 2H), 2.53 (qd, J = 7.0, 4.5 Hz, 1H), 1.16 (dd, J = 7.0, 4.9 Hz, 6H).

[0385] LC/MS: t_R = 0.48 min, MS m/z = 391.2 [M+1].

Ejemplo 9 (referencia): ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-ciano-3,4-dihidroxitetrahydrofurano-2-il)D-valinato de metilo

[0386]



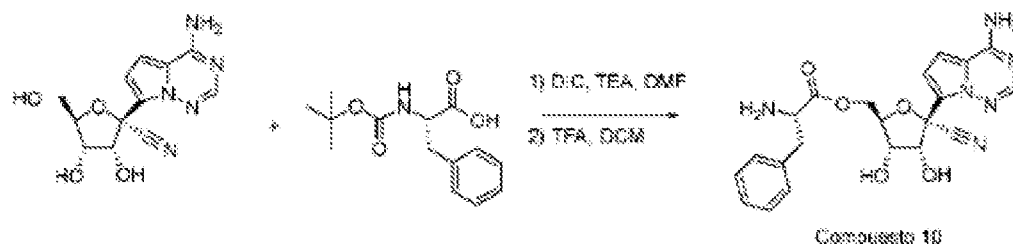
[0387] El compuesto base se hizo de forma similar al compuesto 8 excepto que se usó (terc-butoxicarbonil)-D-valina (75 mg, 0,34 mmol) en lugar de (terc-butoxicarbonil)-L-valina.

[0388] ^1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7.90 (s, 1H), 7.02 (q, J = 4.7 Hz, 2H), 5.60 (ddd, J = 19.1, 5.9, 2.3 Hz, 1H), 5.31 (dd, J = 18.0, 5.9 Hz, 1H), 4.56 - 4.47 (m, 1H), 4.11 (dd, J = 4.2, 2.4 Hz, 1H), 3.97 - 3.75 (m, 2H), 2.68 (pd, J = 7.1, 3.8 Hz, 1H), 1.17 (dt, J = 7.0, 4.8 Hz, 6H).

[0389] LC/MS: t_R = 0.44 min, MS m/z = 391.2 [M+1].

Ejemplo 10 (referencia): ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-ciano-3,4-dihidroxitetrahydrofurano-2-il)L-fenilalaninato de metilo

[0390]



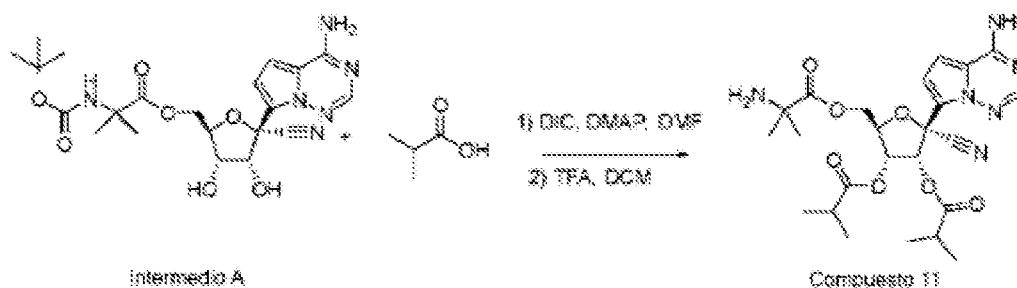
[0391] El compuesto base se hizo de manera similar al compuesto 8 excepto que se usó (terc-butoxicarbonil)-L-fenilalanina (55 mg, 0,26 mmol) en lugar de (terc-butoxicarbonil)-L-valina.

[0392] ^1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7.94 (s, 1H), 7.48 - 7.28 (m, 5H), 7.12 - 7.03 (m, 2H), 5.53 (dd, J = 5.8, 2.1 Hz, 1H), 5.29 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.48 (dd, J = 8.1, 6.1 Hz, 1H), 4.24 (q, J = 3.0 Hz, 1H), 3.77 (qd, J = 12.4, 3.2 Hz, 2H), 3.46 (dd, J = 14.3, 6.2 Hz, 1H), 3.29-3.24 (m, 1H).

[0393] LC/MS: t_R = 0.58 min, MS m/z = 439.2 [M+1].

Ejemplo 11 (referencia): (2R,3R,4R,5R)-5-(((2-amino-2-metilpropanoilo)oxi) metil)-2-(4-aminopirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-2-cianotetrahidrofurano-3,4-diil bis(2-metilpropanoato)

[0394]



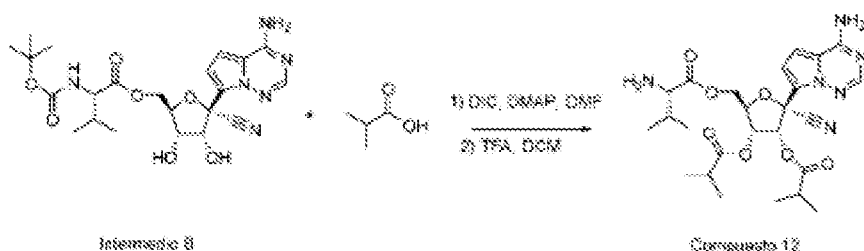
[0395] El intermedio A (45 mg, 0,094 mmol) se disolvió en DMF anhidro (3mL). Se añadieron ácido isobutírico (26 uL, 0,28 mmol) y N, N'-diisopropilcarbodiimida (44 uL, 0,28 mmol). La reacción se agitó durante 15-20 minutos y a continuación se añadió 4-(dimetilamino)piridina (11,6 mg, 0,09 mmol). La reacción se agitó durante 4 horas. En este momento, se añadieron más ácido isobutírico (3 equiv.) y N, N'-diisopropilcarbodiimida (3 equiv.) y 4-(dimetilamino)piridina (1 equiv.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas más. Se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC de fase inversa. Las fracciones se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en ácido trifluoroacético al 20% en diclorometano (3 mL) y se agitó durante 45 min. A continuación, la mezcla se concentró y se purificó en HPLC preparativa para dar el compuesto del título (32 mg, 66%).

[0396] ¹H NMR (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7.96 (s, 1H), 7.08 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.68 (dd, J = 5.6, 2.9 Hz, 1H), 4.74 (q, J = 3.9 Hz, 1H), 4.58 - 4.39 (m, 2H), 2.62 (ddq, J = 37.5, 14.0, 7.0 Hz, 2H), 1.73 (d, J = 2.9 Hz, 6H), 1.28 - 1.05 (m, 12H).

[0397] LC/MS: t_R = 0.77 min, MS m/z = 517.3 [M+1].

Ejemplo 12 (referencia): (2R,3R,4R,5R)-5-(((L-valil)oxi)metil)-2-(4-aminopirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-2-cianotetrahidrofurano-3,4-diil bis(2-metilpropanoato)

[0398]



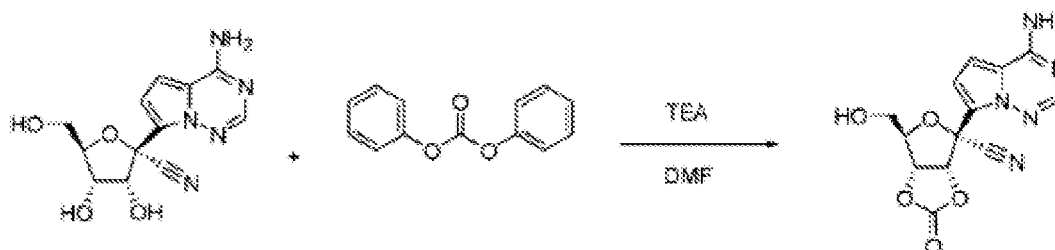
[0399] El compuesto base se hizo de forma similar al compuesto 11, excepto que se utilizó el intermedio B (61 mg, 0,12 mmol) en lugar del intermedio A.

[0400] ¹H NMR (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7.96 (s, 1H), 7.09 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 5.69 (dd, J = 5.8, 4.1 Hz, 1H), 4.71 (q, J = 4.0 Hz, 1H), 4.48 (qd, J = 12.4, 3.9 Hz, 2H), 4.08 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 2.81 - 2.67 (m, 1H), 2.68 - 2.45 (m, 2H), 1.23 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 1.16 (d, J = 7.3 Hz, 6H), 1.12 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

[0401] LC/MS: t_R = 0.79 min, MS m/z = 531.2 [M+1].

Ejemplo 13 (referencia): (3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-aminopirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-6-(hidroximetil)-2-oxotetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxolo-4-carbonitrilo

[0402]



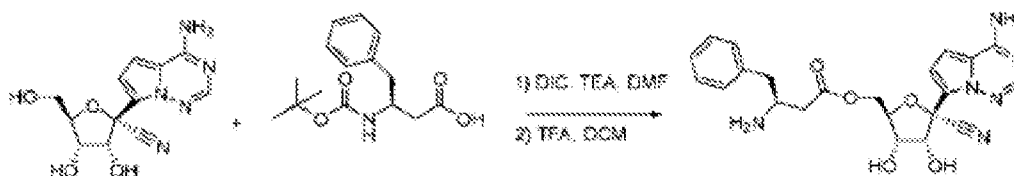
Compuesto 13

[0403] Se disolvió (2R,3R,4S,SR)-2-(4-aminopirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofurano-2-carbonitrilo (50 mg, 0,17 mmol) en DMF anhidra (3mL). A esta solución se añadió carbonato de difenilo (37 mg, 0,17 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 130 °C durante 1 h. A continuación se añadió trietilamina (60 uL, 0,43 mmol) y se continuó con el calentamiento a 130 °C durante otras 2 h. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró in vacuo y se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con metanol en diclorometano (0%-5%) para dar el producto deseado.

[0404] LC/MS: t_R = 0.56 min, MS m/z = 318.0 [M+1].

Ejemplo 14 (referencia): ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-ciano-3,4-dihidroxitetrahidrofurano-2-il)-metil (S)-3-amino-4-fenilbutanoato de metilo

[0405]



Compuesto 14

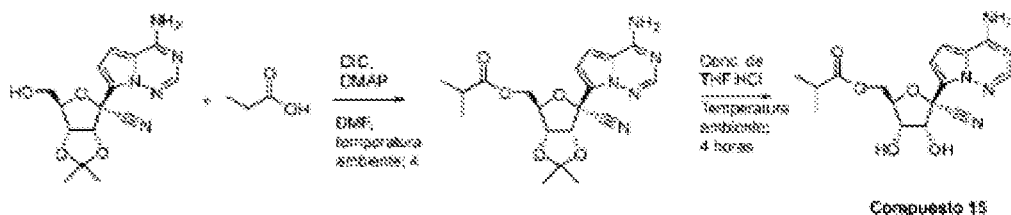
[0406] El compuesto base se hizo de manera similar al compuesto 8 excepto que se usó L-beta-homofenilalanina (96 mg, 0,34 mmol) en lugar de (terc-butoxicarbonil)-L-valina.

[0407] ¹H NMR (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7.96 (s, 1H), 7.49 - 7.28 (m, 5H), 7.17 - 7.02 (m, 2H), 5.59 (dd, J = 6.0, 2.4 Hz, 1H), 5.27 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.46 (q, J = 3.0 Hz, 1H), 4.08 (dt, J = 12.8, 7.6 Hz, 1H), 3.92 - 3.74 (m, 2H), 3.15 - 2.91 (m, 4H), 2.76 (dd, J = 16.8, 8.1 Hz, 1H).

[0408] LC/MS: t_R = 0.63 min.

Ejemplo 15: ((2R,3S,4R,SR)-5-(4-aminopirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-ciano-3,4-dihidroxitetrahidrofurano-2-il)isobutirato de metilo.

[0409]



[0410] A una solución de (3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-aminopirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-6-(hidroximetil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-carbonitrilo (2000 mg, 6,0 mmol) (Siegel et. al. J. Med. Chem. 2017, 60, 1648-1661) y ácido isobutírico (638 ng, 7,2 mmol) en DMF (5 mL), se añadió lentamente N,N'-diisopropilcarbodiimida (914 mg, 7,2 mmol) seguida de 4-dimetilaminopiridina (737 mg, 6,0 mmol) a t.r. y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, se secó y se concentró. El producto resultante se purificó por cromatografía flash utilizando DCM/metanol (20% metanol/DCM) como eluyente para obtener el intermedio ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-aminopirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-6-ciano-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)isobutirato de metilo.

[0411] MS m/z = 402.2 (M+1).

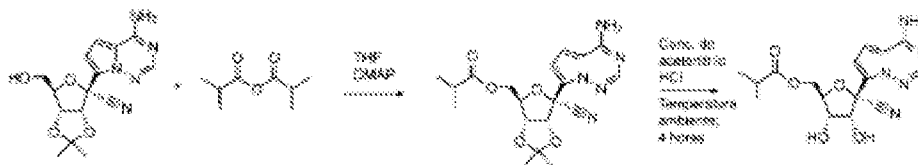
[0412] A una solución de acetónido intermedio (1500 mg) en THF (10 mL), se añade conc. Se añadió HCl (2 mL) y se agitó a t.r. durante 4 h. La LC-MS muestra la formación del producto junto con el SM. La reacción se detuvo tras 4 h, se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano, se lavó con agua, bicarbonato saturado y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se concentró y se purificó por cromatografía flash usando DCM/Metanol (30% metanol/DCM) como eluyente para obtener el compuesto base.

[0413] ^1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7.88 (s, 1H), 6.96 - 6.85 (m, 2H), 4.50 - 4.27 (m, 4H), 4.16 (dd, J = 6.2, 5.3 Hz, 1H), 2.56 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 1.14 (dd, J = 7.0, 3.8 Hz, 6H).

[0414] MS m/z : 362.1 (M+1).

Síntesis alternativa del compuesto 15:

[0415]

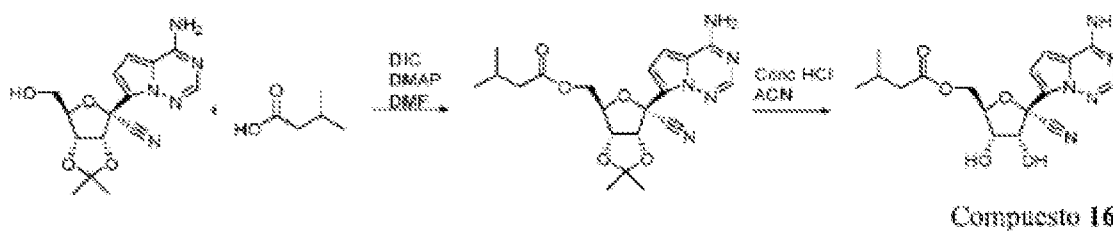


[0416] A una solución de (3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-aminopirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-6-(hidroximetil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-carbonitrilo (2000 mg, 6,0 mmol) en THF, se añadió N,N-dimetil aminopiridina (0,03 eq). A la mezcla de reacción se añadió lentamente anhídrido isobutírico (1,1 eq). Una vez completado el material de inicio, la mezcla de reacción se concentró y purificó mediante cromatografía flash usando DCM/metanol (20% metanol/DCM) como eluyente para obtener el intermedio ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-aminopirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-6-ciano-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)isobutirato de metilo. MS m/z = 402.2 (M+1).

[0417] A una solución de acetónido intermedio (1000 mg) en acetonitrilo (10 mL), se añade conc. Se añadió HCl (5 eq, 1mL) y se agitó a r.t. durante 2 h. La LC-MS muestra la formación del producto. La reacción se detuvo después de 4 h, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se extinguió con bicarbonato saturado. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash utilizando DCM/Metanol (30% metanol/DCM) como eluyente, se concentraron las fracciones para obtener el compuesto base. ^1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7.88 (s, 1H), 6.96 - 6.85 (m, 2H), 4.50 - 4.27 (m, 4H), 4.16 (dd, J = 6.2, 5.3 Hz, 1H), 2.56 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 1.14 (dd, J = 7.0, 3.8 Hz, 6H); MS m/z : 362.1 (M+1). El compuesto obtenido se identificó como Compuesto 15, Forma II.

Ejemplo 16 (referencia): ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-ciano-3,4-dihidroxitetrahidrofurano-2-il)3-metilbutanoato de metilo

[0418]



Intermedio: ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-aminopirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-6-ciano-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)3-metilbutanoato de metilo

[0419] A una mezcla de (3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-aminopirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-6-(hidroximetil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxolo-4-carbonitrilo (200 mg, 0,6 mmol) y ácido 3-metilbutanoico (92 mg, 0,91 mmol) en DMF (2 mL) se añadió *N,N*-diisopropilcarbodiimida (0,91 mmol) en DMF (2 mL).6 mmol) y ácido 3-metilbutanoico (92 mg, 0,91 mmol) en DMF (2 mL) se añadió *N,N*-diisopropilcarbodiimida (0,14 mL, 0,91 mmol). La mezcla se agitó a rt durante 20 min y se añadió DMAP (74 mg, 0,6 mmol). La mezcla resultante se agitó a rt durante 2 h y se purificó por HPLC de fase inversa (10 a 100% de ACN en agua durante 15 min, después 100% de ACN durante 3 min) para proporcionar el intermedio (188 mg, 75%). LCMS: MS m/z = 416,16 [M+1]; t_R = 1,56 min; sistema LC: Thermo Accela 1250 UHPLC; sistema MS: Thermo LCQ Fleet; Columna: Phenomenex Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 x 3,0 mm; Disolventes: acetonitrilo con 0,1% de ácido fórmico, agua con 0,1% de ácido fórmico; Gradiente: 0 min-1,8 min 2-100% acetonitrilo, 1,8 min-1,85 min 100%-2% acetonitrilo, 1,85 min-2,00 min 2% ACN a 1800 μ l/min.

[0420] A una solución del **Intermedio** anterior (188 mg, 0,226 mmol) en ACN (2 mL) se añadió conc. HCl (0,2 mL) a rt. La mezcla se agitó durante 3 h, se neutralizó con TEA y se purificó por HPLC de fase inversa (10 a 100% de ACN en agua durante 15 min, después 100% de ACN durante 3 min) para dar el compuesto base 16 (146 mg, 86%).

Compuesto 16:

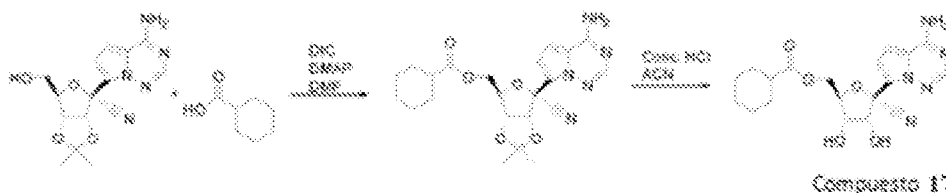
[0421] ^1H NMR (400 MHz, Acetonitrilo- d_3) δ 7.97 (s, 1H), 6.87 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.38 (s, 2H), 4.93 - 4.72 (m, 2H), 4.43 - 4.30 (m, 2H), 4.28 - 4.16 (m, 2H), 3.71 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 2.14 (dd, J = 7.2, 2.5 Hz, 2H), 1.99 (m, 1H), 0.90 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

[0422] LCMS: MS m/z = 376,14 [M+1]; t_R = 1,21 min; sistema LC: Thermo Accela 1250 UHPLC; sistema MS: Thermo LCQ Fleet; Columna: Phenomenex Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 x 3,0 mm; Disolventes: acetonitrilo con 0,1% de ácido fórmico, agua con 0,1% de ácido fórmico; Gradiente: 0 min-1,8 min 2-100% acetonitrilo, 1,8 min-1,85 min 100%-2% acetonitrilo, 1,85 min-2,00 min 2% ACN a 1800 μ l/min.

[0423] HPLC: t_R = 3,69 min; sistema HPLC: 1290 Infinito II.; Columna: Phenomenex 2,6 μ C18 100A, 100 x 4.6 mm; Disolventes: Acetonitrilo con 0,1% TFA, Agua con 0,1% TFA; Gradiente: 0 min-8,5 min 2-98% ACN a 1,5 mL/min.

Ejemplo 17 (referencia): ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-ciano-3,4-dihidroxitetrahydrofurano-2-il)ciclohexanocarboxilato de metilo

[0424]



[0425] El compuesto base se sintetizó como se explica en el **Ejemplo 16** a partir de ácido ciclohexanoico en lugar de ácido 3-metilbutanoico.

[0426] Intermedio 17a: ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-aminopirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-6-ciano-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil ciclohexanocarboxilato: LCMS: MS m/z = 442.16 [M+1]; t_R = 1.64 min.

Compuesto 17:

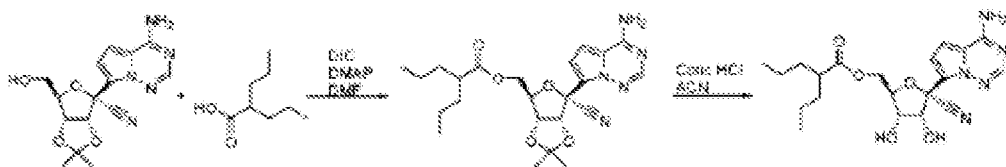
[0427] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.03 - 7.75 (m, 3H), 6.92 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 5.37 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.70 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.31 (dd, J = 12.1, 2.8 Hz, 1H), 4.23 (ddd, J = 7.2, 4.8, 2.7 Hz, 1H), 4.15 (dd, J = 12.0, 4.9 Hz, 1H), 4.03 - 3.92 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 1.82 - 1.51 (m, 4H), 1.37 - 1.03 (m, 6H).

[0428] LCMS: MS m/z = 402.17 [$M+1$]; t_R = 1.29 min.

[0429] HPLC: t_R = 4,05 min.

Ejemplo 18 (referencia): ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-ciano-3,4-dihidroxitetrahydrofurano-2-il)2-propilpentanoato de metilo

[0430]



Compuesto 18

[0431] El compuesto base se sintetizó como se explica en el **Ejemplo 16** a partir de ácido 2-propilpentanoico en lugar de ácido 3-metilbutanoico.

[0432] Intermedio: ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-aminopirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-6-ciano-2,2-dimetiltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil 2-propilpentanoato: LCMS: MS m/z = 458.19 [$M+1$]; t_R = 1.81 min.

Compuesto 18:

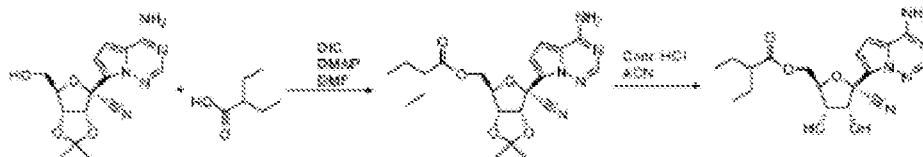
[0433] ^1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7.88 (s, 1H), 6.92 (s, 2H), 4.90 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.45 - 4.33 (m, 3H), 4.16 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 2.38 (m, 1H), 1.54 (m, 2H), 1.40 (m, 2H), 1.31 - 1.19 (m, 4H), 0.86 (td, J = 7.3, 5.4 Hz, 6H).

[0434] LCMS: MS m/z = 418.20 [$M+1$]; t_R = 1.43 min.

[0435] HPLC: t_R = 4,60 min.

Ejemplo 19 (referencia): ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-ciano-3,4-dihidroxitetrahydrofurano-2-il)2-etilbutanoato de metilo

[0436] El compuesto base se sintetizó como se explica en el **Ejemplo 16** a partir de ácido 2-etilbutanoico en lugar de ácido 3-metilbutanoico.



Compuesto 19

[0437] Intermedio: ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-aminopirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-6-ciano-2,2-dimetiltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil 2-etilbutanoato: Intermedio LCMS: MS m/z = 430.18 [$M+1$]; t_R = 1.64 min.

Compuesto 19:

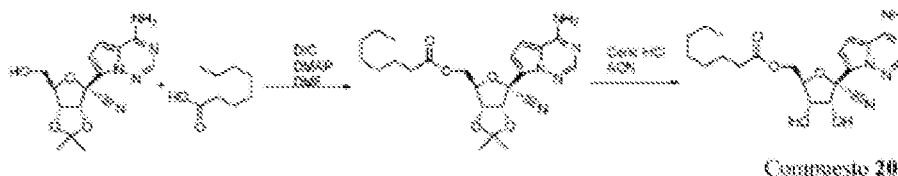
[0438] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.05 - 7.72 (m, 3H), 6.92 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.70 (dd, J = 6.0, 4.9 Hz, 1H), 4.35 - 4.18 (m, 3H), 3.96 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 1.57 - 1.34 (m, 4H), 0.79 (m, 6H).

[0439] LCMS: MS m/z = 390.15 [$M+1$]; t_R = 1.27 min.

[0440] HPLC: t_R = 3,95 min.

Ejemplo 20 (referencia): ((2R,3S,4R,SR)-5-(4-aminopirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-ciano-3,4-dihidroxitetrahydrofurano-2-il)octanoato de metilo

[0441] El compuesto base se sintetizó como se explica en el **Ejemplo 16** a partir de ácido octanoico en lugar de ácido 3-metilbutanoico.



[0442] Intermedio: ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-aminopirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-6-ciano-2,2-dimetiltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil octanoato: LCMS: MS m/z = 458.17 [M+1]; t_R = 1.83 min.

Compuesto 20:

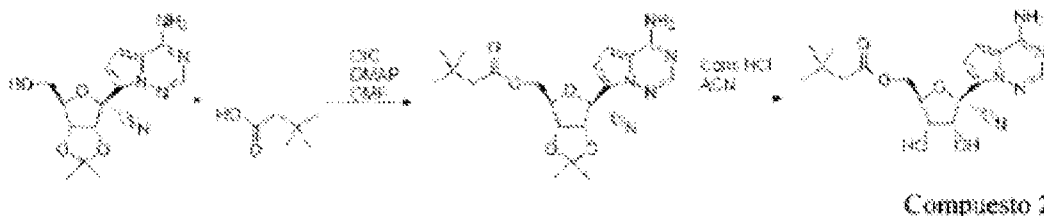
[0443] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.08 - 7.78 (m, 3H), 6.92 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.69 (dd, J = 6.0, 4.9 Hz, 1H), 4.32 (dd, J = 11.9, 2.6 Hz, 1H), 4.27 - 4.20 (m, 1H), 4.17 (dd, J = 11.8, 5.5 Hz, 1H), 3.94 (td, J = 6.2, 4.9 Hz, 1H), 2.28 (td, J = 7.4, 2.0 Hz, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.29 - 1.15 (m, 8H), 0.88 - 0.78 (m, 3H).

[0444] LCMS: MS m/z = 418.21 [M+1]; t_R = 1.48 min.

[0445] HPLC: t_R = 3,97 min.

Ejemplo 21 (referencia): ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-ciano-3,4-dihidroxitetrahydrofurano-2-il)3,3-dimetilbutanoato de metilo

[0446] El compuesto base se sintetizó como se explica en el **Ejemplo 16** a partir de ácido 3,3-dimetilbutanoico en lugar de ácido 3-metilbutanoico.



[0447] Intermedio: ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-aminopirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-6-ciano-2,2-dimetiltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil 3,3-dimetilbutanoato: LCMS: MS m/z = 430.16 [M+1]; t_R = 1.63 min.

Compuesto 21:

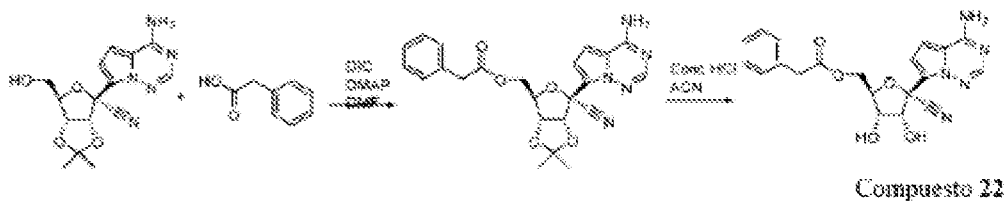
[0448] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.04 - 7.71 (m, 3H), 6.92 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.71 (dd, J = 6.0, 4.9 Hz, 1H), 4.30 (dd, J = 11.9, 2.7 Hz, 1H), 4.26 - 4.21 (m, 1H), 4.16 (dd, J = 11.8, 5.7 Hz, 1H), 3.94 (td, J = 6.3, 4.9 Hz, 1H), 2.16 (s, 2H), 0.94 (s, 9H).

[0449] LCMS: MS m/z = 390,19 [M+1]; t_R = 1,28 min.

[0450] HPLC: t_R = 4,84 min.

Ejemplo 22 (referencia): ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-ciano-3,4-dihidroxitetrahydrofurano-2-il)2-fenilacetato de metilo

[0451] El compuesto base se sintetizó como se explica en el **Ejemplo 16** a partir de ácido 2-fenilacético en lugar de ácido 3-metilbutanoico.



[0452] Intermedio: ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-aminopirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-6-ciano-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil 2-fenilacetato: LCMS: MS m/z = 450,24 [M+1]; t_R = 1,52 min.

Compuesto 22:

[0453] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.00 - 7.77 (m, 3H), 7.37 - 7.18 (m, 5H), 6.98 - 6.88 (m, 1H), 6.79 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.39 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.67 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.36 (dd, J = 11.6, 2.3 Hz, 1H), 4.28 - 4.17 (m, 2H), 3.95 (m, 1H), 3.68 (s, 2H).

[0454] LCMS: MS m/z = 410.18 [M+1]; t_R = 1.23 min.

[0455] HPLC: t_R = 3,80 min.

Ejemplo 23 (referencia): ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-ciano-3,4-dihidroxitetrahidrofurano-2-il)4-metilbenzoato de metilo

[0456] El compuesto base se sintetizó como se explica en el **Ejemplo 16** a partir de ácido 4-metilbenzoico en lugar de ácido 3-metilbutanoico.



[0457] Intermedio: ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-aminopirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-6-ciano-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil 4-metilbenzoato: LCMS: MS m/z = 450,12 [M+1]; t_R = 1,55 min.

Compuesto 23:

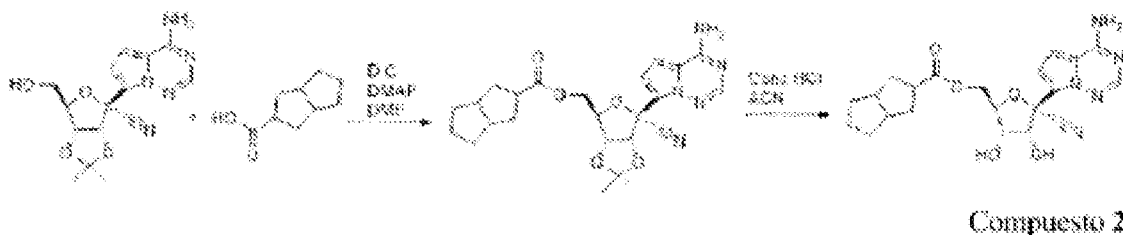
[0458] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.03 - 7.82 (m, 3H), 7.79 (dt, J = 8.1, 1.8 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.92 - 6.87 (m, 1H), 6.80 (dd, J = 4.5, 1.5 Hz, 1H), 6.36 (dd, J = 6.0, 1.5 Hz, 1H), 5.44 (dd, J = 5.9, 1.5 Hz, 1H), 4.87 - 4.73 (m, 1H), 4.57 (dd, J = 11.8, 2.6 Hz, 1H), 4.46 - 4.33 (m, 2H), 4.12 (q, J = 6.4, 5.8 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H).

[0459] LCMS: MS m/z = 410.09 [M+1]; t_R = 1.25 min.

[0460] HPLC: t_R = 3,86 min.

Ejemplo 24 (referencia): ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-ciano-3,4-dihidroxitetrahidrofurano-2-il)octahidropentaleno-2-carboxilato de metilo

[0461] El compuesto base se sintetizó como se explica en el **Ejemplo 16** a partir de ácido octahidropentaleno-2-carboxílico en lugar de ácido 3-metilbutanoico, proporcionando una mezcla de isómeros cis y trans.



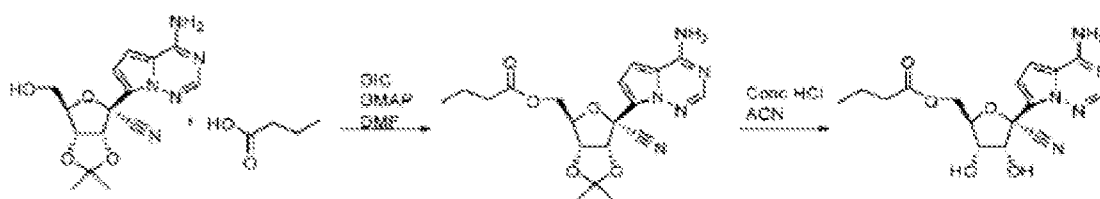
[0462] Intermedio: ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-aminopirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-6-ciano-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)octahidropentaleno-2-carboxilato de metilo: LCMS: MS m/z = 468.20 $[M+1]$; t_R = 1.73 min.

Compuesto 24:

[0463] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.04 - 7.71 (m, 3H), 6.92 (m, 1H), 6.81 (m, 1H), 6.33 (m, 1H), 5.37 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.74 - 4.62 (m, 1H), 4.39 - 4.27 (m, 1H), 4.28 - 4.10 (m, 2H), 4.01 - 3.90 (m, 1H), 2.72 - 2.52 (m, 1H), 2.42 (m, 2H), 2.13 - 1.85 (m, 2H), 1.84 - 1.67 (m, 2H), 1.65 - 1.42 (m, 4H), 1.33 (m, 1H), 1.26 - 0.95 (m, 1H); LCMS: MS m/z = 428,19 $[M+1]$; t_R = 1,40 min; HPLC: t_R = 4,47 min (85%), 4,56 min (15%).

Ejemplo 25 (referencia): ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-ciano-3,4-dihidroxitetrahidrofurano-2-il)butirato de metilo

[0464] El compuesto base se sintetizó como se explica en el **Ejemplo 16** a partir de ácido butanoico en lugar de ácido 3-metilbutanoico.



Compuesto 25

[0465] Intermedio: ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-aminopirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-6-ciano-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil butirato: LCMS: MS m/z = 402.12 $[M+1]$; t_R = 0.76 min.

Compuesto 25:

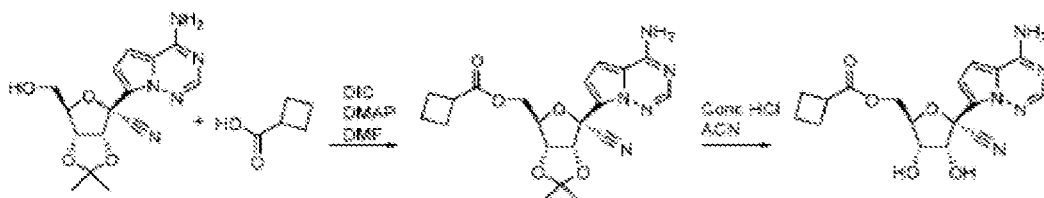
[0466] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.05 - 7.78 (m, 3H), 6.92 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.70 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 11.9, 2.7 Hz, 1H), 4.23 (td, J = 6.1, 2.6 Hz, 1H), 4.16 (dd, J = 11.9, 5.5 Hz, 1H), 3.98 - 3.91 (m, 1H), 2.27 (td, J = 7.3, 1.9 Hz, 2H), 1.51 (m, 2H), 0.86 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

[0467] LCMS: MS m/z = 362.11 $[M+1]$; t_R = 1.14 min.

[0468] HPLC: t_R = 3,36 min.

Ejemplo 26 (referencia): ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-ciano-3,4-dihidroxitetrahidrofurano-2-il)ciclobutanocarboxilato de metilo

[0469] El compuesto base se sintetizó como se explica en el **Ejemplo 16** a partir de ácido ciclobutanoico en lugar de ácido 3-metilbutanoico.



Compuesto 26

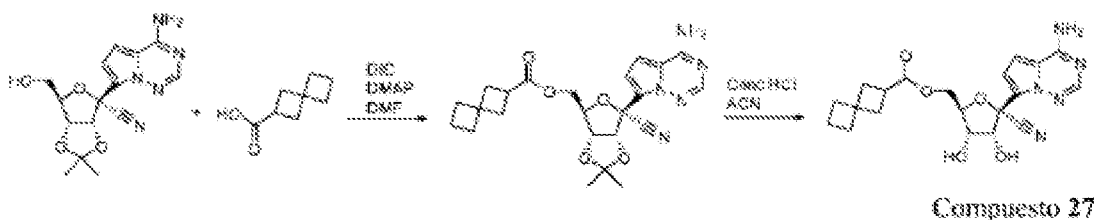
[0470] Intermedio: ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-aminopirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-6-ciano-2,2-dimetiltetrahidrofurano[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)ciclobutanocarboxilato de metilo LCMS: MS m/z = 414,13 [M+1]; t_R = 1,50 min.

Compuesto 26:

[0471] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.09 - 7.76 (m, 3H), 6.92 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.67 (dd, J = 6.0, 4.9 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 11.9, 2.7 Hz, 1H), 4.27 - 4.14 (m, 2H), 3.94 (td, J = 6.3, 4.9 Hz, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.20 - 2.05 (m, 4H), 2.01 - 1.85 (m, 1H), 1.84 - 1.70 (m, 1H); LCMS: MS m/z = 374,11 [M+1]; t_R = 1,16 min; HPLC: t_R = 3,47 min.

Ejemplo 27 (referencia): ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-ciano-3,4-dihidroxitetrahydrofurano-2-il)espiro[3.3]heptano-2-carboxilato de metilo

[0472] El compuesto base se sintetizó como se explica en el **Ejemplo 16** a partir de ácido espiro[3.3]heptano-2-carboxílico en lugar de ácido 3-metilbutanoico.



[0473] Intermedio: ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-aminopirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-6-ciano-2,2-dimetiltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil spiro[3.3]heptano-2-carboxilato: LCMS: MS m/z = 454.14 [M+1]; t_R = 1.25 min.

Compuesto 27:

[0474] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.05 - 7.74 (m, 3H), 6.92 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.37 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.67 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.32 (dd, J = 12.0, 2.7 Hz, 1H), 4.25 - 4.19 (m, 1H), 4.15 (dd, J = 12.0, 5.2 Hz, 1H), 3.93 (q, J = 5.9 Hz, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.19 - 2.11 (m, 2H), 2.11 - 2.03 (m, 2H), 2.02 - 1.95 (m, 2H), 1.89 - 1.80 (m, 2H), 1.78 - 1.69 (m, 2H).

[0475] LCMS: MS m/z = 414.11 [M+1]; t_R = 1.35 min.

[0476] HPLC: t_R = 4,32 min.

Ejemplo 28 (referencia): ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-ciano-3,4-dihidroxitetrahydrofurano-2-il)ciclopentanocarboxilato de metilo

[0477] El compuesto base se sintetizó como se explica en el **Ejemplo 16** a partir de ácido ciclopentanocarboxílico en lugar de ácido 3-metilbutanoico.

Compuesto 28:

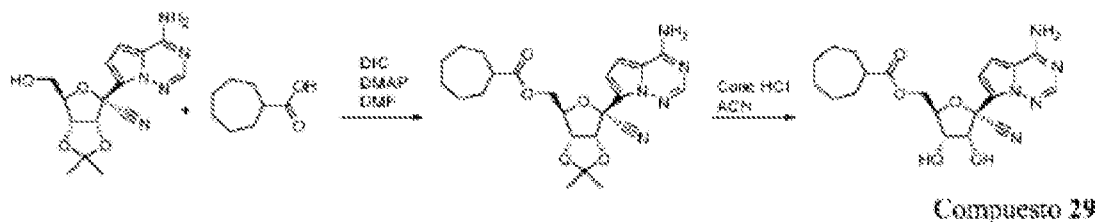
[0478] Intermedio: ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-aminopirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-6-ciano-2,2-dimetiltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)ciclopentanocarboxilato de metilo: LCMS: MS m/z = 428.13 [M+1]; t_R = 1.57 min.

Compuesto 28:

[0479] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.80 - 7.73 (m, 3H), 6.92 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.37 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.74 - 4.64 (m, 1H), 4.32 (dd, J = 11.9, 2.8 Hz, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.17 (dd, J = 12.0, 5.1 Hz, 1H), 3.95 (q, J = 5.9 Hz, 1H), 2.71 (m, 1H), 1.92 - 1.38 (m, 8H); LCMS: MS m/z = 388,14 [M+1]; t_R = 1,23 min; HPLC: t_R = 3,78 min.

Ejemplo 29 (referencia): ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-ciano-3,4-dihidroxitetrahydrofurano-2-il)cicloheptanocarboxilato de metilo

[0480] El compuesto base se sintetizó como se explica en el **Ejemplo 16** a partir de ácido cicloheptanocarboxílico en lugar de ácido 3-metilbutanoico.



[0481] Intermedio: ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-aminopirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-6-ciano-2,2-dimetiltetrahidrofurano[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)cicloheptanocarboxilato de metilo: LCMS: MS m/z = 456.19 [M+1]; t_R = 1.71 min.

Compuesto 29:

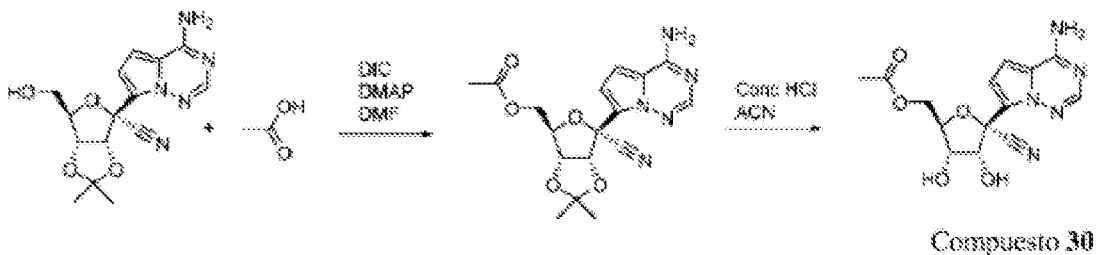
[0482] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.08 - 7.75 (m, 3H), 6.92 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.37 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.69 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.30 (dd, J = 12.0, 2.8 Hz, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.15 (dd, J = 12.0, 4.9 Hz, 1H), 3.96 (q, J = 5.9 Hz, 1H), 2.44 (m, 1H), 1.79 (m, 2H), 1.68 - 1.32 (m, 10H).

[0483] LCMS: MS m/z = 416.20 [M+1]; t_R = 1.37 min.

[0484] HPLC: t_R = 4,34 min.

Ejemplo 30 (referencia): ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-ciano-3,4-dihidroxitetrahidrofurano-2-il)acetato de metilo

[0485] El compuesto base se sintetizó como se explica en el **Ejemplo 16** a partir de ácido acético en lugar de ácido 3-metilbutanoico.



[0486] Intermedio: ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-aminopirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-6-ciano-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil acetato: LCMS: MS m/z = 374.10 [M+1]; t_R = 1.30 min.

Compuesto 30:

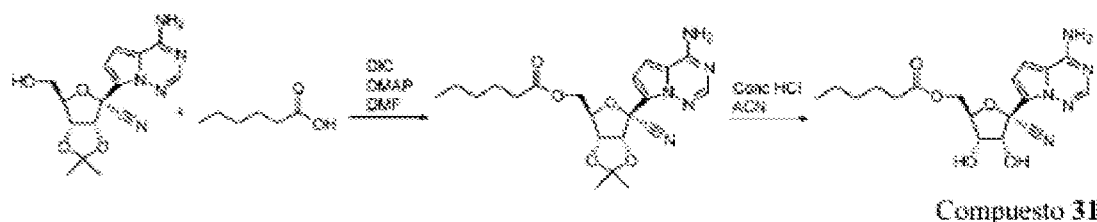
[0487] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.03 - 7.96 (m, 3H), 6.92 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.39 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.70 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 11.9, 2.8 Hz, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.14 (dd, J = 12.0, 5.9 Hz, 1H), 3.94 (q, J = 5.9 Hz, 1H), 2.02 (s, 3H).

[0488] LCMS: MS m/z = 334.11 [M+1]; t_R = 0.99 min.

[0489] HPLC: t_R = 2,67 min.

Ejemplo 31 (referencia): ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-ciano-3,4-dihidroxitetrahidrofurano-2-il)hexanoato de metilo

[0490] El compuesto base se sintetizó como se explica en el **Ejemplo 16** a partir de ácido hexanoico en lugar de ácido 3-metilbutanoico.



5 **[0491]** Intermedio: ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-aminopirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-6-ciano-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil hexanoato: LCMS: MS m/z = 430.14 [M+1]; t_R = 1.65 min.

Compuesto 31:

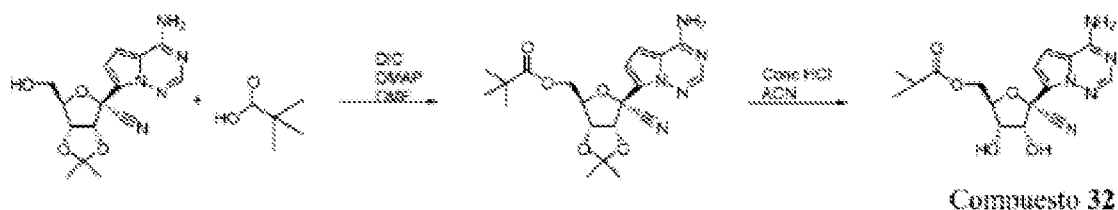
10 **[0492]** ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.03 - 7.74 (m, 3H), 6.92 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.69 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 11.9, 2.7 Hz, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.16 (dd, J = 11.9, 5.5 Hz, 1H), 3.94 (m, 1H), 2.27 (m, 2H), 1.49 (m, 2H), 1.23 (m, 4H), 0.84 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

15 **[0493]** LCMS: MS m/z = 390.15 [M+1]; t_R = 0.99 min.

[0494] HPLC: t_R = 4,14 min.

Ejemplo 32 (referencia): ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-5-ciano-3,4-dihidroxitetrahidrofurano-2-il)pivalato de metilo

20 **[0495]** El compuesto base se sintetizó como se explica en el **Ejemplo 16** a partir de ácido pivaloilo en lugar de ácido 3-metilbutanoico.



35 **[0496]** Intermedio ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-aminopirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-6-ciano-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil pivalato: LCMS: MS m/z = 416.20 [M+1]; t_R = 1.54 min.

Compuesto 32:

40 **[0497]** ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.06 - 7.78 (m, 3H), 6.92 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.37 (s, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.32 - 4.14 (m, 3H), 3.98 (m, 1H), 1.10 (s, 9H).

[0498] LCMS: MS m/z = 376.21 [M+1]; t_R = 1.18 min.

[0499] HPLC: t_R = 3,65 min.

45 **Ejemplo 33 (referencia):** Compuesto 15 Forma I

[0500] La Forma I del Compuesto 15 se preparó mediante una suspensión de la Forma II del Compuesto (ejemplo 34) en agua. A aproximadamente 1 g del Compuesto 15 Forma II se añadieron aproximadamente 40 mL de agua. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante unos 2 días. A continuación, los sólidos se evaluaron por filtración al vacío y se secaron en la estufa de vacío a aproximadamente 40 °C.

50 **[0501]** Alternativamente, la Forma I del Compuesto 15 también se preparó agitando 40 mg de la Forma III del Compuesto 15 (ejemplo 35) en aproximadamente 0,4 mL de disolventes tales como acetona y metiletilcetona a temperatura ambiente durante aproximadamente un día. Los sólidos se aislaron por centrifugación y se secaron en la estufa de vacío a aproximadamente 40 °C.

60 **[0502]** La Forma I del Compuesto 15 también se preparó agitando aproximadamente 40 mg de la Forma II del Compuesto 15 (ejemplo 34) en aproximadamente 0,4 mL de disolventes tales como agua, metanol/agua aproximadamente 80/20 (v/v), acetona y acetonitrilo durante aproximadamente un día. Los sólidos se aislaron por centrifugación y se secaron en la estufa de vacío a aproximadamente 40 °C.

65 **[0503]** La forma I se recuperó cuando la forma I se disolvió en disolventes como agua, isopropanol, acetonitrilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, diclorometano, metiletilcetona, acetona y tolueno. En estos experimentos, las lechadas se agitaron a temperatura ambiente y los sólidos se aislaron por centrifugación y se secaron en el horno a aproximadamente 40 °C o a temperatura ambiente.

Caracterización:

[0504] La forma I del compuesto 15 es una fase no disuelta. Su patrón XRPD se muestra en y la lista completa de picos se presenta en la tabla siguiente. El termograma DSC se muestra en y muestra una transición endotérmica a aproximadamente 169 °C. El termograma TGA se muestra en e indica que la fase no está resuelta.

Lista completa de picos XRPD para el compuesto 15 base libre Forma I

[0505]

Pos. [°2 θ]	Rel. Int. [%]
8.5	74
10.5	9
11.8	4
14.1	6
15.4	17
16.9	100
17.5	23
17.6	13
20.3	7
22.1	20
23.8	17
24.1	8
25.0	4
25.7	3
26.2	4
26.5	7
27.5	7
28.1	20
30.1	2
30.8	3
32.1	3
34.7	1
35.4	3
36.5	3
38.0	3

Ejemplo 34 (referencia): Compuesto 15 Forma II

[0506] El compuesto 15 se obtuvo en forma II siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 15.

Caracterización:

[0507] El patrón XRPD de la Forma II de base libre del Compuesto 15 se presenta en , y en la tabla siguiente se presenta una lista completa de picos XRPD.

[0508] El termograma DSC de la Forma II se muestra en la Figura 14. Presenta dos eventos endotérmicos en torno a 165

°C y 176 °C y un evento exotérmico en torno a 169 °C. El termograma TGA se presenta en la Figura 15. Muestra que el material no está disuelto.

Lista completa de picos XRPD para el compuesto 15 base libre Forma II

[0509]

Pos. [2 θ]	Rel. Int. [%]
6.4	100
13.7	4
16.3	25
18.4	2
20.8	3
23.3	2
25.4	3

Ejemplo 35: Compuesto 15, Forma III

[0510] La forma III de la base libre del compuesto 15 se preparó primero a partir del residuo del preparado utilizado al final de la preparación de la forma II de la base libre del compuesto 15 (ejemplo 34) de la siguiente manera: el residuo del preparado se suspendió en acetonitrilo (3 vol) y se agitó a temperatura ambiente durante unas 30 horas. El residuo se disolvió en acetonitrilo y se observó que los sólidos precipitaban fuera de la solución inmediatamente. El precipitado se filtró, se lavó con acetonitrilo y se secó, obteniéndose el Compuesto 15 como Forma III.

Caracterización:

[0511] El patrón XRPD de la Forma III se muestra en , y una lista completa de los picos XRPD se presenta en la Tabla de abajo. El termograma DSC de la forma III de base libre se muestra en . Presenta un evento endotérmico a aproximadamente 177 °C. El termograma TGA se muestra en . Muestra que el material no está disuelto.

Lista completa de picos XRPD para el compuesto 15 base libre Forma III

[0512]

Pos. [°2Th.]	Rel. Int. [%]
9.8	100
10.2	19
10.4	25
12.4	11
13.2	6
13.4	12
13.7	9
16.0	24
16.8	3
17.5	29
17.8	7
18.9	19
19.1	64
19.8	39
20.7	21
21.7	9
22.8	8

Pos. [°2Th.]	Rel. Int. [%]
24.8	26
25.4	16
26.9	15
27.3	3
28.8	8
31.4	3
32.7	7
34.0	7
37.7	6

Ejemplo 36 (referencia): Xinafoato del Compuesto 15 Material A

[0513] El material A de xinafoato del compuesto 15 se preparó suspendiendo unos 40 mg de la forma II de base libre del compuesto 15 (ejemplo 34) en 0,4 mL de acetonitrilo. Se añadió a la suspensión aproximadamente un equivalente molar de ácido 1-hidroxí-2-naftoico y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente un día. A continuación, en el vial había un lodo inmóvil. Después de otro día, se añadieron 0,35 mL de acetonitrilo, obteniéndose una suspensión móvil. Los sólidos se aislaron por centrifugación y se secaron en la estufa de vacío a aproximadamente 40 °C.

Caracterización:

[0514] El xinafoato del compuesto 15 Material A es una forma no disuelta. Su patrón XRPD se muestra en , y una lista completa de los picos XRPD se presenta en la Tabla de abajo.

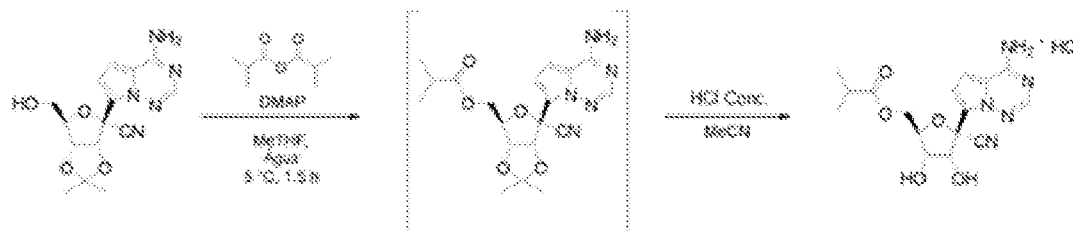
Pos. [°2 θ]	Rel. Int. [%]
3.1	5
4.0	31
5.3	8
6.2	100
7.8	18
9.3	5
10.3	16
10.6	11
11.7	4
12.2	20
12.9	13
13.5	3
14.5	6
14.8	41
15.7	7
16.3	5
16.6	5
17.1	3

Pos. [°2 θ]	Rel. Int. [%]
18.1	5
18.5	5
18.7	4
20.9	8
22.6	7
23.6	3
25.1	3
26.6	22

[0515] La curva DSC se muestra en 20. Muestra un evento endotérmico a aproximadamente 154 °C. El termograma TGA se muestra en 21. Muestra que el material no está disuelto.

Ejemplo 37 (referencia): Sal HCl del Compuesto 15 Forma I

[0516]



[0517] En un reactor se cargaron 3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-aminopirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-6-(hidroximetil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxolo-4-carbonitrilo, 4-dimetilaminopiridina (0,03 equiv.03 equiv.), 2-metiltetrahidrofurano (10,0 volúmenes) y agua (0,1 volúmenes). La temperatura interna se ajustó a aproximadamente 0 °C. El anhídrido isobutírico (1,2 equiv.) se cargó lentamente, manteniendo la temperatura interna por debajo de unos 5 °C. La mezcla se agitó a aproximadamente 2 °C hasta que la reacción se consideró completa. A continuación, se cargó metanol (3 equiv.) y se ajustó la temperatura interna a aproximadamente 20 °C. La mezcla se agitó a aproximadamente 20 °C durante aproximadamente 1 hora. Se cargó bicarbonato potásico acuoso al 15% (5,0 volúmenes) y se agitó la mezcla durante unos 45 minutos. Se eliminó la capa acuosa y se cargó con bicarbonato potásico acuoso al 15% (5,0 volúmenes). La mezcla se agitó durante unos 30 minutos y se eliminó la capa acuosa. Se cargó agua (5,0 volúmenes) y se agitó la mezcla durante unos 15 minutos. A continuación, se eliminó la capa acuosa. La capa orgánica se calentó a aproximadamente 50 °C, se concentró a un volumen mínimo y se codestiló con acetonitrilo para lograr la eliminación del 2-metiltetrahidrofurano. Se cargó suficiente acetonitrilo en el recipiente de reacción para diluir el volumen total a aproximadamente 7 volúmenes, obteniéndose ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-aminopirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-6-ciano-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)isobutirato de metilo como solución en acetonitrilo. ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.93 (s, 1H), 6.93 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 5.60 (br s, 2H), 5.41 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.85 (dd, *J* = 6.8, 4.3 Hz, 1H), 4.56 - 4.48 (m, 1H), 4.35 (dd, *J* = 12.0, 4.4 Hz, 1H), 4.21 (dd, *J* = 12.0, 5.6 Hz, 1H), 2.56 - 2.41 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.12 - 1.04 (m, 6H); ¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 176.70, 155.33, 147.36, 123.39, 117.22, 116.75, 115.65, 112.53, 99.98, 83.86, 82.98, 82.06, 81.40, 63.09, 33.82, 26.44, 25.56, 18.90.

[0518] Se cargó ácido clorhídrico concentrado (3,0 equiv) a la solución que contenía ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-aminopirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-6-ciano-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)isobutirato de metilo. La mezcla se agitó a aproximadamente 20 °C hasta que la reacción se consideró completa y, a continuación, se filtró. La torta se lavó con acetonitrilo (1,5 volúmenes) y después se secó para obtener el Sal HCl del Compuesto 15 Forma I. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.10 (br s, 1H), 9.31 (br s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.31 - 4.22 (m, 2H), 4.15 (dd, *J* = 13.0, 5.8 Hz, 1H), 3.92 (dd, *J* = 6.3, 4.8 Hz, 1H), 2.50 - 2.45 (m, 1H), 1.03 (dd, *J* = 7.0, 2.1 Hz, 6H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 175.9, 149.3, 137.4, 128.9, 116.4, 114.3, 112.2, 109.2, 81.8, 78.2, 75.0, 70.2, 62.9, 33.2, 18.8, 18.7 ppm.

[0519] La forma I de la sal HCl del compuesto 15 se recuperó tras suspender unos 40 mg de la forma I de la sal HCl en unos 0,4 mL de disolventes como diclorometano, heptano y acetonitrilo. Los sólidos se aislaron por centrifugación y se secaron en la estufa de vacío a 40 °C.

Caracterización:

[0520] El patrón XRPD de la sal HCl del Compuesto 15 Forma I se muestra en , y una lista completa de picos XRPD se presenta en la Tabla de abajo. El termograma DSC se muestra en . Presenta dos transiciones endotérmicas a aproximadamente 115 °C y 187 °C. También muestra un evento exotérmico a aproximadamente 140 °C. El termograma TGA se muestra en . Presenta tres eventos de pérdida de peso de aproximadamente 1,1%, 3,4% y 31% en peso que comienzan entre aproximadamente 20 °C y 100 °C, entre aproximadamente 100 °C y 135 °C y entre aproximadamente 135 °C y 265 °C, respectivamente.

Lista completa de picos XRPD para el Sal HCl del Compuesto 15 Forma I

[0521]

Pos. [2 θ]	Rel. Int. [%]
5.9	100
11.7	81
13.5	3
14.0	21
14.2	8
15.6	3
16.7	6
17.2	4
18.4	4
18.9	3
19.7	20
20.7	2
22.4	6
22.8	4
23.9	10
24.3	14
25.1	4
25.9	5
26.5	3
29.4	4
30.9	5

40 **Ejemplo 38 (referencia): Sal HCl del Compuesto 15 Material A**

[0522] El material A de la sal HCl del compuesto 15 se preparó primero suspendiendo aproximadamente 40 mg de la forma II de la base libre del compuesto (ejemplo 34) en 0,4 mL de isopropanol. A continuación, se añadió aproximadamente un equivalente molar de ácido clorhídrico en isopropanol. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente un día. Se obtuvo una pasta espesa. Los sólidos se aislaron por centrifugación y se secaron en la estufa de vacío a aproximadamente 40 °C.

[0523] En otro experimento, se suspendieron aproximadamente 40 mg de sal de Compuesto HCl Forma I (ejemplo 37) en aproximadamente 0,4 mL de disolventes tales como isopropanol, metiletilcetona y tetrahidrofurano, y se agitaron a temperatura ambiente durante aproximadamente un día. A continuación, los sólidos se aislaron por centrifugación y se secaron en estufa de vacío a aproximadamente 40 °C, obteniéndose el Sal HCl del Compuesto 15 Material A.

Caracterización:

[0524] El patrón XRPD del Sal HCl del Compuesto 15 Material A se muestra en , y una lista completa de picos XRPD se presenta en la Tabla de abajo. El termograma DSC se muestra en y muestra dos transiciones endotérmicas a aproximadamente 155 °C y 195 °C. El termograma TGA se muestra en , y muestra una pérdida de peso de aproximadamente el 35% entre unos 100 °C y 260 °C.

60 **Lista completa de picos XRPD para el Sal HCl del Compuesto 15 Material A**

[0525]

Pos. [°2 θ]	Rel. Int. [%]
4.0	100
8.0	1
10.6	4
12.2	5
13.5	5
15.0	12
15.7	12
16.3	18
17.6	12
18.7	9
20.4	8
23.4	17
25.8	9
26.7	7
27.7	11
29.5	3
31.5	8
33.5	4
37.1	2
38.0	2

Ejemplo 39 (referencia): Sal HCl del Compuesto 15 Material B

[0526] El material B de la sal HCl del compuesto 15 se preparó primero colocando aproximadamente 2 mg de la forma I de la sal HCl del compuesto 15 (ejemplo 37) en una balanza de humedad y exponiéndola a valores de humedad que oscilaban entre 10% y 90% HR en incrementos de 10% HR, a temperatura ambiente.

[0527] En otro experimento, el material B de sal HCl del compuesto 15 se preparó suspendiendo aproximadamente 40 mg de sal HCl del compuesto 15 Forma I (ejemplo 37) en aproximadamente 0,4 mL de acetona y se agitó en condiciones ambientales durante aproximadamente un día. Los sólidos se aislaron por centrifugación y se secaron en la estufa de vacío a 40 °C.

Caracterización:

[0528] El patrón XRPD del Compuesto HCl sal Material B se muestra en 28 y una lista completa de XRPD se presenta en la Tabla siguiente. El termograma DSC del compuesto HCl sal Material B se muestra en y muestra una transición endotérmica a aproximadamente 178 °C. El termograma TGA del compuesto HCl sal Material B se muestra en , y muestra una pérdida de peso de aproximadamente 1,2% y 28% entre aproximadamente 20 °C y 100 °C y entre aproximadamente 100 °C y 240 °C, respectivamente.

Lista completa de picos XRPD para el Sal HCl del Compuesto 15 Material B

[0529]

Pos. [°2 θ]	Rel. Int. [%]
4.3	100
7.1	52
12.8	8
13.5	34
14.3	45
14.6	36
15.9	72
16.8	26
18.7	58
19.5	38
21.0	16
22.8	13
25.7	48
26.6	44
27.0	48
30.6	14
33.2	8

Ejemplo 40 (referencia): Sal HCl del Compuesto 15 Material C

[0530] El material C de la sal HCl del compuesto 15 se preparó suspendiendo aproximadamente 40 mg de la forma I de la sal HCl (ejemplo 37) en aproximadamente 0,4 mL de etanol. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente un día. A continuación, los sólidos se aislaron por centrifugación y se secaron en la estufa de vacío a aproximadamente 40 °C.

Caracterización:

[0531] El patrón XRPD del Sal HCl del Compuesto 15 Material C se muestra en la Figura 31 y una lista completa de XRPD se presenta en la Tabla siguiente. El termograma DSC se muestra en la figura 32 y muestra una transición endotérmica a aproximadamente 186 °C. El termograma TGA se muestra en la Figura 33 y muestra una pérdida de peso de aproximadamente el 30% entre aproximadamente 100 °C y 250 °C.

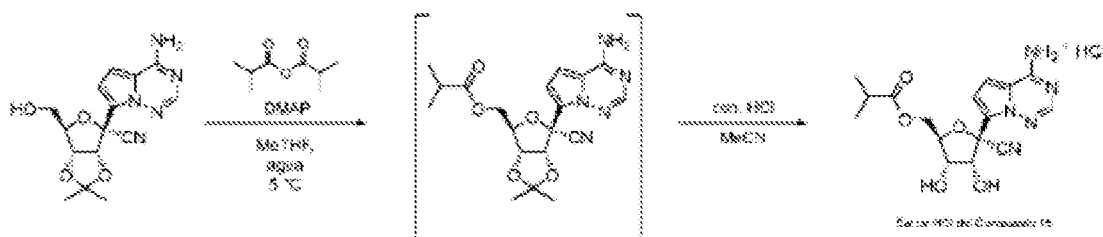
Lista completa de picos XRPD para el Sal HCl del Compuesto 15 Material C

[0532]

Pos. [°2 θ]	Rel. Int. [%]
4.3	100
7.1	3
12.8	19
14.4	3
14.7	11
15.9	8
16.6	8
17.3	77
18.6	32
19.5	9
20.7	21
21.0	8
22.8	19
23.9	8
24.9	34
27.0	4
27.2	16
27.6	6
28.1	4
30.0	7
30.6	4
31.4	25
32.4	4
33.3	5
33.6	4
35.1	48
36.1	9
38.1	5
39.0	3

Ejemplo 41: Síntesis alternativa Compuesto 15

[0533]



[0534] En un reactor se cargó (3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-aminopirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-7-il)-6-(hidroximetil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-carbonitrilo (1,00 equiv.00 equiv, factor de escala), 4-dimetilaminopiridina (0,03 equiv.), 2-metiltetrahidrofurano (10,0 volúmenes) y agua (0,1 volúmenes). La temperatura interna se ajustó a aproximadamente 0 °C. El anhídrido isobutírico (1,2 equiv.) se cargó lentamente, manteniendo la temperatura interna por debajo de unos 5 °C. La mezcla se agitó a aproximadamente 2 °C hasta que la reacción se consideró completa. A continuación, se cargó metanol (3 equiv.) y se ajustó la temperatura interna a aproximadamente 20 °C. La mezcla se agitó a aproximadamente 20 °C durante aproximadamente 1 hora. Se cargó bicarbonato potásico acuoso al 15% (5,0 volúmenes) y se agitó la mezcla durante unos 45 minutos. Se eliminó la capa acuosa y se cargó con bicarbonato potásico acuoso al 15% (5,0 volúmenes). La mezcla se agitó durante unos 30 minutos y se eliminó la capa acuosa. Se cargó agua (5,0 volúmenes) y se agitó la mezcla durante unos 15 minutos. A continuación, se eliminó la capa acuosa. La capa orgánica se calentó a aproximadamente 50 °C, se concentró a un volumen mínimo y se codestiló con acetonitrilo para lograr la eliminación del 2-metiltetrahidrofurano. Se cargó suficiente acetonitrilo en el recipiente de reacción para diluir el volumen total a aproximadamente 7 volúmenes, obteniéndose el acetónido intermedio como solución en acetonitrilo.

[0535] ^1H NMR (400 MHz, Cloroformo- d) δ 7.93 (s, 1H), 6.93 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 5.60 (br s, 2H), 5.41 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.85 (dd, J = 6.8, 4.3 Hz, 1H), 4.56 - 4.48 (m, 1H), 4.35 (dd, J = 12.0, 4.4 Hz, 1H), 4.21 (dd, J = 12.0, 5.6 Hz, 1H), 2.56 - 2.41 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.12 - 1.04 (m, 6H).

[0536] ^{13}C NMR (101 MHz, Cloroformo- d) δ 176.70, 155.33, 147.36, 123.39, 117.22, 116.75, 115.65, 112.53, 99.98, 83.86, 82.98, 82.06, 81.40, 63.09, 33.82, 26.44, 25.56, 18.90.

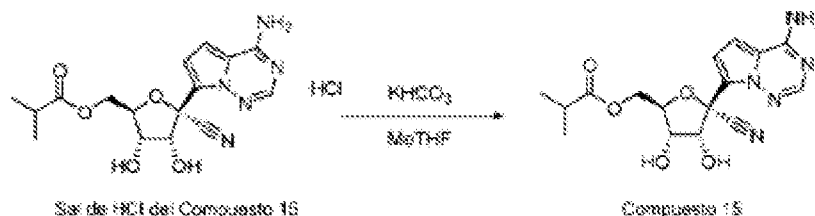
[0537] Se cargó ácido clorhídrico concentrado (3,0 equiv) a la solución que contenía acetónido intermedio. La mezcla se agitó a aproximadamente 20 °C hasta que la reacción se consideró completa, después se enfrió a aproximadamente -5 °C y se filtró la suspensión resultante. La torta se lavó con acetonitrilo (1,5 volúmenes) y se secó para obtener el compuesto 15 como sal HCl.

[0538] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.10 (br s, 1H), 9.31 (br s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.49 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.31 - 4.22 (m, 2H), 4.15 (dd, J = 13.0, 5.8 Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 6.3, 4.8 Hz, 1H), 2.50 - 2.45 (m, 1H), 1.04 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.03 (d, J = 7.0 Hz, 3H) ppm.

[0539] ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 175.9, 149.3, 137.4, 128.9, 116.4, 114.3, 112.2, 109.2, 81.8, 78.2, 75.0, 70.2, 62.9, 33.2, 18.8, 18.7 ppm.

Base libre de la sal HCl del compuesto 15

[0540]



[0541] Se cargó porciones de bicarbonato potásico acuoso al 15% en peso (7,0 volúmenes) en un reactor que contenía sal HCl del Compuesto 15 (1,00 equiv, factor de escala) en 2-metiltetrahidrofurano (7,0 volúmenes). La mezcla se agitó a aproximadamente 20 °C hasta que la reacción se consideró completa. Se eliminó la capa acuosa, se lavó la capa orgánica con agua (5,0 volúmenes), se calentó a aproximadamente 50 °C y se concentró a un volumen mínimo. Se cargó acetonitrilo (7,0 volúmenes). El reactor se enjuagó con acetonitrilo (1,0 volúmenes). Los filtrados combinados se concentraron a aproximadamente 3 volúmenes y luego se diluyeron con diclorometano (4,0 volúmenes). El contenido se ajustó a aproximadamente 20 °C, se sembró con el Compuesto 15, Forma III (0,25 wt%), y luego se ajustó a aproximadamente -5 °C. La suspensión se filtró, la torta del filtro se lavó con una solución fría de acetonitrilo (1,0

volúmenes) y diclorometano (1,0 volúmenes), y después se secó para obtener el Compuesto 15, Forma III.

[0542] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.94 (s, 1H), 7.92 (br s, 2H), 6.93 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.39 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.79 - 4.66 (m, 1H), 4.39 - 4.13 (m, 3H), 4.05 - 3.92 (m, 1H), 2.55 - 2.42 (m, 1H), 1.04 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.03 (d, J = 7.0 Hz, 3H) ppm.

[0543] ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 175.9, 155.6, 147.9, 123.5, 116.9, 116.6, 110.2, 100.8, 81.3, 79.0, 74.0, 70.2, 62.9, 33.2, 18.7, 18.6.

Ejemplo 42: Ensayo antiviral RSV (Hep2)

Preparación de la placa de origen y destino (ensayo) del compuesto

[0544] Los compuestos se prepararon en placas de dilución de compuestos de 384 pocillos (Greiner LDV) según las disposiciones estandarizadas de HTBS con 8 compuestos por placa en réplicas agrupadas de 4 a 10 concentraciones diluidas en serie (1:3). Alternativamente, podría utilizarse un formato de 40 compuestos que contenga diluciones de réplica única con 8 puntos de dilución. La concentración máxima suele ser de 10 o 20 mM en DMSO, lo que equivale a 50 o 100 μM respectivamente en este formato de ensayo. Algunos controles requirieron concentraciones de partida más bajas (es decir, Pleconaril, BTA-798 y Rupintrivir a concentraciones finales de ensayo de 10, 10 y 1 μM respectivamente). La columna 2 era el control negativo designado y la columna 23 los estándares de control positivo para cada placa de ensayo. Para las evaluaciones de EC_{50} , se colocó un control positivo en la columna 23 y DMSO sólo en 1, 2 y 24. La columna 2 sirvió generalmente como control negativo para ambos ensayos. Estas placas preparadas se sellaron y almacenaron a -20 hasta su uso.

EC_{50} -Hep2/B1-384

[0545] Las células Hep2 ($5,0 \times 10^4$ células/ml en MEM suplementado con Glutamina, 10% FBS y Pen/Strep) se prepararon como se ha indicado anteriormente a partir de stock cosechado en lote hasta al menos 40 mLs en exceso del número de placas de muestra (8 mLs de mezcla celular por placa) y se infectaron con la cepa A2 de RSV suministrada por el proveedor (ABI) para llegar a un MOI de 1:1000 (virus:célula #) o 1:1500 (vol virus: célula vol). Inmediatamente después de la adición del virus, la suspensión de células Hep2 infectadas por el VRS se añadió a cada placa compuesta de 384 pocillos a 20 μL por pocillo utilizando un dispensador uFlow, o 1000 células infectadas/pocillo. Fue útil cebar al menos 5 mL de mezcla antes de dispensar a las placas. Además, la mezcla infecciosa se agitó intermitentemente para mantener una densidad celular constante. A continuación, las placas se incubaron durante 4 días a 37 °C y 5% de CO_2 .

[0546] Tras la incubación, se añadieron 16 μL de reactivo de viabilidad Cell-Titer Glo (Promega) a cada pocillo mediante uFlow. Tras una incubación de 15-20 minutos a 37 °C, las placas se leyeron utilizando un EnVision (Perkin-Elmer) con un programa de luminiscencia para placas de 384 pocillos con un tiempo de integración de 0,1 segundos. A continuación, los datos se cargaron y analizaron en el portal Bioinformatics con los protocolos RSV Cell Infectivity y 8-sample EC_{50} -Hep2-384 o 40-sample EC_{50} -Hep2-Envision. Se ajustan las curvas y se registran los valores EC_{50} . Los resultados de los compuestos ejemplares se resumen en la Tabla 1.

CC_{50} -Hep2/B1-384

[0547] 1. Se añaden células Hep2 (5×10^4 células/ml) a cada placa de ensayo premanchada a 20 μL por pocillo para obtener un total de 1.000 células/pocillo. A continuación, las placas se incuban durante 4 días a 37 °C y 5% de CO_2 . Tras la incubación, el reactivo de viabilidad Cell-Titer Glo (Promega) se precalienta a 37 grados y se añaden 16 μL a cada pocillo mediante uFlow. Tras una incubación de 10-20 minutos a 37 grados, las placas se leen con un EnVision utilizando el procedimiento de lectura de luminiscencia descrito anteriormente. A continuación, los datos se cargan y analizan en el portal de Bioinformática en los ensayos de citotoxicidad utilizando los protocolos CC_{50} -Hep2 de 8 placas o CC_{50} -Hep2 Envision de 8 placas.

Ejemplo 43: Ensayo antiviral SARS-CoV-2

[0548] Se sembraron $1,2 \times 10^4$ células A549-hACE2 en 50 μL de medio DMEM sin rojo de fenol suplementado con 2% de FBS en cada pocillo de una placa opaca blanca de 96 pocillos (Corning, Cat# 3916). Al día siguiente, se prepararon diluciones seriadas dobles de los compuestos en DMSO. Los compuestos se diluyeron 100 veces más en un medio de cultivo con un 2% de FBS. Se retiraron los fluidos del cultivo celular y se incubaron con 50 μL de soluciones de compuestos diluidos y 50 μL de virus SARS-CoV2-Nano (MOI 0,025). A las 48 h post-infección, se añadieron 50 μL de sustratos de Nano luciferasa (Promega, Cat# N1150) a cada pocillo. Las señales de luciferasa se midieron utilizando un lector de microplacas Synergy™ Neo2 Multi-Mode (BioTek). Las señales relativas de luciferasa se calcularon normalizando las señales de luciferasa de los grupos tratados con el compuesto con las de los grupos tratados con DMSO (expresadas en porcentajes). Las señales de luciferasa relativas (eje Y) a los valores $\log_{10}$ de concentración del compuesto (eje X) se representaron gráficamente en el programa GraphPad Prism 8. La EC_{50} (concentración del compuesto para reducir el 50% de las señales de luciferasa) se calculó utilizando un modelo de regresión no lineal (cuatro parámetros). Los valores (μM) de los compuestos ejemplares se muestran a continuación en la Tabla 1.

[0549] Alternativamente, se sembraron células A549-hACE2 (12.000 células por pocillo en medio con 2% de FBS) en una placa blanca de 96 pocillos de fondo transparente (Corning) a un volumen de 50 µl. Al día siguiente, los compuestos se añadieron directamente a los cultivos como diluciones seriadas triplicadas con un dispensador digital de líquidos Tecan D300e, con volúmenes de DMSO normalizados al de la concentración de compuesto más alta (concentración final de DMSO <0,1%). A las soluciones de compuestos diluidos, se añadieron 50 µl de virus SARS-CoV-2-Nluc (MOI 0,025 ufp/célula), que expresan una proteína nano luciferasa reportera. A las 48 h post-infección, se añadieron 75 µl de solución de sustrato de nano luciferasa (Promega) a cada pocillo. Las señales de luciferasa se midieron utilizando un lector de microplacas Envision (Perkin Elmer). Las señales relativas de luciferasa se calcularon normalizando las señales de luciferasa de los grupos tratados con el compuesto respecto a las de los grupos tratados con DMSO (fijadas en el 100%). Los valores EC₅₀ (Tabla 1) se calcularon utilizando un modelo de regresión no lineal de cuatro parámetros de pendiente variable.

Ejemplo 44: Ensayo A549- hACE2 CC₅₀

[0550] La citotoxicidad de los compuestos se determinó en células A549-hACE2 de la siguiente manera. Los compuestos (200 nL) se distribuyeron en placas Grenier de 384 pocillos antes de sembrar 5000 células A549-hACE2/pocillo en un volumen de 40 µL de medio de cultivo. Las placas se incubaron a 37 °C durante 48 horas con un 5% de CO₂. El día 2, se añadieron 40 µl de CellTiter-Glo (Promega) y se mezclaron 5 veces. Se leyó la luminiscencia de las placas en un Envision (PerkinElmer) y se calculó la CC₅₀ (concentración de compuesto para reducir el 50% de la señal de luminiscencia como medida de la viabilidad celular) utilizando un modelo de regresión no lineal (cuatro parámetros) y se muestra en la Tabla 1 a continuación.

Ejemplo 45: Ensayo antivírico RSV (NHBE)

[0551] Las células epiteliales bronquiales humanas normales (NHBE) se compraron a Lonza (Walkersville, MD Cat# CC-2540) y se mantuvieron en Medio de Crecimiento de Células Epiteliales Bronquiales (BEGM) (Lonza, Walkersville, MD, Cat# CC-3170) con todos los suplementos proporcionados en el BulletKit. Las células se pasaron 2-3 veces por semana para mantener densidades subconfluentes y se utilizaron para experimentos en los pasajes 2-4.

[0552] La cepa A2 del virus respiratorio sincitial recombinante que contiene el reportero de luciferasa de luciérnaga entre los genes P y M (RSV-Fluc, 6,3 × 10⁶ TCID₅₀/mL) se adquirió de Viratree (Durham, NC, Cat# R145).

[0553] Se sembraron células NHBE (5 × 10³/pocillo) en placas de 96 pocillos (Corning) de 100 µL de pared blanca/fondo transparente con medio de cultivo y se incubaron durante 24 horas a 37 °C con 5% de CO₂. Al día siguiente, se añadieron a los pocillos diluciones seriadas triplicadas (comenzando en 5 µM y terminando en 0,002 µM) de compuestos preparados en DMSO utilizando el dispensador digital HP D300e con normalización a la concentración más alta de DMSO en todos los pocillos (>0,1% de volumen final). A continuación, las células se infectaron con RSV-Fluc diluido con medio BEGM a una MOI de 0,1 para un volumen final de 200 µl de medio/pocillo. Se incluyeron pocillos no infectados y no tratados como controles para determinar la eficacia del compuesto contra RSV-Fluc. Tras la incubación con el compuesto y el virus durante tres días a 37 °C con un 5% de CO₂, se retiraron 100 µl de sobrenadante de cultivo de cada pocillo y se sustituyeron por 100 µl de reactivo de luciferasa ONE-Glo (Promega, Madison, WI, Cat# E6110). Las placas se mezclaron suavemente agitándolas durante 10 minutos a 25 °C y se midió la señal de luminiscencia con un lector de placas Envision (PerkinElmer). Los valores se normalizaron con respecto a los controles no infectados e infectados con DMSO (0% y 100% de infección, respectivamente). Se aplicó un análisis de regresión no lineal para determinar la concentración de compuesto a la que se reducía el 50% de la señal de luminiscencia (EC₅₀) utilizando el complemento XLfit4 para Microsoft®, Excel®. Todos los experimentos se realizaron por duplicado con dos repeticiones técnicas cada uno. Los datos de estos experimentos se presentan en la Tabla 2.

Tabla 1: Actividad antiviral de compuestos ejemplares

Compuesto	RSV EC ₅₀ Hep2-384 (nM)	SARS-CoV2 EC ₅₀ (µM)	A549-hACE2 CC ₅₀ (µM)
1	261.0	2.7	>50
2	636.9	1.9	>50

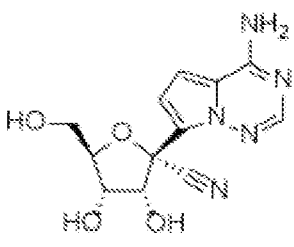
(Continuación)

Compuesto	RSV EC ₅₀ Hep2-384 (nM)	SARS-CoV2 EC ₅₀ (µM)	A549-hACE2 CC ₅₀ (µM)
3	425.3	3.1	>100
4	26,302.5	>10	>100
5	13,122.6	>10	>100
6	23,648.5	>10	>71.2
7	859.4	3.1	>50
8	904.1	2.7	>100
9	797.8	2.4	>50
10	1201.0	2.2	>100
11	396.7	2.6	>100
12	420.2	3.3	>50
13	506.0	1.3	>50
14	625.4	2.7	>50
15	407.0	1.03	>50
16	216.4	1.22	>10
17	213.0	0.79	>10
18	172.4	0.94	>10
19	239.1	1.45	>10
20	271.9	0.61	>10
21	2290.4	11.4	>10
22	217.6	0.85	>10
23	197.1	1.09	>10
24	194.6	0.80	>10
25	224.5	1.22	>10
26	337.1	1.19	>10
27	243.3	0.56	>10
28	268.2	0.43	40
29	193.7	0.30	38
30	642.6	2.32	>50

(Continuación)

Compuesto	RSV EC ₅₀ Hep2-384 (nM)	SARS-CoV2 EC ₅₀ (μM)	A549-hACE2 CC ₅₀ (μM)
31	199.0	0.32	24
32	589.5	2.32	>50

Tabla 2. Actividad antiviral RSV NHBE de compuestos ejemplares

Compuesto	RSV NHBE EC ₅₀ (nM)
Compuesto A de referencia 	1970
1	389
2	287
3	831
8	>5000
11	301
12	169
15	588
16	575
17	1181
18	224
19	261
20	841
21	1852
22	796

(Continuación)

Compuesto	RSV NHBE EC ₅₀ (nM)
23	249
24	801
25	601
26	1085
27	1486
28	1798
29	2644
30	2373
31	2742
32	561

Ejemplo 46: Ensayo farmacocinético en mono

[0554] El Compuesto de Referencia A, el Compuesto 1 y el Compuesto 15 fueron dosificados oralmente por sonda a monos cynomolgus machos (n=3/grupo); Compuesto A a 5 mg/kg en 5% Etanol; 30% Propilenglicol, 45% Polietilenglicol 400, y 20% agua + 1 equiv. HCl; Compuesto 1 a 20 mg/kg en 10% de etanol; 40% de Kolliphor HS-15; 40% de Labrasol; 10% de Propilenglicol; Compuesto 1 a 20 mg/kg (estudio repetido) en 2,5% de DMSO; 10% de Kolliphor HS-15; 10% de Labrasol; 2,5% de Propilenglicol y 75% de agua, pH 2,1; Compuesto 15 a 11,7 mg/kg en 2,5% de DMSO; 10% de Kolliphor HS-15; 10% de Labrasol; 2,5% de Propilenglicol y 75% de agua, pH 2,9. Se recogieron muestras de sangre en tubos de recogida preenfriados que contenían K₂EDTA con diclorvos (concentración final de 2 mM con sangre añadida) y se procesaron para obtener plasma en 6 puntos temporales en un intervalo de tiempo comprendido entre antes de la dosis y 24 h después de la administración. Las muestras de plasma se sometieron a precipitación de proteínas con un volumen 12,5 veces mayor de metanol, se agitaron en vórtex y se centrifugaron. Los sobrenadantes se transfirieron y evaporaron a sequedad bajo nitrógeno y se reconstituyeron con acetonitrilo al 5% en agua. La separación se logró en una columna Phenomenex Synergi Polar-RP, una fase móvil A de formiato de amonio 10 mM con 0,1% de ácido fórmico en agua y una fase móvil B de 0,1% de ácido fórmico en acetonitrilo con un gradiente lineal escalonado de 5 a 95% de fase móvil B. Se utilizó un método LC-MS/MS para medir las concentraciones del compuesto de referencia A y del compuesto 1 o del compuesto 15 en plasma. A continuación se tabulan los datos del Compuesto A de referencia tras la administración oral del Compuesto A, el Compuesto 1 o el Compuesto 15.



Compuesto de Referencia A

Compuesto	Dosis oral mg/kg	Dosis oral (mg-eq Compuesto A)/kg	Compuesto A de referencia C_{max} (nM)	Compuesto A de referencia AUC_{0-24} (nM.h)	Compuesto A de referencia $F\%^a$	Compuesto A de referencia $F\%^b$
Compuesto A de referencia	5	-	536	1861	-	3.4
Compuesto 1	20	11.6	5110	19,780	16	28
Compuesto 1	Repetir	Repetir	7630	34300	28	48
Compuesto 15	11.7	9.4	7570	21,800	30	38

^a Basado en la dosis del profármaco incluyendo la sal, ^b basado en la dosis del compuesto A mg-eq.

Ejemplo 47: Ensayo farmacocinético en perros

[0555] El Compuesto de Referencia A, el Compuesto 1 y el Compuesto 15 se dosificaron oralmente por sonda a perros beagle machos (n=3/grupo); Compuesto A a 5 mg/kg en Etanol al 5%; Propilenglicol al 30%, Polietilenglicol 400 al 45%, y Agua al 20% + 1 equiv. HCl; Compuesto 1 a 20 mg/kg en 2,5% DMSO; 10% Kolliphor HS-15; 10% Labrasol; 2,5% Propilenglicol y 75% agua, pH 2; Compuesto 15 a 14,4 mg/kg en 0,5% DMSO; 2% Kolliphor HS-15; 2% Labrasol; 0,5% Propilenglicol y 95% agua, pH 2,5. Se recogieron muestras de sangre en tubos de recogida preenfriados que contenían K_2EDTA con diclorvos (concentración final de 2 mM con sangre añadida) y se procesaron para obtener plasma en 6 puntos temporales en un intervalo de tiempo comprendido entre antes de la dosis y 24 h después de la administración. Las muestras de plasma se sometieron a precipitación de proteínas con un volumen 12,5 veces mayor de metanol, se agitaron en vórtex y se centrifugaron. Los sobrenadantes se transfirieron y evaporaron a sequedad bajo nitrógeno y se reconstituyeron con acetonitrilo al 5% en agua. La separación se logró en una columna Phenomenex Synergi Polar-RP, una fase móvil A de formiato de amonio 10 mM con 0,1% de ácido fórmico en agua y una fase móvil B de 0,1% de ácido fórmico en acetonitrilo con un gradiente lineal escalonado de 5 a 95% de fase móvil B. Se utilizó un método LC-MS/MS para medir las concentraciones del compuesto de referencia A y del compuesto 1 o del compuesto 15 en plasma. A continuación se tabulan los datos del Compuesto A de referencia tras la administración oral del Compuesto A, el Compuesto 1 o el Compuesto 15.

Compuesto	Dosis oral mg/kg	Dosis oral (mg-eq Compuesto A)/kg	Compuesto A de referencia C_{max} (nM)	Compuesto A de referencia AUC_{0-24} (nM.h)	Compuesto A de referencia $F\%^a$	Compuesto A de referencia $F\%^b$
Compuesto A de referencia	5	-	27,300	83,900	-	89
Compuesto 1	20	11.6	35,200	147,000	40	68

(Continuación)

Compuesto	14.4	11.6	57,800	204,000	76	94
15						

^a Basado en la dosis del profármaco incluyendo la sal, ^b basado en la dosis del compuesto A mg-eq.

Ejemplo 48: Ensayo farmacocinético en ratas

[0556] El Compuesto A de referencia, el Compuesto 1 y el Compuesto 15 se administraron por vía oral mediante sonda a ratas macho Sprague-Dawley (n=3/grupo); el Compuesto A (Estudio 1) a 10 mg/kg en etanol al 5%; polietilenglicol 400 al 55% y agua al 40% + HCl 1 equiv, pH 3.4; (Estudio 2) a 5 mg/kg en etanol al 54; (Estudio 2) a 5 mg/kg en etanol al 5%; propilenglicol al 30%; polietilenglicol 400 al 45% y agua al 20% + 1 equiv HCl; (Estudio 3) a 5 mg/kg en sulfóxido de dimetil al 2.5% de dimetilsulfóxido; 10% de Kolliphor HS-15; 10% de Labrasol; 2,5% de propilenglicol y 75% de agua, pH 2,0; Compuesto 1 a 8 mg/kg en 2,5% de dimetilsulfóxido; 10% de Kolliphor HS-15; 10% de Labrasol; 2,5% de propilenglicol y 75% de agua, pH 7; Compuesto 15 a 6 mg/kg en 2,5% de dimetilsulfóxido; 10% de Kolliphor HS-15; 10% de Labrasol; 2,5% de propilenglicol y 75% de agua, pH 2,5. Se recogieron muestras de sangre en tubos de recogida preenfriados que contenían K₂EDTA y se procesaron para obtener plasma en 6 puntos temporales en un intervalo de tiempo comprendido entre antes de la dosis y 24 h después de la administración. Las muestras de plasma se sometieron a precipitación de proteínas con un volumen 12,5 veces mayor de metanol, se agitaron en vórtex y se centrifugaron. Los sobrenadantes se transfirieron y evaporaron a sequedad bajo nitrógeno y se reconstituyeron con acetonitrilo al 5% en agua. La separación se logró en una columna Phenomenex Synergi Polar-RP, una fase móvil A de formiato de amonio 10 mM con 0,1% de ácido fórmico en agua y una fase móvil B de 0,1% de ácido fórmico en acetonitrilo con un gradiente lineal escalonado de 5 a 95% de fase móvil B. Se utilizó un método LC-MS/MS para medir las concentraciones del compuesto de referencia A y del compuesto 1 o del compuesto 15 en plasma. A continuación se tabulan los datos del Compuesto A de referencia tras la administración oral del Compuesto A, el Compuesto 1 o el Compuesto 15.

Compuesto	Dosis oral mg/kg	Dosis oral (mg-eq Compuesto A)/kg	Compuesto A de referencia C _{max} . (nM)	Compuesto A de referencia AUC _{inf} . (nM.h)	Compuesto A de referencia F % ^a	Compuesto A de referencia F % ^b
Compuesto A de referencia	10	-	578	2361	-	21.6-d
Compuesto A de referencia	5	-	875	3072	-	11.9 ^a
Compuesto A de referencia	5	-	1340	4980	-	39.6 ^f
Compuesto 1 ^c	8	4.7	5830	13,400	67.0 ^f	117 ^f
Compuesto 15	6	4.8	2100	7670	51.1 ^f	63.9 ^f

^a Basado en la dosis del profármaco incluyendo la sal; ^b basado en la dosis mg-eq del compuesto A; ^c como sal mono-TFA; ^d usando datos IV de la dosis de 2 mg/kg; ^e usando datos IV de la dosis independiente de 1 mg/kg; ^f usando datos IV de la dosis independiente de 1 mg/kg.

[0557] La β-D-N⁴-hidroxicitidina (NHC) se dosificó oralmente por sonda a ratas macho Sprague-Dawley (n=3) a 10 mg/kg en 3,9% de ácido cítrico y 96,1% de agua, pH 2,8; Molnupiravir a 12,7 mg/kg en 2,5% de kolliphor RH 40, 10% de polietilenglicol 300 y 87,5% de agua, pH 5,3. Se recogieron muestras de sangre en tubos de recogida preenfriados que contenían K₂EDTA y se procesaron para obtener plasma en 6 puntos temporales en un intervalo de tiempo comprendido

entre antes de la dosis y 24 h después de la administración. Las muestras de plasma se sometieron a precipitación de proteínas con un volumen 5 veces mayor de una mezcla 4:1 de acetonitrilo:agua, se agitaron en vórtex y se centrifugaron. Los sobrenadantes se transfirieron, filtraron y evaporaron a sequedad bajo nitrógeno y se reconstituyeron con acetonitrilo al 5% en agua. La separación se realizó en una columna Phenomenex Synergi Polar-RP, una fase móvil A de formiato de amonio 10 mM con 0,1% de ácido fórmico en agua y una fase móvil B de 0,1% de ácido fórmico en acetonitrilo con un gradiente lineal escalonado de 5 a 95% de fase móvil B. Se utilizó un método LC-MS/MS para medir las concentraciones de NHC y Molnupiravir en plasma. A continuación se tabulan los datos de NHC tras la administración oral de NHC o Molnupiravir.

Compuesto	Dosis oral mg/kg	Dosis oral (mg-eq NHC)/kg	NHC C _{max} (nM)	NHC AUC _{inf} (nM.h)	NHC F % ^a	NHC F % ^b
NHC	10	-	3130	8480	-	37.0
Molnupiravir	12.7	10	4090	8960	30.8	39.1

^a Basado en la dosis de molnupiravir, ^b basado en la dosis de NHC mg-eq.

Ejemplo 49: Ensayo farmacocinético en hurones

[0558] El compuesto de referencia A, el compuesto 1 y el compuesto 15 se administraron por vía oral mediante sonda a hurones hembra (n=2 para el compuesto A; n=3/grupo para el compuesto 1 y el compuesto 15); compuesto A a 20 mg/kg en etanol al 5%; propilenglicol al 30%, polietilenglicol 400 al 45% y agua al 20%, pH 2; compuesto 1 a 30 mg/kg en DMSO al 2,5%; Kolliphor HS-15 al 10%; Labrasol al 10%; propilenglicol al 2,5% y agua al 75%, pH 2; compuesto 15 a 30 mg/kg en DMSO al 2,5%; Kolliphor HS-15 al 10% y agua al 20%, pH 2,5% DMSO; 10% Kolliphor HS-15; 10% Labrasol; 2,5% Propilenglicol y 75% agua, pH 2; Compuesto 15 a 30 mg/kg en 2,5% DMSO; 10% Kolliphor HS-15; 10% Labrasol; 2,5% Propilenglicol y 75% agua, pH 2,9. Se recogieron muestras de sangre en tubos de recogida preenfriados que contenían K₂EDTA con diclorvos (concentración final de 2 mM con sangre añadida) y se procesaron para obtener plasma en 6 puntos temporales en un intervalo de tiempo comprendido entre antes de la dosis y 24 h después de la administración. Las muestras de plasma se sometieron a precipitación de proteínas con un volumen 12,5 veces mayor de metanol, se agitaron en vórtex y se centrifugaron. Los sobrenadantes se transfirieron y evaporaron a sequedad bajo nitrógeno y se reconstituyeron con acetonitrilo al 5% en agua. La separación se logró en una columna Phenomenex Synergi Polar-RP, una fase móvil A de formiato de amonio 10 mM con 0,1% de ácido fórmico en agua y una fase móvil B de 0,1% de ácido fórmico en acetonitrilo con un gradiente lineal escalonado de 5 a 95% de fase móvil B. Se utilizó un método LC-MS/MS para medir las concentraciones del compuesto de referencia A y del compuesto 1 o del compuesto 15 en plasma. A continuación se tabulan los datos del Compuesto A de referencia tras la administración oral del Compuesto A, el Compuesto 1 o el Compuesto 15.

Compuesto	Dosis oral mg/kg	Dosis oral (mg-eq Compuesto A)/kg	Compuesto A de referencia C _{max} (nM)	Compuesto A de referencia AUC _{inf} (nM.h)	Compuesto A de referencia F % ^a	Compuesto A de referencia F % ^b
Compuesto A de referencia	20	-	11,700	70,900	-	87
Compuesto 1	30	17.4	15,800	81,100	66	114
Compuesto 15	30	24.2	27,000	152,000	124	154

^a Basado en la dosis del profármaco incluyendo la sal, ^b basado en la dosis mg-eq del Compuesto de Referencia A.

Ejemplo 50: Ensayo farmacocinético en ratones

[0559] El Compuesto A de referencia, el Compuesto 1 y el Compuesto 15 se administraron por vía oral mediante sonda

a ratones Balb/c machos (n=4 por punto temporal); Compuesto A a 24 mg/kg en 2,5% de dimetilsulfóxido; 10% de Kolliphor HS-15; 10% de Labrasol; 2,5% de propilenglicol; 75% de agua; pH 2,17; Compuesto 1 a 20 mg/kg en 2,5% Dimetil sulfóxido; 10% Kolliphor HS-15; 10% Labrasol; 2,5% Propilenglicol; 75% Agua; pH 7,5; Compuesto 15 a 30 mg/kg en 2,5% Dimetil sulfóxido; 10% Kolliphor HS-15; 10% Labrasol; 2,5% Propilenglicol; 75% Agua; pH 2,8. Se recogieron muestras de sangre en tubos de recogida preenfriados que contenían K₂EDTA y se procesaron para obtener plasma en 5 puntos temporales en un intervalo de tiempo comprendido entre antes de la dosis y 24 h después de la administración. Las muestras de plasma se sometieron a precipitación de proteínas con un volumen 12,5 veces mayor de metanol, se agitaron en vórtex y se centrifugaron. Los sobrenadantes se transfirieron y evaporaron a sequedad bajo nitrógeno y se reconstituyeron con acetonitrilo al 5% en agua. La separación se logró en una columna Phenomenex Synergi Polar-RP, una fase móvil A de formiato de amonio 10 mM con 0,1% de ácido fórmico en agua y una fase móvil B de 0,1% de ácido fórmico en acetonitrilo con un gradiente lineal escalonado de 5 a 95% de fase móvil B. Se utilizó un método LC-MS/MS para medir las concentraciones del compuesto de referencia A y del compuesto 1 o del compuesto 15 en plasma. A continuación se tabulan los datos del Compuesto A de referencia tras la administración oral del Compuesto A, el Compuesto 1 o el Compuesto 15.

Compuesto	Dosis oral mg/kg	Dosis oral (mg-eq Compuesto A)/kg	Compuesto A de referencia C _{max} . (nM)	Compuesto A de referencia AUC _{inf} . (nM.h)	Compuesto A de referencia F % ^a	Compuesto A de referencia F% ^b
Compuesto A de referencia	24	-	13,700	45,100	-	33
Compuesto 1	20	11,6	8850	31,700	28	49
Compuesto 15	30	24,2	22,700	55,200	33	41

^a Basado en la dosis del profármaco incluyendo la sal, ^b basado en la dosis del compuesto A mg-eq.

Ejemplo 51: Estudios de eficacia en hurones del compuesto 1

Materiales y métodos *Células y virus*

[0560] Células de riñón de mono verde africano VeroE6 (ATCC®, cat# CRL-1586™), células epiteliales de adenocarcinoma de pulmón humano Calu-3 (ATCC® HTB-55™), células epiteliales humanas/HeLa contaminantes HEP-2 (ATCC®, cat# CCL-23™), células de riñón de hámster bebé BHK-21 (ATCC®, cat# CCL-10™) se cultivaron en una cámara humidificada a 37°C y 5% CO₂ en medio Dulbecco's Modified Eagle's medium (DMEM) (Corning, cat# 10-013-CV, lot# 05721000) suplementado con un 75% (10% para Calu-3) de suero fetal bovino inactivado por calor (FBS) (Corning, cat# 35-010-CV, lot# 14020001). Las células de adenocarcinoma de colon epitelial humano HCT-8 (ATCC® cat# CCL-244™ lot# 70036111) se cultivaron a 37°C y 5% de CO₂ en medio del Roswell Park Memorial Institute (RPMI) (Quality biological, cat# 112-024-101, lot# 723411) suplementado con 2 mM de L-glutamina (Gibco, cat# 23030-081) y 10% de FBS inactivado por calor.

[0561] Las células A549-hACE2 que expresan de forma estable la enzima convertidora de angiotensina humana 2 (hACE2) se cultivaron en el medio de cultivo suplementado con 10 µg/mL de Blastidina S. Las células epiteliales primarias de las vías respiratorias humanas (HAE) de múltiples donantes se cultivaron a 37°C y 5% CO₂ en medio de cultivo Bronchial Epithelial Cell Growth Medium (BEGM) BulletKit siguiendo las instrucciones del proveedor (Lonza, cat# CC-3171 lot# 0000889952 con suplemento cat# CC-4175 lot# 0000848033). Las células epiteliales traqueales bronquiales humanas (HBTEC) procedían de los siguientes donantes: "F2" de una mujer caucásica de 29 años (Lifeline, cat# FC-0035, lot# 5101); "F3" de una mujer caucásica de 42 años (Lonza, cat# CC-2540S, lot# 0000519670); "M2" de un varón caucásico de 40 años (Lonza, cat# CC-2540S, lot# 0000667744); y "M6" de un varón caucásico de 48 años (Lonza, cat# CC-2540S, lot# 0000544414). Las células epiteliales bronquiales humanas (DHBE) enfermas (asma) "DF2" procedían de una mujer caucásica de 55 años (Lonza, cat# 00194911S, lot# 0000534647). Los AEH primarios se utilizaron para ensayos

de citotoxicidad en el paso ≤3. Las líneas celulares se sometieron a controles rutinarios para detectar contaminación por micoplasma y bacterias. Las cepas de SARS-CoV-2 se propagaron utilizando células Calu-3 suplementadas con un 2% de FBS de acuerdo con protocolos aprobados de bioseguridad de nivel 3. Las reservas de virus se almacenaron a -80 °C. Los títulos de stock de virus se determinaron mediante ensayo en placa.

Ensayos de placas

[0562] Se sembraron células Vero E6 en placas de 12 pocillos a 3×10^5 células por pocillo. Al día siguiente, las muestras se diluyeron en serie en DMEM con antibiótico-antimicótico (Gibco) suplementado con un 2% de FBS. A continuación, se añadieron las diluciones a las células y se incubaron durante 1 hora a 37 °C. Posteriormente, las células se recubrieron con Avicel 581-NF al 1,2% (FMC BioPolymer) en DMEM con Antibiótico-Antimicótico (Gibco) y se dejaron incubar durante 3 días a 37°C con un 5% de CO₂. Al cabo de 3 días, se retiró la superposición, se lavaron las células una vez con solución salina tamponada con fosfato (PBS) y se fijaron con formalina tamponada neutra (10%) durante 15 minutos. A continuación, las placas se visualizaron con violeta cristal al 1%.

Ensayos de citotoxicidad

[0563] Se sembraron 7.500 células en cada pocillo de placas de 96 pocillos (Corning, cat# 3598). Las células se incubaron con diluciones seriadas triplicadas del compuesto a partir de una concentración máxima de 100 µM. Cada placa incluía 4 pocillos de controles positivos (cicloheximida 100 µM (Millipore Sigma, cat# C7698-5G)) y negativos (vehículo [0,2% dimetilsulfóxido (DMSO)]) para la normalización. Las placas se incubaron en una cámara humidificada a 37 °C y 5% de CO₂ durante 72 horas. Se añadió PrestoBlue™ Cell Viability Reagent (ThermoFisher Scientific, cat# A13262) en cada pocillo (10 µl/pocillo) y se registró la fluorescencia en un lector de microplacas multimodo Synergy H1 (BioTek) tras 1 hora de incubación (excitación 560 nm, emisión 590 nm). Los datos brutos se normalizaron con la fórmula % de viabilidad celular = $100 \times (\text{señal muestra} - \text{señal control positivo}) / (\text{señal control negativo} - \text{señal control positivo})$. Las concentraciones citotóxicas del 50% (CC₅₀) y los intervalos de confianza del 95% tras la regresión no lineal se determinaron utilizando la ecuación inhibidor frente a respuesta normalizada en Prism 9.1.0 para MacOS (GraphPad).

Reducción del rendimiento viral

[0564] Se sembraron 2×10^5 células VeroE6 por pocillo en placas de 12 pocillos 16 horas antes de la infección. A continuación, se infectaron monocapas confluentes con el virus indicado a una multiplicidad de infección (MOI) de 0,1 ufp/célula durante 1 hora a 37 °C con agitación frecuente. Se retiró el inóculo y se sustituyó por 1 mL de DMEM con 2% de FBS y la concentración indicada de compuesto. Las células se incubaron a 37 °C y 5% de CO₂ durante 48 horas. Se recogió el sobrenadante, se alicuotó y se almacenó a -80°C antes de analizarlo mediante el ensayo de placas.

Estudios de eficacia en hurones

[0565] Se compraron hurones hembra (6-10 meses de edad, *Mustela putorius furo*) a Triple F Farms. Los hurones descansaron durante 7 días tras su llegada. A continuación, los hurones se alojaron individualmente o en grupos de 2 en jaulas ventiladas de presión negativa en una instalación ABSL-3. Basándose en experimentos anteriores⁶, se asignaron aleatoriamente hurones a grupos (n=4) y se utilizaron como modelo *in vivo* para examinar la eficacia de los compuestos administrados por vía oral contra la infección por SARS-CoV-2. No se cegó a los investigadores. Los hurones se anestesiaron con dexmedetomidina/ketamina y se infectaron por vía intranasal con 1×10^5 ufp 2019-nCoV/USA-WA1/2020 en 1 mL (0,5 mL por narete). El peso corporal y la temperatura se midieron una vez al día. Se realizaron lavados nasales dos veces al día utilizando 1 mL de PBS estéril (que contenía Antibiótico-Antimicótico (Gibco)). Las muestras de lavado nasal se almacenaron a -80°C hasta que se pudo realizar la valoración del virus mediante el ensayo en placa. El tratamiento (una vez al día o dos veces al día) se inició a las 0 ó 12 horas de la infección y continuó hasta 4 días después de la infección, bien con el vehículo (2,5% dimetilsulfóxido; 10% Kolliphor HS-15; 10% Labrasol; 2,5% propilenglicol; 75% agua) o con el compuesto. Cuatro días después de la infección, se practicó la eutanasia a los hurones y se recogieron tejidos y órganos, que se almacenaron a -80 °C hasta su procesamiento.

Transmisión por contacto en hurones

[0566] Se anestesiaron ocho hurones y se inoculaban por vía intranasal con 1×10^5 ufp de hCoV-19/Japan/TY7-503/2021. Doce horas después de la infección, se dividió a los hurones en dos grupos (n=4; 2 hurones por jaula) y se les trató con vehículo o con el Compuesto 1 (10 mg kg⁻¹) dos veces al día (b.i.d.) por vía oral. A las 54 horas de la infección, los hurones de contacto no infectados y no tratados (dos contactos para el compuesto 1; tres contactos para el vehículo) fueron cohabitados con hurones fuente. El cohousing se mantuvo hasta 96 horas después de la infección y los hurones fuente fueron eutanasiados. Los hurones de contacto se alojaron individualmente y se controlaron durante 4 días más tras separarlos de los hurones de origen y, posteriormente, se les aplicó la eutanasia. Se realizaron lavados nasales a todos los hurones de origen cada 12 horas y a todos los hurones de contacto cada 24 horas. En todos los hurones se recogieron cornetes nasales y tejidos pulmonares para determinar los títulos virales y la detección de ARN viral.

Valoración del SARS-CoV-2 en extractos tisulares

[0567] Los tejidos seleccionados se pesaron y homogeneizaron mecánicamente en PBS estéril. Los homogeneizados se clarificaron mediante centrifugación (2.000×g) durante 5 minutos a 4°C. A continuación, los homogeneizados clarificados se diluyeron en serie y se utilizaron en ensayos de placa para determinar el título del virus.

5 **Cuantificación del número de copias del ARN del SARS-CoV-2**

[0568] Para sondear el ARN viral en tejidos seleccionados, las muestras se cosecharon y almacenaron en RNAlater a -80°C. El ARN total de los tejidos se aisló utilizando un mini kit RNeasy (Qiagen), de acuerdo con el protocolo del fabricante. Para las muestras de lavado nasal, el ARN total se extrajo utilizando un kit de ARN viral ZR (Zymo Research) de acuerdo con el protocolo del fabricante. El ARN del SARS-CoV-2 se detectó como se ha descrito previamente⁶ utilizando el conjunto de iniciadores-sonda nCoV_IP2 (Centro Nacional de Referencia para Virus Respiratorios, Instituto Pasteur). Se utilizó un Applied Biosystems 7500 con el sistema de PCR en tiempo real StepOnePlus para realizar las reacciones de RT-qPCR. El conjunto iniciador-sonda nCoV_IP2 se utilizó en combinación con la mezcla maestra TaqMan fast virus 1-step (Thermo Fisher Scientific) para detectar el ARN viral. El número de copias de ARN del SARS-CoV-2 se calculó utilizando una curva estándar creada a partir de diluciones seriadas de un fragmento de PCR (12669-14146 nt del genoma del SARS-CoV-2), como se describió previamente (Nat Microbiol 6, 11-18, doi:10.1038/s41564-020-00835-2 (2021)). Para las copias de ARN en muestras de tejido, las copias de ARN se normalizaron con respecto a los pesos de los tejidos utilizados.

20 **Secuenciación de nueva generación**

[0569] Para autenticar las reservas de virus, se realizó la secuenciación metagenómica como se describe^{37,38}. El ARN viral se trató con Turbo DNase I (Thermo Fisher). El ADNc se generó a partir de hexámeros aleatorios utilizando la transcriptasa inversa SuperScript III, la segunda cadena se generó utilizando Sequenase 2.0 y se limpió mediante purificación con perlas 0,8×Ampure XP en un SciClone IQ (Perkin Elmer). Las bibliotecas de secuenciación se generaron utilizando volúmenes de dos quintos de Nextera XT en ds-ADN con 18 ciclos de amplificación PCR. Las bibliotecas se limpiaron con perlas 0,8×Ampure XP y se agruparon equimolarmente antes de la secuenciación en un Illumina NovaSeq (ejecución de 1×100 pb). Las lecturas fastq sin procesar se recortaron con cutadapt (-q 20) (Martin). Para interrogar a los posibles alelos de resistencia, se llevó a cabo un mapeo basado en referencias a NC_045512.2 utilizando nuestra línea de producción modificada de Análisis Longitudinal de Alelos Virales (LAVA -<https://github.com/michellejlin/lava>)³⁹. LAVA construye un genoma de referencia candidato a partir de virus de pasaje temprano utilizando bwa⁴⁰, elimina los duplicados PCR con Picard, llama variantes con VarScan^{41,42}, y convierte estos cambios en cambios de aminoácidos con Annovar (Nucleic Acids Res. 38, e164, doi:10.1093/nar/gkq603 (2010)). Los ID de los repositorios de secuencias genómicas son los siguientes: cepa de entrada WA1/2020, aa; WA1/2020 recuperada de hurones, bb-cc; cepa de entrada BZ/2021, dd; BZ/2021 recuperada de hurones fuente, ee-ff; BZ/2021 recuperada de contactos de hurones fuente tratados con vehículo, gg-hh.

Declaración ética

[0570] Todos los estudios de eficacia *in vivo* se llevaron a cabo en la Universidad Estatal de Georgia de conformidad con la Ley de Bienestar Animal Código de Regulaciones Federales y la Guía para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio de los Institutos Nacionales de Salud. Todos los estudios con hurones infectados por el SARS-CoV-2 fueron aprobados por el Comité Institucional para el Cuidado y Uso de Animales del Estado de Georgia según el protocolo A20031. Los experimentos con SARS-CoV-2 infeccioso se realizaron en instalaciones BSL-3/ABSL-3 de la Universidad Estatal de Georgia y fueron aprobados por el Comité de Bioseguridad Institucional del Estado de Georgia según el protocolo B20016.

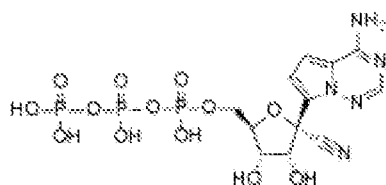
Estadísticas y reproducibilidad

[0571] Para la recogida y el análisis de los datos se utilizaron los paquetes informáticos Microsoft Excel (versión 16.48), GraphPad Prism (versión 9.1.0) y Numbers (versión 10.1). Para evaluar la significación estadística cuando se compararon más de dos grupos o dos variables independientes se utilizó el ANOVA de una o dos vías con la prueba post hoc de comparaciones múltiples de Dunnett o Tukey. Cuando se compararon dos variables, se realizó una prueba t no apareada de dos colas para determinar la significación estadística. La prueba estadística específica utilizada para cada estudio se especifica en las leyendas de las figuras. Los datos de la RT-qPCR se recogieron y analizaron utilizando el paquete de software StepOnePlus (versión 2.1; Applied Biosystems). Las figuras finales se montaron en Adobe Illustrator (versión CS6). El archivo de datos de origen proporciona los resúmenes de los análisis estadísticos individuales utilizados en cada conjunto de datos. Los tamaños del efecto entre grupos en los ANOVA se calcularon como $\eta^2 = (SS_{\text{effect}}) / (SS_{\text{total}})$ para el ANOVA unidireccional y $\omega^2 = (SS_{\text{effect}} - (df_{\text{effect}})(MS_{\text{error}})) / MS_{\text{error}} + SS_{\text{total}}$ para el ANOVA bidireccional (SS_{effect} , suma de cuadrados para el efecto; SS_{total} , suma de cuadrados para el total; df_{effect} , grados de libertad para el efecto; MS_{error} , error cuadrático medio). El nivel de significación estadística α se fijó en <0,05 para todos los experimentos. Los valores P exactos se muestran en los gráficos individuales.

Resultados

65 **Propiedades PK orales y potencia antiviral del compuesto 1**

[0572] La evaluación de los parámetros PK del Compuesto 1 en el modelo de eficacia en hurones ha revelado una excelente biodisponibilidad oral (Fig. 1a, Tabla 3), distribución a tejidos blandos incluyendo pulmón, y anabolismo eficiente a Compuesto B bioactivo de referencia (Tabla 4). Tras la administración oral del Compuesto 1, en la sangre sólo apareció esencialmente el metabolito del Compuesto A de referencia (Tabla 3), lo que indica una conversión casi cuantitativa durante la absorción intestinal.



Compuesto B de referencia

[0573] Tabla 3: Parámetros farmacocinéticos de dosis única del Compuesto de Referencia A tras la administración intravenosa del Compuesto de Referencia A o remdesivir o del Compuesto 1 oral en hurones.

Compuesto	Ruta	Dosis [mg/kg]	$t_{1/2}$ [horas]	IV – CL [L/horas/kg] PO – T_{max} [horas]	C_{max} [μ M]	AUC ₀₋₂₄ [μ M.h]	F [%]
Compuesto A de referencia	i.v.	20	3.4	0.86	54.2	81.1	n/a
Remdesivir	i.v.	10	6.09	n/a	2.81	16.2	n/a
Compuesto 1 ^a	P.O.	30	2.68 ± 0.15	4.0 ± 3.5	15.8 ± 4.7	80.8 ± 14.6	111

^aaproximadamente 10 nM de Compuesto 1 observado transitoriamente en las dos primeras horas.

Tabla 4. Concentraciones de referencia del compuesto A y sus metabolitos en el tejido pulmonar de hurones.

Compuesto	Ruta	Dosis	Compuesto B de referencia de pulmón [nmol/g]	Nuc. total de pulmón [nmol/g]
Compuesto A de referencia	i.v.	20 mg kg ⁻¹	0.53 ± 0.10	0.66 ± 0.21
Remdesivir	i.v.	10 mg kg ⁻¹	1.28 ^a	2.96
Compuesto 1	P.O.	30 mg kg ⁻¹	0.30 ± 0.19	0.88 ± 0.13

^a un pulmón de la dosificación de remdesivir i.v. fue BLQ para todos los metabolitos.

[0574] Potencia antiviral tanto del Compuesto 1 como de su metabolito Compuesto de referencia A frente al aislado de linaje A SARS-CoV-2 USA-WA1/2020 (WA1/2020) y tres VoCs de reciente aparición, hCoV-19/USA/CA_UCSD_5574/2020 (α linaje B.1.1.7; CA/2020), hCoV-19-South Africa/KRISP-K005325/2020 (β linaje B.1.351; SA/2020), y hCoV-19/Japan/TY7-503/2021 (γ linaje Brasil P. 1; BZ/2021) fueron evaluados en cultivos celulares. Los resultados se muestran en la figura 1 y se resumen en la Tabla 5.

Tabla 5. Potencia antivírica y citotoxicidad

Virus	Células hospedera s	Compuesto 1		Compuesto A de referencia		Remdesivir	
		EC ₅₀ [μM]	CC ₅₀ [μM]	EC ₅₀ [μM]	CC ₅₀ [μM]	EC ₅₀ [μM]	CC ₅₀ [μM]
WA1/2020- nanoluciferasa	A549- ACE2	0.98 ^a	>50 ^a	1.6 ± 0.85 ^b	>50 ^a	0.067 ± 0.02 ^c	>16.7 ^d
SA/2020 B.1.351	VeroE6	0.11	>100	0.34	>100	n.d.	>100
WA1/2020 A	VeroE6	0.73	>100	0.68	>100	n.d.	>100
BZ/2021 P.1	VeroE6	0.22	>100	0.55	>100	n.d.	>100
CA/2020	VeroE6	0.21	>100	0.21	>100	n.d.	>100
n.a.	HEp-2	n.a.	79.42	n.a.	>100	n.a.	45.12
n.a.	VeroE6	n.a.	>100	n.a.	>100	n.a.	>100
n.a.	BHK-21	n.a.	>100	n.a.	>100	n.a.	>100
n.a.	HCT-8	n.a.	74.61	n.a.	>100	n.a.	36.41
n.a.	"F2" HAE	n.a.	43.76	n.a.	>100	n.a.	85.47
n.a.	HAE "F3"	n.a.	43.77	n.a.	>100	n.a.	104.4
n.a.	HAE "M2"	n.a.	39.73	n.a.	>100	n.a.	101.9
n.a.	HAE "M6"	n.a.	92.34	n.a.	>100	n.a.	>100
n.a.	HAE "DF2"	n.a.	85.99	n.a.	>100	n.a.	>33

^amedia (n=2); los datos representan la media de dos experimentos independientes, cada uno con duplicados técnicos.

^bmedia ± SD (n=15)

^cmedia ± SD (n=18)

^dmedia(n=15)

Eficacia profiláctica en hurones

[0575] Para probar la eficacia antiviral, se infectaron hurones por vía intranasal con 1×10^5 unidades formadoras de placa (ufp) de WA1/2020, seguido de tratamiento oral dos veces al día (b.i.d.) con el Compuesto 1 a 20 mg/kg de peso corporal durante cuatro días (Fig. 2a). El tratamiento se inició en el momento de la infección, los lavados nasales se recogieron en intervalos de 12 horas y los tejidos respiratorios se recolectaron 4 días después de la infección. La carga de SARS-CoV-2 diseminado en los lavados nasales de los animales tratados con vehículo alcanzó una meseta en el día 1,5 después de la infección en aproximadamente 1×10^4 ufp/mL, mientras que el virus fue detectable transitoriamente en los lavados de sólo un hurón del grupo de tratamiento con el Compuesto 1 a las 12 horas después de la infección (Fig. 2b). En general, los signos clínicos son menores en el modelo de hurón⁶. Sin embargo, sólo los animales del grupo del vehículo mostraron una temperatura corporal elevada (Fig. 2c) y un menor aumento de peso (Fig. 2d). El virus era indetectable en los cornetes nasales extraídos de los animales tratados 4 días después de la infección, en comparación con una carga robusta de aproximadamente 5×10^4 ufp/g de cornetes nasales de los animales del grupo vehículo (Fig. 2e). Los números de copias de ARN vírico hallados en los lavados (Fig. 2f) y los cornetes (Fig. 2g) reflejaron los resultados de los títulos infecciosos, revelando una diferencia consistente y estadísticamente significativa entre los grupos de vehículo y tratamiento de dos y tres órdenes de magnitud, respectivamente. En consonancia con estudios anteriores (CITE COX), no se detectaron viriones infecciosos ni ARN viral en el tracto respiratorio inferior (Fig. 2h,i).

Eficacia terapéutica y dosis mínima eficaz

[0576] El tratamiento oral con el Compuesto 1 se inició 12 horas después de la infección a los niveles de 10 mg/kg y 3 mg/kg de peso corporal, administrados b.i.d. (Fig. 3a). EIDD-2801/molnupiravir a 5 mg/kg b.i.d. se administró como referencia siguiendo un régimen terapéutico b.i.d. idéntico. La carga viral diseminada fue menor en todos los animales tratados que en el grupo del vehículo a las 12 horas del inicio del tratamiento (Fig. 3b). En consonancia con este efecto inhibidor, los animales tratados también mostraron una reducción de la carga en los cornetes (Fig. 3c). No se observaron diferencias significativas en los signos clínicos entre los animales del vehículo y cualquiera de los grupos de tratamiento (Fig. 3d,e).

[0577] El ARN viral fue detectable en los lavados nasales y cornetes de todos los animales, lo que subraya la eficacia de la infección. Sin embargo, las copias de ARN mostraron una reducción media estadísticamente significativa en los grupos de 10 mg/kg de Compuesto 1 y EIDD-2801/molnupiravir en comparación con el vehículo (Fig. 3f,g). Estos resultados confirman la eficacia oral del compuesto terapéutico 1 contra WA1/2020 en un modelo animal relevante de infección respiratoria superior.

Inhibición de la replicación y transmisión de un VoC importante

[0578] Para sondear el espectro de indicación anti-SARS-CoV-2 del Compuesto 1, el régimen eficaz, 10 mg/kg de Compuesto 1 administrado por vía oral, b.i.d., iniciado 12 horas después de la infección, se aplicó al recién emergido VoC BZ/2021¹⁶ en un estudio combinado de eficacia y transmisión (Fig. 4a). Tras un retraso inicial en la replicación, el virus diseminado se hizo detectable en los animales tratados con vehículo 1,5 días después de la infección, alcanzando rápidamente una meseta robusta de casi¹⁰⁴ ufp/mL en el lavado nasal el día 2 después de la infección (Fig. 4b). La cuantificación de las copias de ARN viral imitó el perfil de los títulos infecciosos, aunque ya el primer día tras la infección se observó una baja carga de ARN viral en los lavados (Fig. 4c). Los títulos virales y las copias de ARN en los cornetes nasales determinados 4 días después de la infección fueron igualmente elevados, oscilando entre 10⁴ y 10⁵ ufp/g de tejido (Fig. 4d) y entre 10⁸ y 10¹⁰ copias de ARN/g de tejido (Fig. 4e), respectivamente. Sin embargo, no se detectaron viriones infecciosos BZ/2021 ni ARN viral en los pulmones de ninguno de estos animales (Fig. 4f,g), y no aparecieron signos clínicos como cambios en el peso corporal o fiebre (Fig. 5 a,b). El tratamiento de la infección por BZ/2021 con el Compuesto 1 oral fue altamente eficaz, reduciendo tanto la carga viral como los títulos tisulares a indetectables (Fig. 4b,d) y disminuyendo las copias de ARN viral en lavados nasales y cornetes en más de tres órdenes de magnitud (Fig. 4c,e).

[0579] La secuenciación del genoma completo del inóculo viral y de las poblaciones virales extraídas de los cornetes nasales reveló que una sustitución L260F en nsp6 asociada con la adaptación del SARS-CoV-2 a las comadrejas tenía una frecuencia alélica del 60% en el inóculo BZ/2021 (Fig. 4h). Cuatro días después de la infección de los hurones, esta mutación se había vuelto totalmente dominante y además había aparecido una segunda mutación característica de las comadrejas, Y453F en la proteína espiga que se observó por primera vez en varios grupos de brotes de SARS-CoV-2 en granjas de visones (Fig. 4h). Además, la presencia de un intercambio F184V en nsp6 del inóculo BZ/2021, que surgió durante la amplificación en células VeroE6 y se contraseleccionó rápidamente en el huésped hurón. Por el contrario, el inóculo WA1/2020 utilizado para nuestros estudios con hurones no contenía ningún cambio adicional no notificado (Fig. 4h). WA1/2020 también adquirió una mutación característica de la comadreja cuando se pasó por hurones, N501T en el dominio de unión al receptor de la proteína¹⁰ de la espiga, pero no se detectó la sustitución Y453F ni cambios en nsp6. Ni las poblaciones BZ/2021 ni WA1/2020 experimentadas con el Compuesto 1 contenían mutaciones de resistencia al remdesivir previamente seleccionadas en el virus de la hepatitis de ratón relacionado (es decir, F476 L y V553L en nsp12), cuando se extrajeron los virus de los animales tratados en el momento de la terminación (Fig. 4h).

[0580] Todos los animales tratados con vehículo transmitieron eficientemente BZ/2021 a los hurones de contacto directo no tratados (Fig. 4b-e). El alojamiento conjunto se inició 54 horas después de la infección y continuó hasta la eliminación de los animales fuente. La cepa BZ/2021 se replicó en los contactos sin demora, siendo detectable por primera vez en los lavados nasales en las 12 horas siguientes al inicio del alojamiento conjunto. Este perfil de replicación alterado corroboró la adaptación de BZ/2021 al hospedador hurón en los animales fuente, y las poblaciones de virus recuperadas de contactos de animales fuente tratados con vehículo contenían de hecho tanto el intercambio L260F en nsp6 como la mutación Y453F en spike (Fig. 4h). En consonancia con la inhibición eficaz de la replicación del BZ/2021 en los animales fuente tratados mediante el Compuesto 1 oral, el tratamiento bloqueó completamente la transmisión del virus a los animales de contacto directo no tratados. Ninguno de los contactos de los hurones fuente tratados excretó partículas infecciosas o ARN viral en ningún momento (Fig. 4b,c), las partículas virales infecciosas estaban ausentes de los cornetes nasales 5,5 días después del inicio del co-housing (Fig. 4d), y sólo se detectó un bajo nivel de ARN viral (<10⁵ copias/g cornetes nasales) en los cornetes nasales de los animales de contacto (Fig. 4e).

Ejemplo 52: Eficacia in vivo del compuesto 15 contra el SARS-CoV-2 en hurones

[0581] Hurones hembra (4 animales por grupo de dosis; 6-10 meses de edad) fueron infectados intranasalmente con 10⁵ PFU de SARS-CoV-2 y tratados con vehículo, 5 mg/kg de EIDD-2801, o el Compuesto 15 a 3, 10, o 20 mg/kg por vía oral. El tratamiento se inició 12 horas después de la infección. Los hurones recibieron una dosis BID o QD hasta el día 3,5 y fueron eutanasiados 12 horas después, el día 4 del estudio. La infección por SARS-CoV-2 de hurones no causa efectos

fisiológicos en el peso o la función pulmonar, y la infección viral se limita a la nasofaringe, sin que se detecten virus en los pulmones. Se midieron los títulos infecciosos de SARS-CoV-2 a partir de muestras diarias de líquido de lavado nasal, así como de cornetes nasales terminales y tejido pulmonar. Como era de esperar, no se encontraron ARNg de virus detectables por RT-qPCR en los pulmones de hurón de ningún grupo (vehículo y tratamiento) en la cosecha de tejido terminal de este estudio (datos no mostrados). Además, no se encontraron títulos infecciosos detectables (ni gRNA por RT-qPCR) en los pulmones de hurón de ningún grupo durante la evaluación de compuestos anteriores en estudios previos. Los resultados de estos experimentos se resumen en la Tabla 6.

Tabla 6. Reducción de los títulos infecciosos y los niveles de ARN vírico del SARS-CoV-2 en los lavados nasales y los cornetes nasales de hurones en comparación con los animales tratados con vehículo.

Muestra	Análisis	Cambio a partir del vehículo (log ₁₀)					
		Compuesto 15 (5 mg/kg, BID)	Compuesto 15 (10 mg/kg, BID)	Compuesto 15 (20 mg/kg, BID)	Compuesto 15 (20 mg/kg, QD)	Compuesto 15 (40 mg/kg, QD)	EIDD-2801 (5 mg/kg, BID)
Lavado nasal	AUC ₍₀₋₉₆₎ PFU/ml	-2.21	-2.50	-3.00	-2.21	-2.80	-2.34
	AUC ₍₀₋₉₆₎ copias de ARN/μl	-1.33	-1.51	-2.22	-1.26	-1.91	-0.87
Cornete nasal	PFU terminal/ml	-1.58	-2.20	-3.78	-3.42	-3.79	-3.79
	Copias de ARN terminal/μl	-2.14	-1.79	-3.04	-2.37	-4.01	-2.68

Ejemplo 53: Eficacia in vivo del compuesto 1 en dosis oral contra el SARS-CoV-2 en AGMs

[0582] El compuesto 1 se evaluó mediante dosificación oral por sonda (PO) 8 horas después de la infección con SARS-CoV-2 (WA1). El compuesto 1 se dosificó a 120 o 60 mg/kg QD durante 6 días - la primera dosis se administró a las 8 h de la infección y las cinco dosis siguientes se administraron en intervalos de 24 h tras la infección. Se recogieron muestras de BALF y frotis nasales y faríngeos los días 1, 2, 4 y 6 tras la infección y se evaluaron para cuantificar la carga vírica. Los animales fueron eutanasiados el día 6 para la recogida de tejido y BALF terminal. A continuación se detallan los procedimientos completos y los diseños de los estudios.

[0583] Los grupos experimentales para evaluar el Compuesto 1 mediante dosificación oral se muestran en la Tabla 7. En este estudio se utilizaron un total de 18 AGM (9 M, 9 F). Los animales se distribuyeron aleatoriamente en uno de los tres grupos de tratamiento, distribuyendo el sexo por igual dentro de cada grupo. El estudio se llevó a cabo en 3 cohortes, cada una de ellas escalonada en un día; cada grupo de tratamiento estaba representado equitativamente dentro de cada cohorte de estudio. El día 0 del estudio, se infectó a los animales con aproximadamente 3×10^6 TCID₅₀ de SARS-CoV-2 mediante una combinación de instilación intranasal e intratraqueal. A partir de aproximadamente 8 horas después de la inoculación, los animales de todos los grupos fueron tratados con el artículo de ensayo o con el vehículo por vía oral (PO). A partir de entonces, la dosis continuó una vez al día durante 5 días más (es decir, un total de 6 días de dosis). Los animales fueron eutanasiados el día 6 del estudio para la recogida de tejido terminal y la histopatología.

Tabla 7. Grupos experimentales para el estudio del compuesto 1 PO

Grupo	N	Desafío	Tratamiento	Concentración (mg/ml)	Vía de la dosis	Dosis (mg/kg) (ml/kg)
1	6	SARS-CoV-2 IN/IT	Vehículo	N/A	PO	N/A (2 ml/kg)
2	6	SARS-CoV-2 IN/IT	Compuesto 1	60 mg/ml	PO	120 mg/kg (2 ml/kg)
3	6	SARS-CoV-2 IN/IT	Compuesto 1	30 mg/ml	PO	60 mg/kg (2 ml/kg)

[0584] Tras la infección, los animales fueron monitorizados diariamente en busca de enfermedad clínica. A los 1, 2, 4 y 6 días de la infección, se recogieron muestras de líquido de lavado broncoalveolar (BALF) e hisopos nasales y faríngeos para cuantificar tanto los títulos virales infecciosos como el ARN viral. El día 6 del estudio, los animales fueron eutanasiados para la recogida de tejidos respiratorios para la cuantificación de la carga viral tisular y para histopatología. El día 0 del estudio, se administró una dosis oral aproximadamente 8 horas después de la infección en animales sujetos en una silla. La recogida de BALF e hisopos en los días 1, 2, 4 y 6 se realizó como procedimiento anestesiado por la mañana, a intervalos aproximados de 24 horas en relación con la infección, con dosificación oral del artículo de prueba inmediatamente después, bajo la misma anestesia. En los días en los que no estaba prevista la recogida de muestras de BALF o hisopos (es decir, los días 3 y 5 del estudio), se sujetó a los animales para administrarles las dosis.

Vía oral

[0585] Los animales de todos los grupos recibieron el compuesto de prueba (o vehículo) por sonda oral. Como se muestra en la Tabla 7, todos los animales fueron dosificados a un volumen de 2 mL/kg. El compuesto 1 se dosificó a 120 mg/kg (Grupo 2) o 60 mg/kg (Grupo 3). Los animales del Grupo 1 recibieron el vehículo de control. La dosificación se basó en los pesos corporales de referencia obtenidos antes de las infecciones por SARS-CoV-2. Inmediatamente después de la dosificación, el artículo de prueba se enjuagó con aproximadamente 10 mL de agua. Los días 0, 3 y 5 del estudio, la dosificación se realizó en animales alerta y sujetos en una silla. En los días 1, 2 y 4 del estudio, la dosificación se realizó en animales anestesiados, inmediatamente después de las recogidas de BALF e hisopos.

Instalación de virus

[0586] Los AGM fueron anestesiados con ketamina e isoflurano y colocados en decúbito prono para infecciones por SARS-CoV-2 mediante instilación intranasal e intratraqueal. La inoculación total se administrará en 3 mL por animal (2 mL por vía intratraqueal y 1 mL por vía intranasal). El virus se descongeló, se diluyó con vehículo hasta 1×10^6 TCID₅₀/mL inmediatamente antes de las infecciones y se mantuvo en hielo hasta su uso para la inoculación. Para la instilación intratraqueal, se avanzó un broncoscopio pediátrico (Olympus XP-40) aproximadamente hasta la mitad de la tráquea. Se introdujo un tubo de polietileno (PE) a través del broncoscopio y se instilaron 2 ml de virus a través del tubo, seguidos de 0,5 ml de solución salina estéril y aproximadamente 1 ml de aire. Para la instilación intranasal, se administraron 0,5 ml del inóculo vírico gota a gota en cada fosa nasal (es decir, 0,5 ml por fosa nasal, 1 ml en total). Tras las infecciones, se guardaron alícuotas de $2 \times 0,5$ mL y se almacenaron a aproximadamente -70 °C para realizar un nuevo cálculo mediante el ensayo TCID₅₀.

Hisopos nasales y faríngeos

[0587] Se recolectaron hisopos nasales y faríngeos en la línea de base, y a los 1, 2, 4 y 6 días post-infección de animales anestesiados, simultáneamente con las recolecciones de BALF. Los días 1, 2 y 4, las recolecciones se realizaron inmediatamente antes de la administración de la dosis. Los tiempos reales de recogida se documentaron en los archivos del estudio. Las muestras se recogieron con aplicadores de punta de algodón previamente empapados en solución salina estéril, introducidos en la cavidad nasal o en la parte posterior de la garganta, respectivamente. Se recogieron dos hisopos por lugar. Cada torunda se colocó en un tubo que contenía aproximadamente 0,5 mL de solución salina estéril y se congeló inmediatamente en hielo seco antes de almacenarla a aproximadamente -70 °C.

Broncoscopia y lavado broncoalveolar

[0588] Se recogió líquido de lavado broncoalveolar (BALF) de animales anestesiados al inicio y a los 1, 2, 4 y 6 días

después de la infección. Los días 1, 2 y 4, las recolecciones se realizaron inmediatamente antes de la administración de la dosis, y el día 6, las recolecciones se realizaron inmediatamente antes de la eutanasia. Los tiempos reales de recogida se documentaron en los archivos del estudio. Brevemente, se introdujo un broncoscopio pediátrico (Olympus XP-40) en el lóbulo pulmonar caudal izquierdo, se infundieron 10 ml de solución salina estéril y se aspiró el volumen máximo. El proceso se repitió para el lóbulo pulmonar caudal derecho. Se registraron el tiempo de recogida y el volumen total recuperado de los lavados pulmonares izquierdo y derecho, y las muestras se almacenaron en hielo húmedo hasta su procesamiento.

Procesamiento del líquido de lavado broncoalveolar (BALF)

[0589] El líquido de lavado broncoalveolar se almacenó en hielo húmedo hasta su procesamiento. El BALF se centrifugó a aproximadamente 1000 × g durante 10 minutos a 4 °C, y se registró la hora de inicio del procesamiento. El sobrenadante de BALF se dividió en alícuotas de ~1 mL en tubos etiquetados individualmente y se almacenaron junto con el sedimento celular a aproximadamente -70 °C hasta su posterior análisis. Se guardó un mínimo de 4 × ~1 mL de la muestra de lavado izquierda y derecha de cada animal en cada punto temporal.

Procesamiento de hisopos nasales/garganta

[0590] Los hisopos nasales y orofaríngeos (garganta) se colocaron en un tubo que contenía aproximadamente 0,5 mL de solución salina estéril y se congelaron inmediatamente en hielo seco tras su recogida. Las muestras se almacenaron a aproximadamente -70 °C hasta su posterior análisis.

Eutanasia y necropsia

[0591] Se realizaron necropsias macroscópicas detalladas en todos los animales. La eutanasia programada se produjo 6 días después de la infección para la necropsia macroscópica y la recogida de tejidos. Los animales fueron sedados con ketamina (10-20 mg/kg), y la eutanasia se realizó inmediatamente después de la recogida de BALF e hisopos. Se registró la hora exacta de la eutanasia. Se obtuvieron los pesos corporales terminales y los pesos pulmonares totales, y se calculó una relación peso pulmonar/peso corporal para cada animal. Se realizó una necropsia macroscópica. La necropsia consistió en un examen externo e interno completo que incluyó los orificios corporales (orejas, fosas nasales, boca, ano, etc.) y los órganos y tejidos craneales, torácicos y abdominales. Todos los hallazgos macroscópicos (incluidos los de los ganglios linfáticos pulmonares y traqueobronquiales) se registraron en términos descriptivos. La tráquea torácica, los pulmones izquierdos y los ganglios linfáticos traqueobronquiales se fijaron en formalina tamponada neutra (NBF) al 10% y se procesaron para su examen microscópico. El pulmón derecho se reservó para la toma de muestras de tejidos del tracto respiratorio para la cuantificación de títulos virales infecciosos y ARN viral.

Recogida y conservación de tejidos

[0592] El pulmón derecho se reservó para la toma de muestras de tejidos del tracto respiratorio para la cuantificación de títulos virales infecciosos, ARN viral y para bioanálisis; el pulmón izquierdo se reservó para fijación e histopatología. El muestreo de los tejidos del tracto respiratorio se estandarizó en una guía de necropsia y una guía de recorte. Las muestras para el bioanálisis (pulmón medio derecho y bronquio medio derecho) se recogieron lo antes posible tras la eutanasia y después de obtener el peso de los pulmones enteros y fotografías macroscópicas de las superficies dorsal y ventral; estas muestras se congelaron en nitrógeno líquido inmediatamente después de la recogida, y se registró la hora de congelación. Se recogieron secciones adicionales del pulmón derecho y se congelaron en nitrógeno líquido para los ensayos de cuantificación viral (RT-qPCR y TCID₅₀). Todas las muestras congeladas se almacenaron a aproximadamente -70 °C hasta su procesamiento y análisis.

PCR cuantitativa y títulos de virus infecciosos

[0593] Se evaluó un total de 20 muestras de cada animal para detectar ARN de SARS-CoV-2 y títulos de virus infecciosos mediante PCR cuantitativa de transcripción inversa (RT-qPCR) y ensayo de dosis mediana de infección en cultivo tisular (TCID₅₀).

Procesamiento de tejidos y extracción de ARN

[0594] Para las muestras de BALF y los hisopos nasales y faríngeos, el ARN viral se extrajo de los sobrenadantes líquidos de las muestras procesadas y conservadas. Para las muestras de tejido, se homogeneizaron aproximadamente 75 mg en Trizol utilizando un TissueLyser. Las muestras se centrifugaron a 4000 × g durante 5 minutos, y los sobrenadantes se guardaron para la extracción de ARN. Se aisló el ARN de todas las muestras utilizando el kit RNeasy de QIAGEN o equivalente, según las instrucciones del fabricante. El ARN extraído se utilizó para los análisis qRT-PCR descritos a continuación.

Transcripción inversa PCR cuantitativa

[0595] Cada una de las muestras de ARN fue evaluada para ARN viral CoV-2 del SRAS y ARN subgenómico por RT-

qPCR. Los métodos para cada ensayo se optimizaron antes del análisis de las muestras. El ARN viral total del SRAS-CoV-2 se cuantificó mediante un ensayo RT-qPCR dirigido al gen de la fosfoproteína de la nucleocápside del SRAS-CoV-2 (gen N). Las copias del genoma por mL o equivalentes en g se calcularon a partir de una curva estándar generada a partir de estándares de ARN de concentración de copias conocida. Todas las muestras se analizaron por triplicado.

[0596] Los iniciadores del gen CoV-2 N del SRAS y las secuencias de la sonda son los siguientes:

SARS CoV-2 Directo: 5' TTACAAACATTGGCCGCAAA 3'

SARS CoV-2 Inverso: 5' GCGCGACATTCCGAAGAA 3'

Sonda CoV-2 del SRAS: 6FAM-ACAATTTGCCCCCAGCGCTTCAG-BHQ-1

[0597] La amplificación y la detección se realizaron utilizando un termociclador en tiempo real adecuado en las siguientes condiciones de ciclado: 50 °C durante 5 minutos, 95 °C durante 20 segundos y 40 ciclos de 95 °C durante 3 segundos y 60 °C durante 30 segundos.

[0598] El ARN subgenómico del SARS-CoV-2 se cuantificó mediante un ensayo RT-qPCR dirigido al gen E. El ensayo se adaptó de Wolfel et. al. (Evaluación virológica de pacientes hospitalizados con COVID-2019. Nature. 581:465-470. doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x), en la que el iniciador directo se une a la secuencia líder del gen E y el iniciador inverso se une al propio gen E. Todas las muestras se analizarán por triplicado.

Títulos de virus infecciosos

[0599] Cada muestra fue evaluada para virus infecciosos SARS-CoV-2 por ensayo TCID₅₀ usando células Vero E6 en un formato de 96 pocillos. Las cepas de virus de concentración conocida y los medios en blanco sirvieron como controles positivo y negativo, respectivamente. Al finalizar el ensayo, las células se fijaron y tiñeron con formalina, y se calculó el título TCID₅₀ según el método de Reed-Muench (Un método sencillo para estimar el cincuenta por ciento de los puntos finales. Am. J. Hygiene. 27:493-497).

[0600] Los resultados de estos experimentos se muestran en la Figura 6. Como se observa, en comparación con los AGM dosificados con vehículo, la media de ARNg de SARS-CoV-2 en BALF se redujo significativamente en los animales dosificados con 120 mg/kg de Compuesto 1 durante 4 y 6 días (Figura 8). El día 6, el ARNg fue significativamente inferior al de los animales del vehículo en el grupo inferior de 60 mg/kg. Los títulos infecciosos de SARS-CoV-2 entre los animales tratados con el Compuesto 1 a 60 o 120 mg/kg tendieron a ser inferiores a los del grupo del vehículo en los días 2-6. Las cargas de ARN viral en el tejido pulmonar inferior tendieron a disminuir con el tratamiento del Compuesto 1 frente al vehículo.

Ejemplo 54: Eficacia in vivo del compuesto 1 y del compuesto 15 contra el SARS-CoV-2 adaptado en ratones

[0601] La cepa de virus utilizada para los estudios in vivo de SARS-CoV-2 se derivó del clon infeccioso de la cepa de SARS-CoV-2 adaptada a ratones (MA10) generada como se describe en Dinno, KH et al. (Un modelo de SARS-CoV-2 adaptado a ratones para probar las contramedidas COVID-19.) Nature. 586:560-566). A cohortes de ratones Balb/c hembra de 7-10 semanas de edad (n = 10/grupo de dosis), se les administró vehículo o compuesto por sonda oral en los momentos indicados tras la infección intranasal con 1×10^4 PFU de cepa MA10 de SARS-CoV adaptada a ratón en 50 µL. Los ratones fueron anestesiados con una mezcla de ketamina/xilacina antes de la infección intranasal. El vehículo o el artículo de prueba se administraron BID o QD como se describe a continuación. Se trató a ratones mediante dosificación PO de 3, 10 o 30 mg/kg de Compuesto 15 o EIDD-2801 (100 mg/kg) a las doce horas de la infección intranasal con SARS-CoV-2 (MA10). Un grupo separado de ratones fue tratado con 30 mg/kg de Compuesto 15 a las 24 h.p.i. Posteriormente, los ratones fueron tratados BID con vehículo, Compuesto 15, o EIDD-2801 hasta el día 4. En dos estudios distintos, se trató a ratones con dosis PO de 3, 10 o 30 mg/kg de Compuesto 1 ocho horas después de la infección intranasal con SARS-CoV-2 (MA10). Los ratones fueron tratados BID con vehículo o Compuesto 1 comenzando a las +8 h.p.i., con la segunda dosis a las 24 h.p.i., y dosis posteriores a intervalos de 12 horas hasta el día 4.

[0602] Se midieron diariamente el peso corporal y la función pulmonar mediante pletismografía de cuerpo entero. A los 4 dpi, se sacrificó a los animales mediante sobredosis de isoflurano, se puntuaron los pulmones en función de la hemorragia pulmonar (puntuación de congestión) y se congeló el lóbulo inferior derecho a -80 °C para la valoración viral mediante ensayo de placa. Brevemente, se sembraron 500.000 células Vero E6/pocillo en placas de 6 pocillos. Al día siguiente, se retiró el medio y se añadieron diluciones seriadas de homogeneizado pulmonar clarificado por placa (diluciones de 10^{-1} a 10^{-6}) y se incubaron a 37 °C durante 1 hora, tras lo cual se cubrieron los pocillos con DMEM 1X, suero fetal clon 2 al 5%, antibiótico/antimicótico 1X y agarosa al 0,8%. Dos días después, se enumeraron las placas para generar un valor de placa/ml.

[0603] La hemorragia pulmonar (puntuación de congestión) es un fenotipo patológico macroscópico fácilmente observable a simple vista impulsado por el grado de replicación del virus donde la coloración del pulmón cambia de rosa a rojo oscuro. La función pulmonar (PenH) se monitorizó una vez al día mediante pletismografía de cuerpo entero (Buxco Respiratory

Solutions, DSI Inc.). Los ratones destinados a este análisis se eligieron aleatoriamente antes del inicio del estudio. Brevemente, tras un tiempo de aclimatación de 30 minutos en el pletismógrafo, se registraron los datos de 11 parámetros cada 2 s durante 5 min.

[0604] Todos los análisis estadísticos de datos se realizaron en Graphpad Prism 8. La significación estadística para cada criterio de valoración se determinó con pruebas estadísticas específicas. En general, para las métricas con múltiples grupos de tratamiento con datos longitudinales (por ejemplo, pérdida de peso de ratones o función pulmonar a lo largo del tiempo), se realizó ANOVA de dos vías con la prueba de comparación múltiple sugerida según lo aconsejado por Prism. Para los datos comparativos con un único punto temporal (por ejemplo, título pulmonar) se realizó Kruskal-Wallis o ANOVA unidireccional con la prueba de comparación múltiple sugerida. Para cada prueba, se consideró significativo un valor $p < 0,05$.

[0605] Los resultados de estos experimentos para el compuesto 15 se presentan en la Figura 7. Como se observa, los pesos corporales medios se mantuvieron (o se elevaron debido a la edad relativamente joven de los ratones al inicio del estudio) en los grupos de dosis de 10 y 30 mg/kg BID, así como en los ratones tratados con EIDD-2801 cuando el tratamiento se inició a las 12 h.p.i. El efecto del SARS-CoV-2 sobre la función pulmonar se redujo significativamente cuando los ratones fueron tratados con 30 mg/kg de Compuesto 1 o EIDD-2801 12 h.p.i. Las puntuaciones de congestión fueron significativamente inferiores en todos los grupos de tratamiento, con efectos menos significativos en los ratones tratados con el Compuesto 15 a 3 mg/kg BID a las 12 h.p.i. o a 30 mg/kg a partir de las 24 h.p.i.. Retrasar el tratamiento con 30 mg/kg de Compuesto 15 a 24 h.p.i. tuvo efectos menores sobre el peso, la función pulmonar y las puntuaciones de congestión.

[0606] Los resultados para el Compuesto 1 se muestran en las Figuras 8 y 9. Como se ha visto, la dosificación oral del Compuesto 1 redujo los títulos pulmonares terminales de SARS-CoV-2 de forma dosis-dependiente (Figura 8). En consonancia con estas reducciones de la carga vírica, los pesos corporales medios se mantuvieron y las puntuaciones de congestión fueron las más bajas en los grupos de dosis de 10 y 30 mg/kg del Compuesto 1. El efecto del SARS-CoV-2 sobre la función pulmonar se redujo significativamente en todos los ratones tratados con el Compuesto 1, independientemente de la dosis (Figura 9).

Ejemplo 55: Estabilidad GI S9

[0607] Se añadieron alícuotas duplicadas del compuesto de prueba o del sustrato de control positivo (GS-7340) a la cepa S9 diluida con 100 mM de solución salina tamponada con fosfato, pH 7,4, para obtener una concentración de proteína de 1,0 mg/mL. Las reacciones metabólicas S9 se iniciaron mediante la adición de los sustratos a la mezcla de reacción S9 hasta una concentración final de 2 μ M. A los 0, 10, 20, 30, 60 y 120 min, se transfirieron alícuotas de 25 μ l de la mezcla de reacción a placas que contenían 225 μ l de solución IS/Q. Tras la extinción, las placas se centrifugaron a 3000 $\times$ g durante 30 minutos, y alícuotas de 150 μ l de cada sobrenadante se diluyeron con 150 μ l de agua. Se analizaron alícuotas (10 μ l) del sobrenadante diluido en un espectrómetro de masas Thermo Q-Exactive como se describe a continuación.

Ejemplo 56: Estabilidad plasmática

[0608] Se calentaron alícuotas duplicadas de plasma a 37°C y se iniciaron las reacciones metabólicas mediante la adición del compuesto de prueba (6 μ L de caldo DMSO 0.1 mM) o del estándar de estabilidad de plasma (GS-7340) para obtener una concentración final de sustrato de 2 μ M. A las 0,05, 0,5, 1, 2, 3 y 4 horas, se transfirieron alícuotas de 25 μ l de la mezcla de reacción a placas que contenían 225 μ l de solución de temple IS/Q. Tras la extinción, las placas se centrifugaron a 3000 $\times$ g durante 30 minutos, y 150 μ L de sobrenadante se diluyeron con 150 μ L de agua. Se analizaron alícuotas (10 μ l) del sobrenadante diluido en un espectrómetro de masas Thermo Q-Exactive como se describe a continuación.

Ejemplo 57: Estabilidad CES1/2

[0609] Los compuestos de prueba o los sustratos de control positivo (oseltamivir para las enzimas CES1 o procaína para CES2) se incubaron con preparaciones individuales de Supersoma (concentración final de CES 1,5 mg/ml) en tampón fosfato de potasio 0,1 M (pH 7,4) a 37°C. Se añadieron sustratos a una concentración final de 2 μ M para iniciar la reacción. El volumen final de incubación fue de 250 μ l. Se extrajeron alícuotas tras incubación durante 0, 10, 30, 60 y 120 min. Las reacciones se detuvieron mediante la adición de IS/Q. Tras la precipitación de las proteínas y la centrifugación, se diluyeron 150 μ l de sobrenadante con un volumen igual de agua antes del análisis LC-MS. Para la procaína se secaron 150 μ l de sobrenadante y se reconstituyeron con 250 μ l de agua. Todas las muestras se analizaron por LC-MS y los valores PAR se utilizaron para la cuantificación.

Ejemplo 58: Estabilidad de la S9 hepática

[0610] Se añadieron alícuotas duplicadas del compuesto de ensayo o del sustrato de control positivo (GS-7340) a la cepa S9 diluida con tampón fosfato potásico 100 mM, pH 7,4, para obtener una concentración de proteína de 2,4 mg/mL. Las reacciones metabólicas S9 se iniciaron mediante la adición de los sustratos a la mezcla de reacción S9 hasta una concentración final de 2 μ M. A los 2, 12, 25, 45, 65 y 90 min, se transfirieron alícuotas de 25 μ l de la mezcla de reacción a placas que contenían 225 μ l de solución IS/Q. Tras la extinción, las placas se centrifugaron a 3000 $\times$ g durante 30

minutos, y alícuotas de 150 µl de cada sobrenadante se diluyeron con 150 µl de agua. Se analizaron alícuotas (10 µl) del sobrenadante diluido en un espectrómetro de masas Thermo Q-Exactive como se describe a continuación.

Ejemplo 59 Métodos de cromatografía líquida/espectroscopia de masas para S9 y estabilidad plasmática

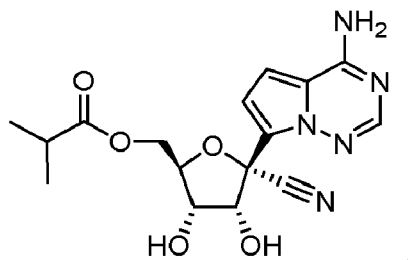
[0611] La cuantificación de los compuestos de prueba y los controles se realizó mediante valores de relación de área de pico (PAR) de analito/estándar interno medidos en un espectrómetro de masas Thermo Q-Exactive acoplado a un HPLC Dionex UltiMate 3000 con un automuestreador HTC PAL de Leap Technologies. La columna utilizada fue una Thermo Hypersil GOLD (1,9 µm de tamaño de partícula, 2,1 × 50 mm). La fase móvil A consistió en ácido fórmico al 0,1% (v/v) en agua. La fase móvil B consistió en ácido fórmico al 0,1% (v/v) en acetonitrilo. La elución de los analitos se logró mediante una serie de gradientes lineales de acetonitrilo en agua con un 0,1% (v/v) de ácido fórmico. El espectrómetro de masas se calibró semanalmente y se utilizó una tolerancia de masa de 5 ppm.

Tabla 8: Datos de estabilidad

Compuesto	GI humano S9 $T_{1/2}$ (min)	Plasma humano $T_{1/2}$ (min)	CES1 $T_{1/2}$ (min)	CES2 $T_{1/2}$ (min)	Hepática S9 $T_{1/2}$ (min)
N-hidroxicitidina	>700	>1500	-	-	ND
Molnupiravir	>700	51	30-51	9.8	ND
Compuesto A de referencia	>700	>1500	-	-	592
Compuesto 15	69	29	6	<1	1.2
Compuesto 1	0.37	5.5	<1	<1	2

REIVINDICACIONES

1. Una forma cristalina de un compuesto de Fórmula:



en el que la forma cristalina se **caracteriza por** un patrón XRPD que tiene grado 2θ -reflexiones ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $9,8^\circ$, $16,0^\circ$ y $25,4^\circ$.

2. La forma cristalina de la reivindicación 1, en la que el patrón XRPD comprende además uno, dos o tres de los reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $10,2^\circ$, $19,1^\circ$ y $26,9^\circ$.

3. La forma cristalina de la reivindicación 1 o 2, en la que el patrón XRPD comprende además uno o dos de los reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $10,2^\circ$, $19,1^\circ$ y $26,9^\circ$.

4. La forma cristalina de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que el patrón XRPD comprende además una de las reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $10,2^\circ$, $19,1^\circ$ y $26,9^\circ$.

5. La forma cristalina de la reivindicación 1 o 2, en la que el patrón XRPD comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $9,8^\circ$, $10,2^\circ$, $16,0^\circ$, $19,1^\circ$, $25,4^\circ$ y $26,9^\circ$.

6. La forma cristalina de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que el patrón XRPD comprende además uno, dos o tres de los reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $10,4^\circ$, $19,8^\circ$ y $20,7^\circ$.

7. La forma cristalina de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que el patrón XRPD comprende además uno o dos de los reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $10,4^\circ$, $19,8^\circ$ y $20,7^\circ$.

8. La forma cristalina de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que el patrón XRPD comprende reflexiones de grado 2θ ($\pm 0,2$ grados 2θ) a $9,8^\circ$, $10,2^\circ$, $10,4^\circ$, $16,0^\circ$, $19,1^\circ$, $19,8^\circ$, $20,7^\circ$, $25,4^\circ$ y $26,9^\circ$.

9. Una composición farmacéutica que comprende:

- (a) la forma cristalina de cualquiera de las reivindicaciones 1-8; y
- (b) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10. La formulación farmacéutica de la reivindicación 9, en la que la formulación farmacéutica es para administración subcutánea, intramuscular, intravenosa, oral o por inhalación.

11. La formulación farmacéutica de la reivindicación 9, en la que la formulación farmacéutica es para administración oral.

12. La forma cristalina de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, para su uso en un método de tratamiento o prevención de una infección por coronavirus en un humano que lo necesite, en el que el método comprende administrar al humano la forma cristalina.

13. La forma cristalina para uso según la reivindicación 12, en la que la forma cristalina se administra al ser humano por vía oral.

14. La forma cristalina para uso según la reivindicación 12 o 13, en la que el método comprende administrar al humano al menos un agente terapéutico o profiláctico adicional.

15. La forma cristalina para uso según cualquiera de las reivindicaciones 12-14, en la que la infección viral es una infección zoonótica por coronavirus.

16. La forma cristalina para uso según cualquiera de las reivindicaciones 12-15, en la que la infección viral es la infección por SARS-CoV-2 (COVID-19).

17. La forma cristalina para uso según cualquiera de las reivindicaciones 12-15, en la que la infección viral es una infección por el virus SARS-CoV.

5 18. La forma cristalina para uso según cualquiera de las reivindicaciones 12-15, en la que la infección viral es una infección por el virus MERS-CoV.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

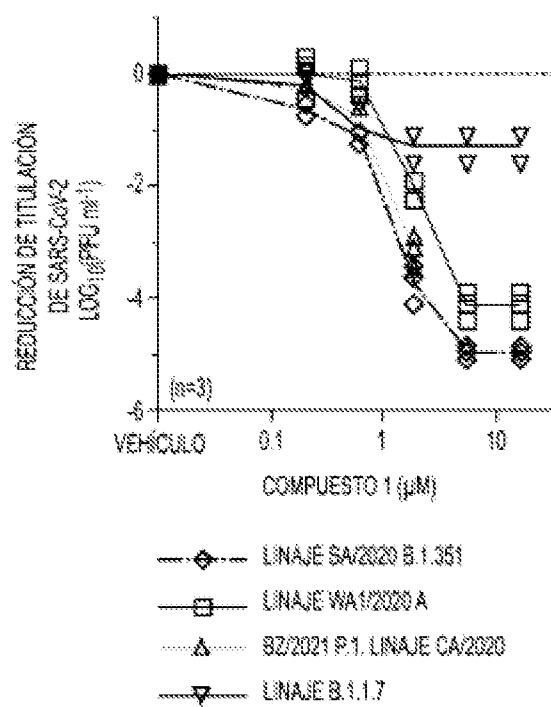


FIG. 1a

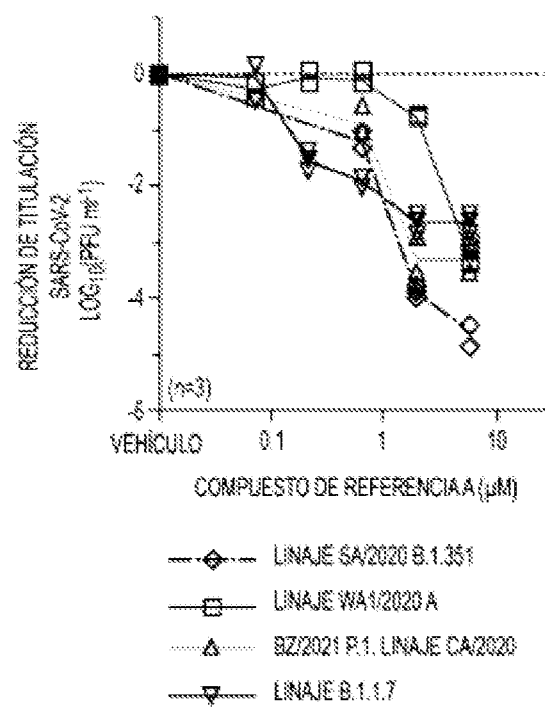


FIG. 1b

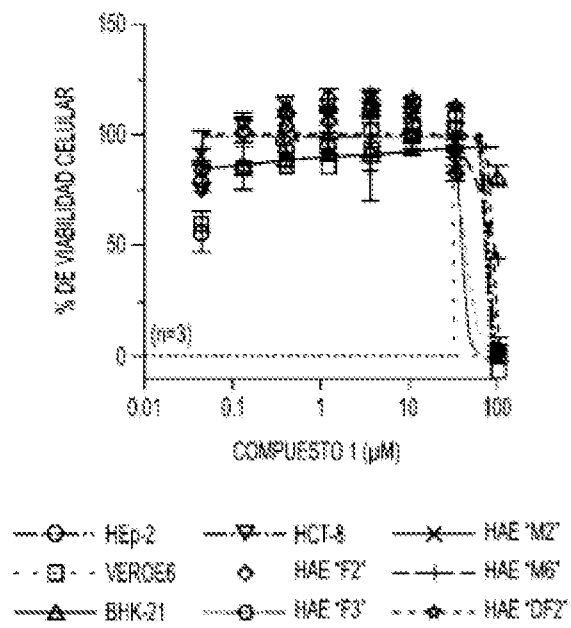


FIG. 1c

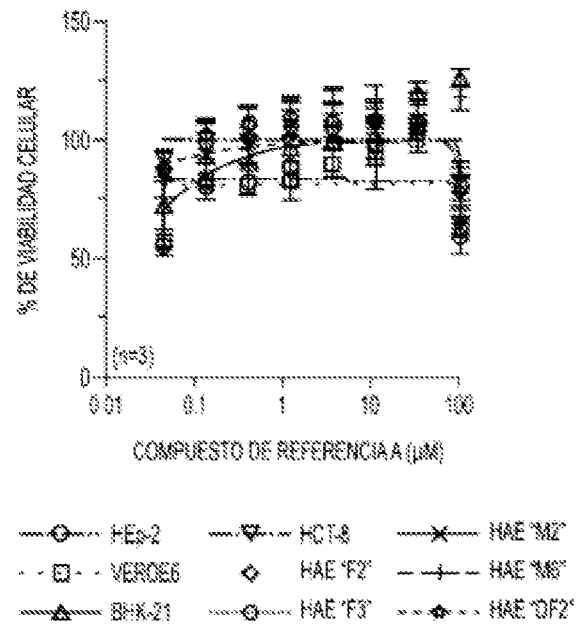
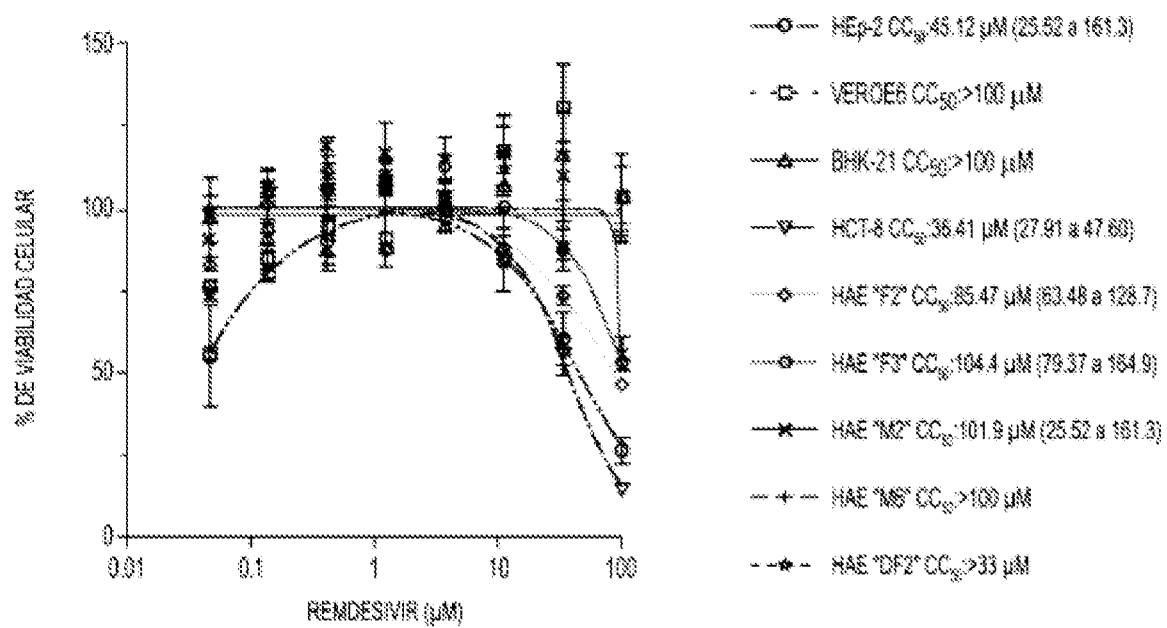


FIG. 1d

**FIG. 1e**

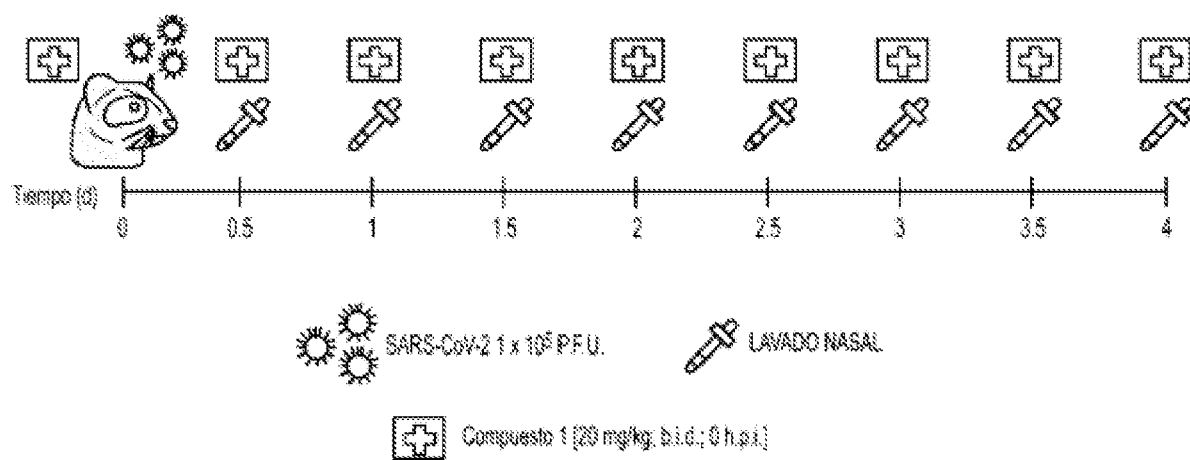
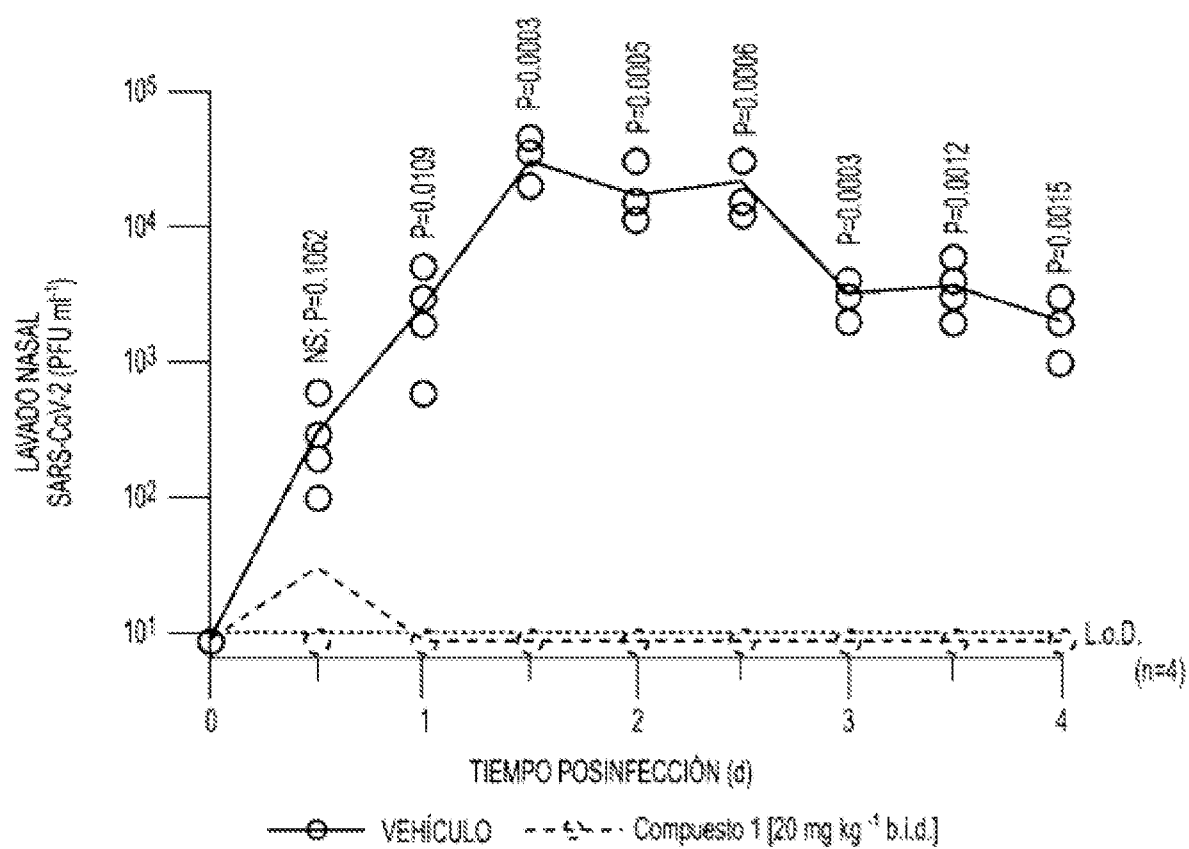


FIG. 2a

**FIG. 2b**

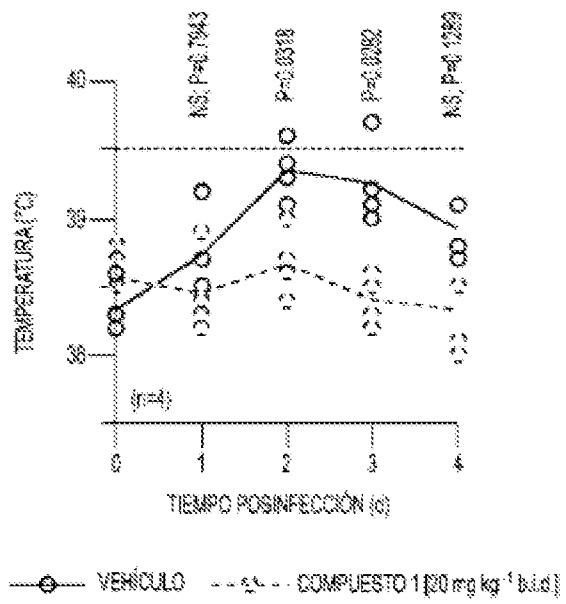


FIG. 2c

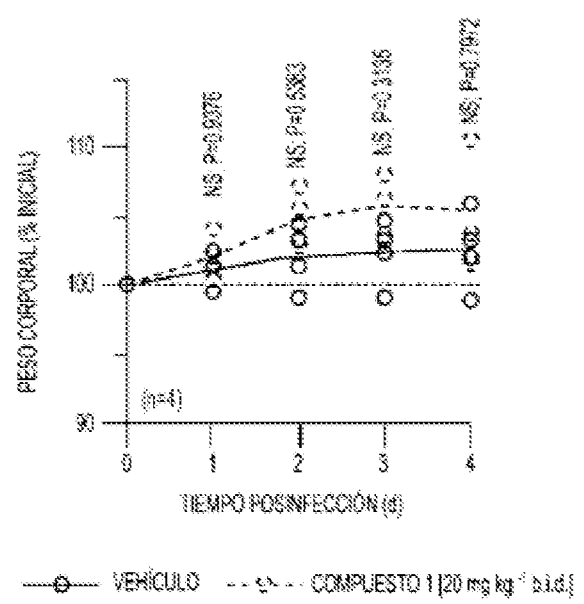
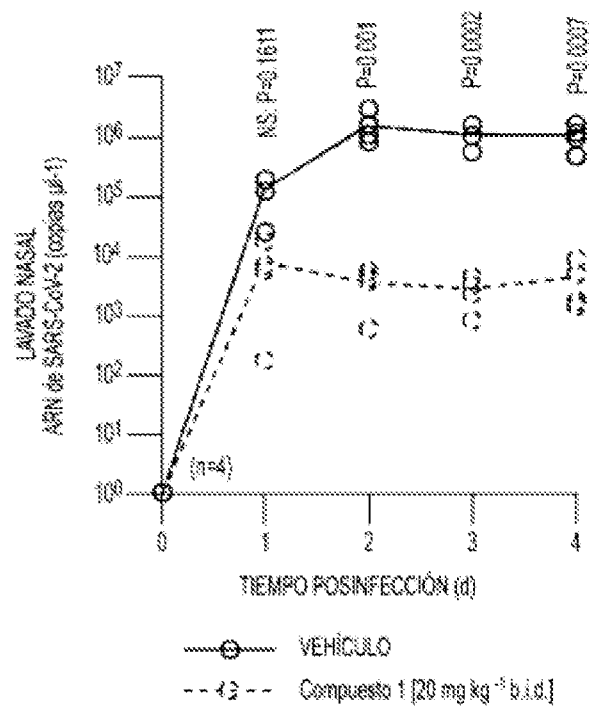
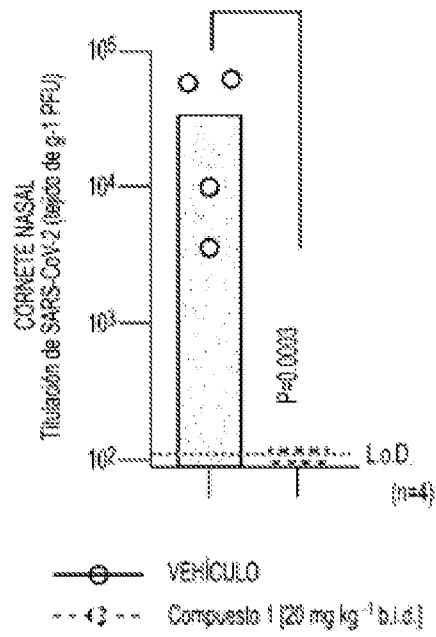


FIG. 2d



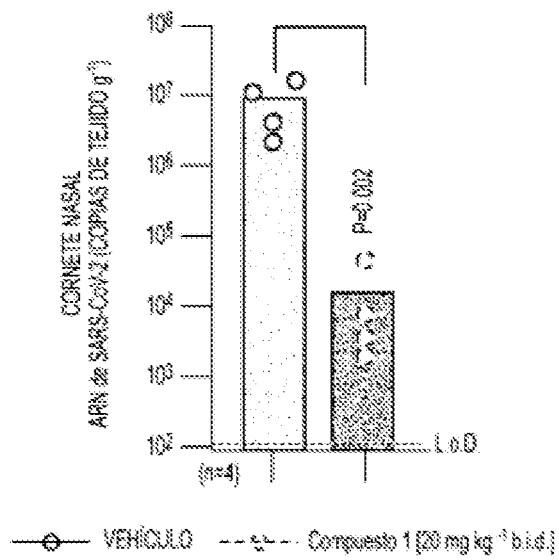


FIG. 2g

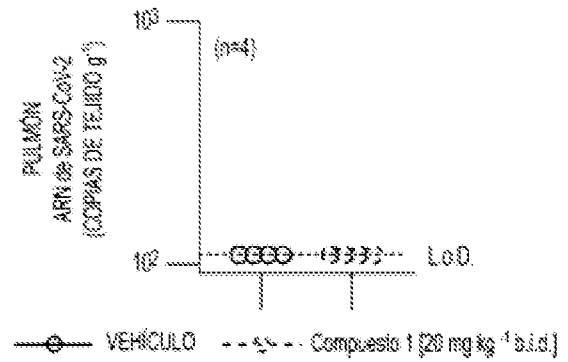


FIG. 2h

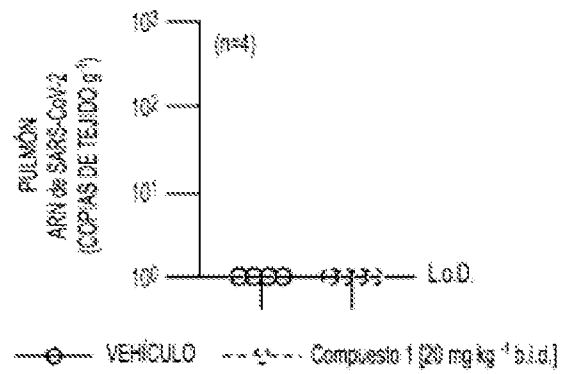


FIG. 2i

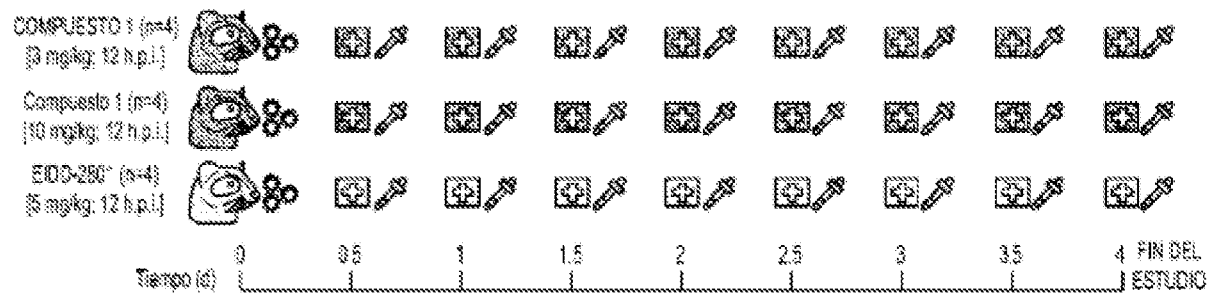
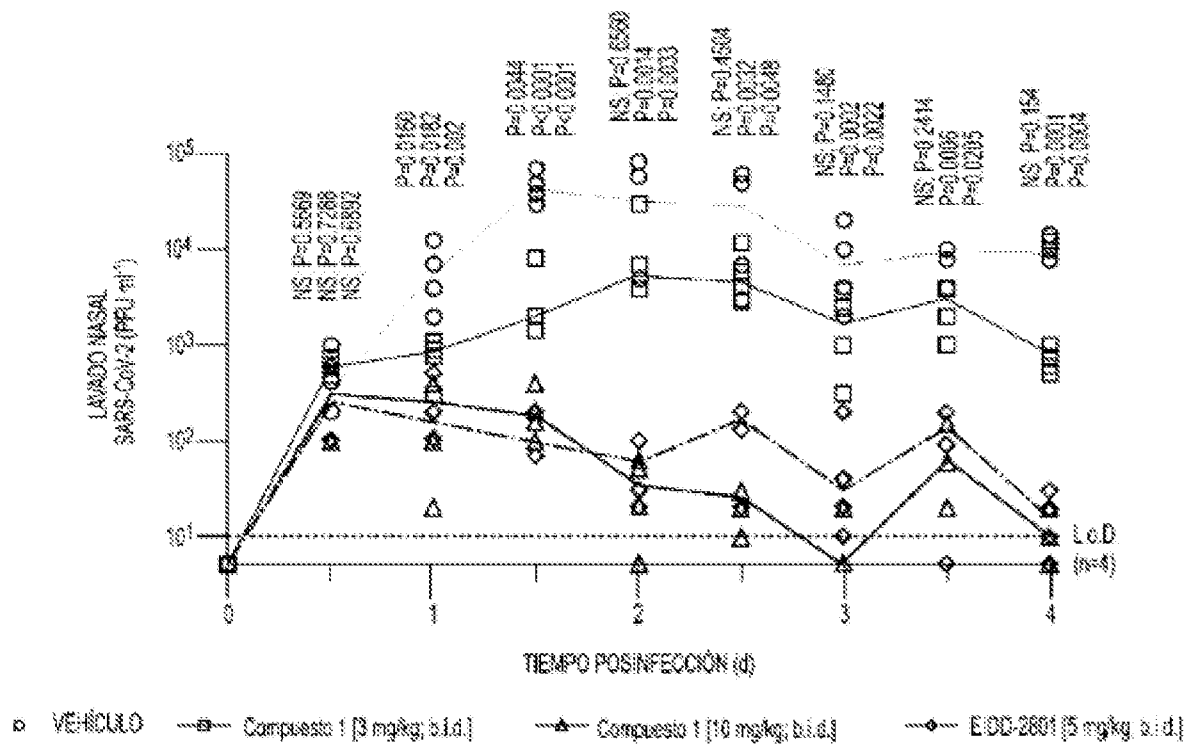


FIG. 3a



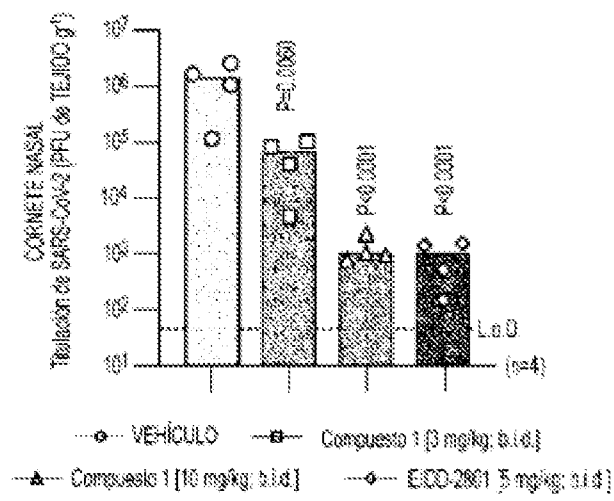


FIG. 3c

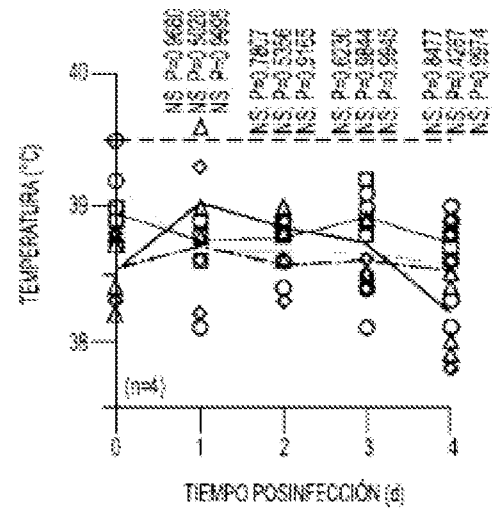


FIG. 3d

5

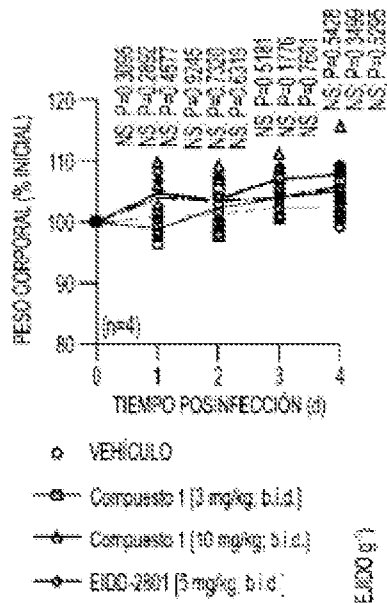


FIG. 3e

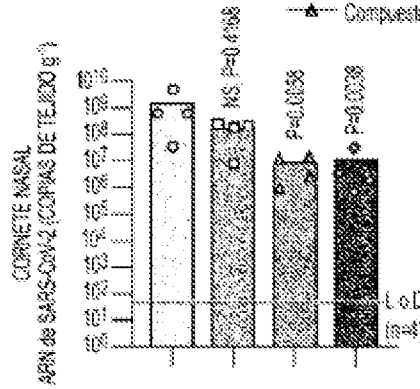


FIG. 3g

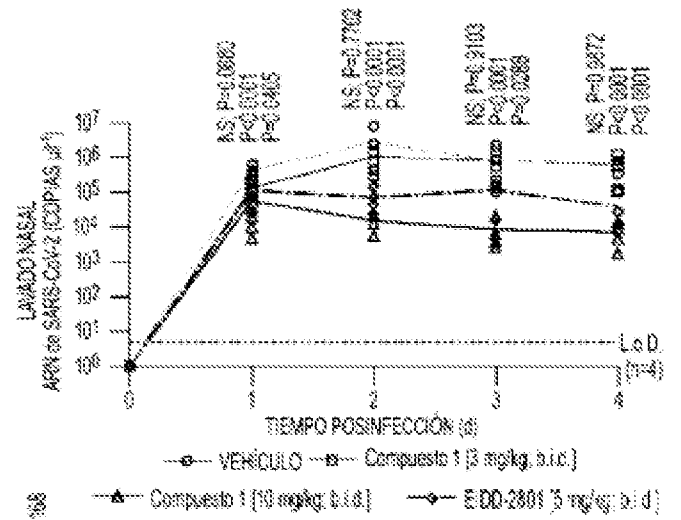


FIG. 3f

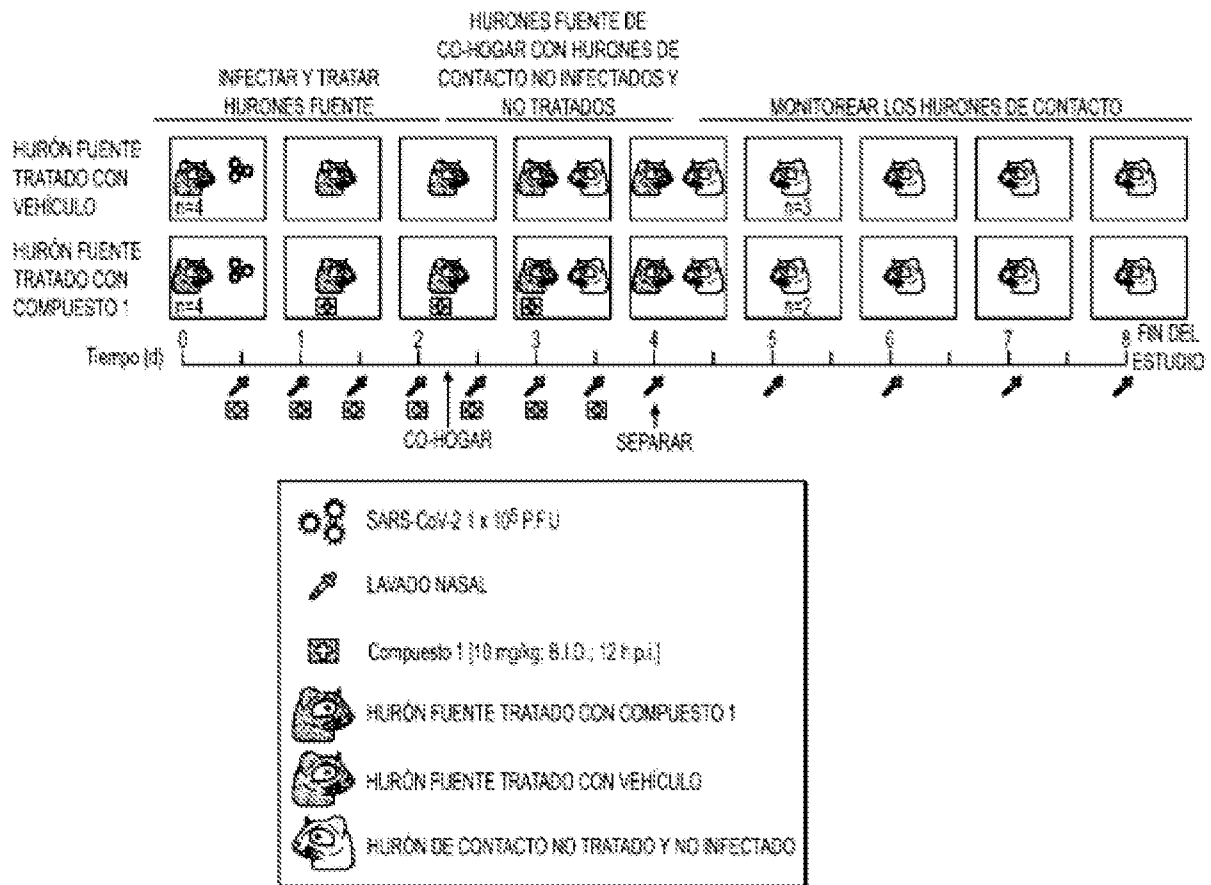


FIG. 4a

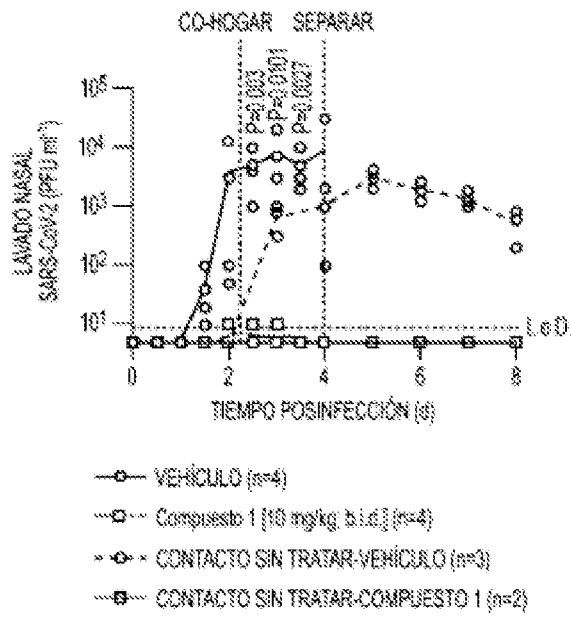


FIG. 4b

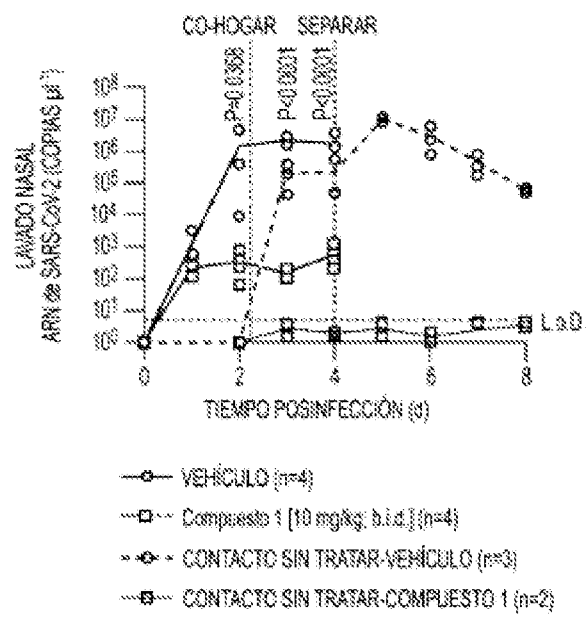


FIG. 4c

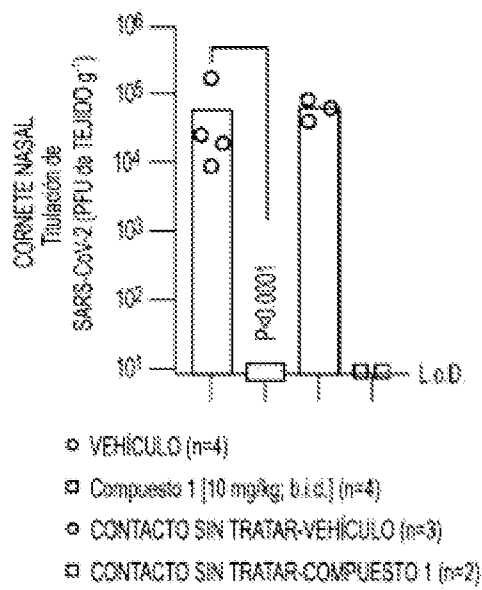


FIG. 4d

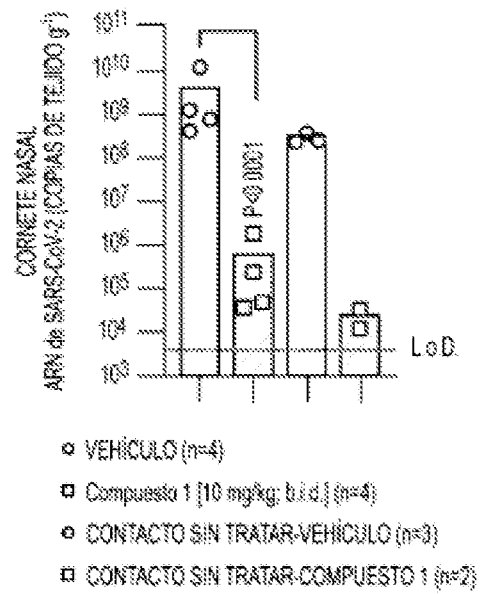


FIG. 4e

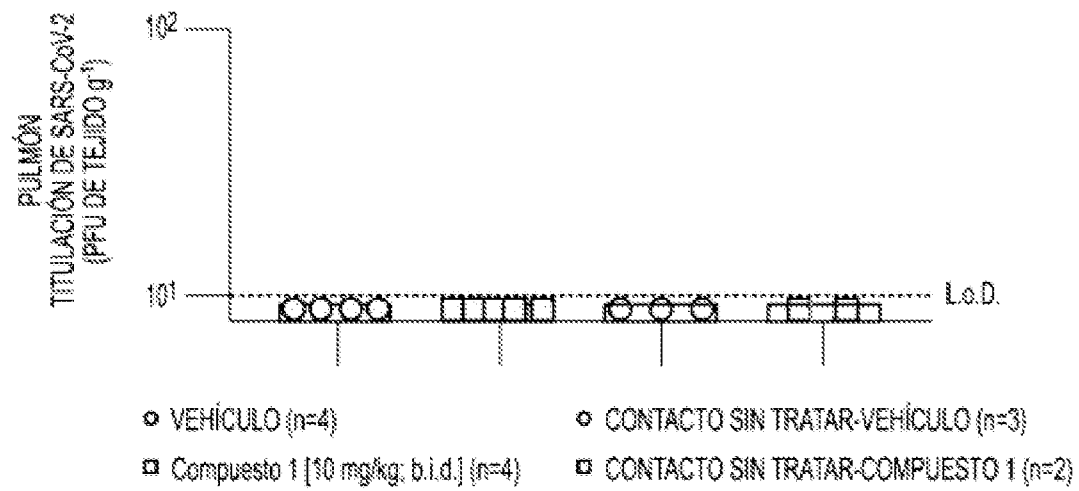


FIG. 4f

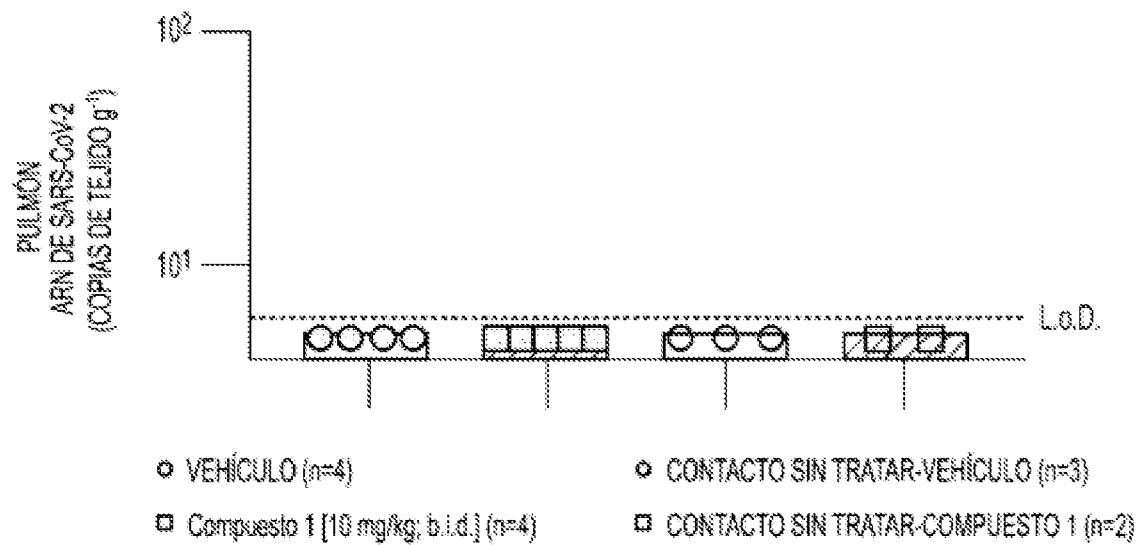


FIG. 4g

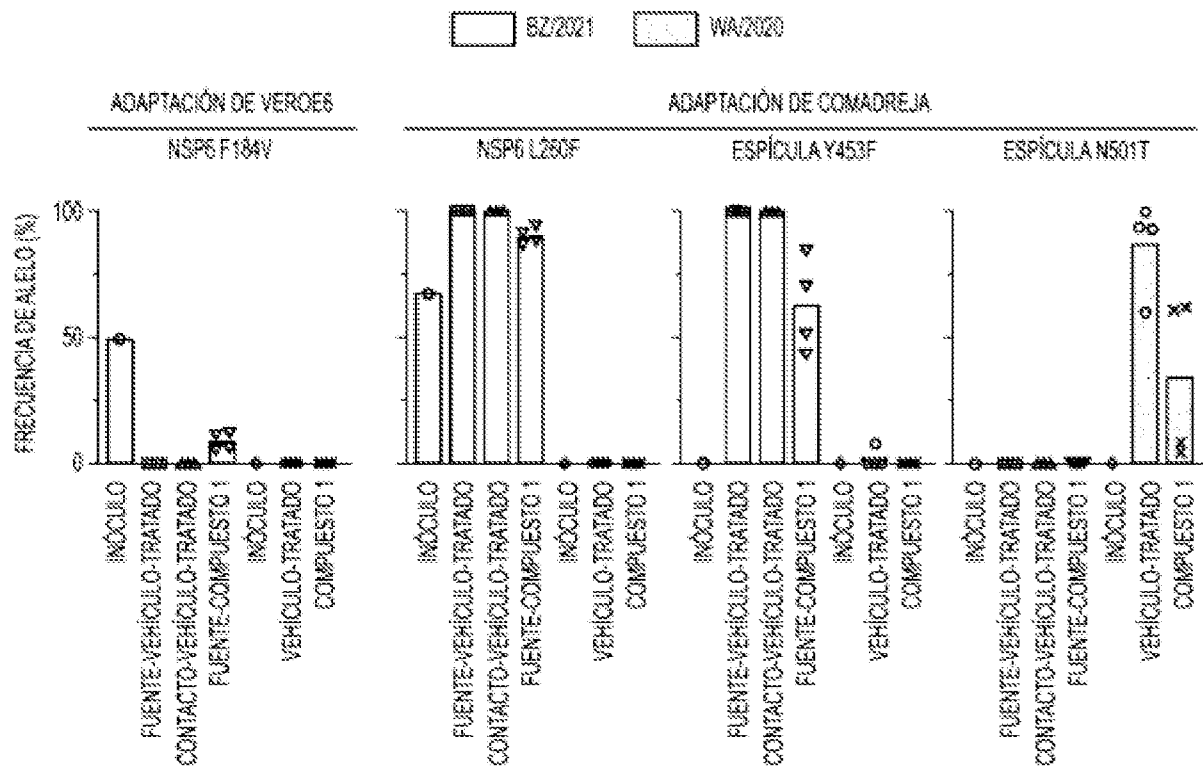


FIG. 4h

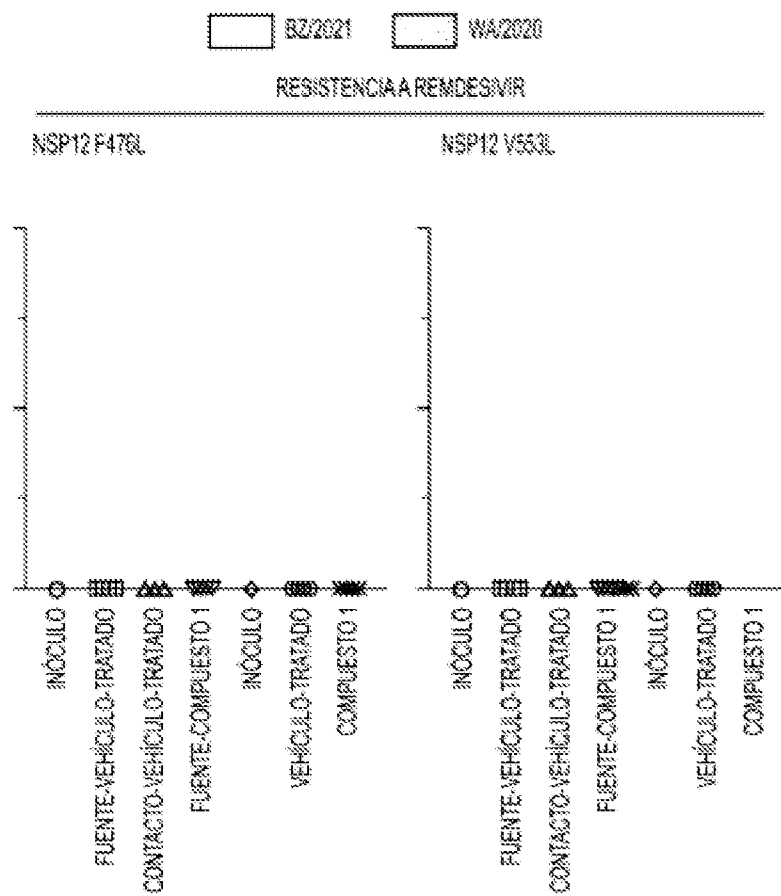


FIG. 4h (cont.)

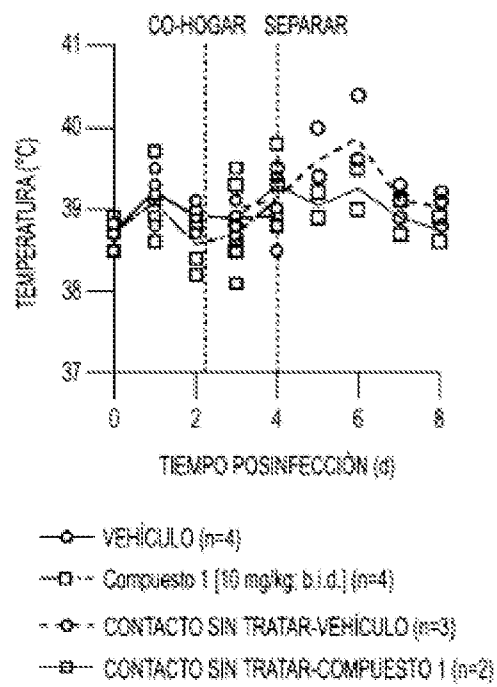


FIG. 5a

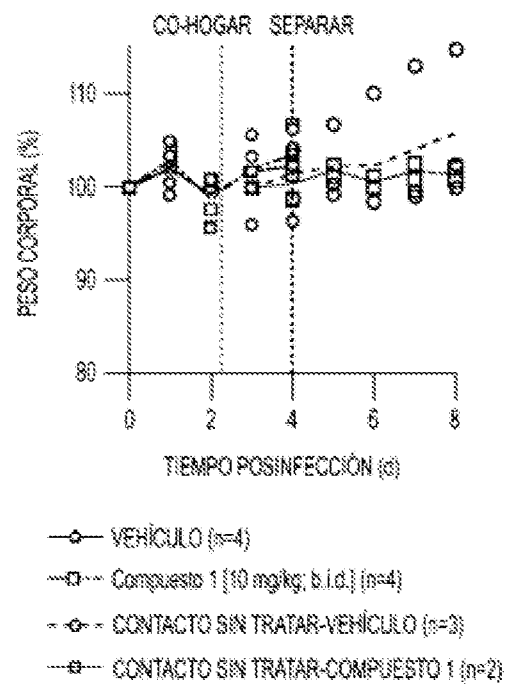


FIG. 5b

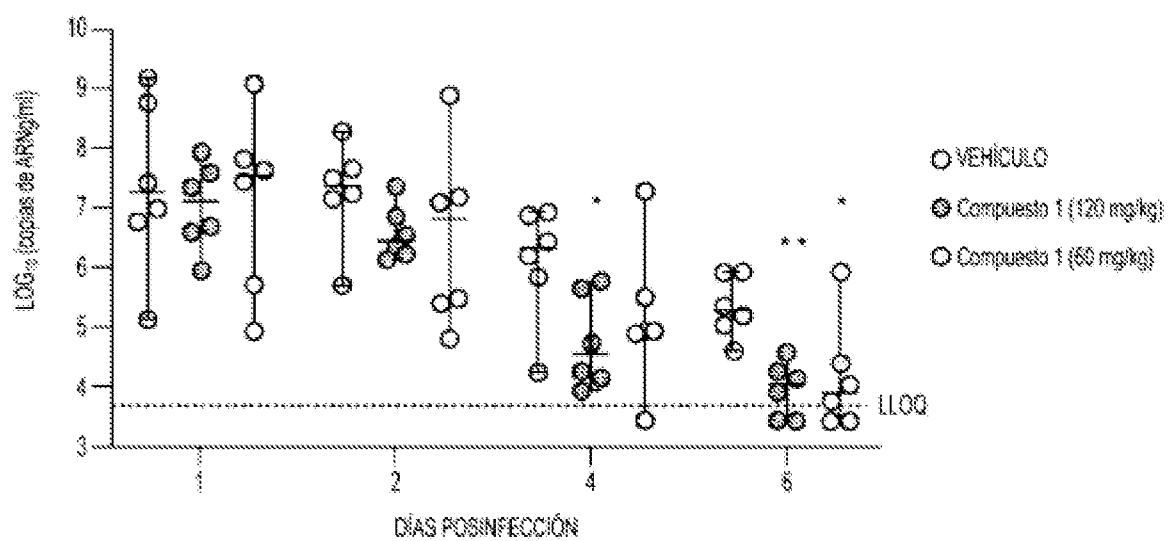


FIG. 6a

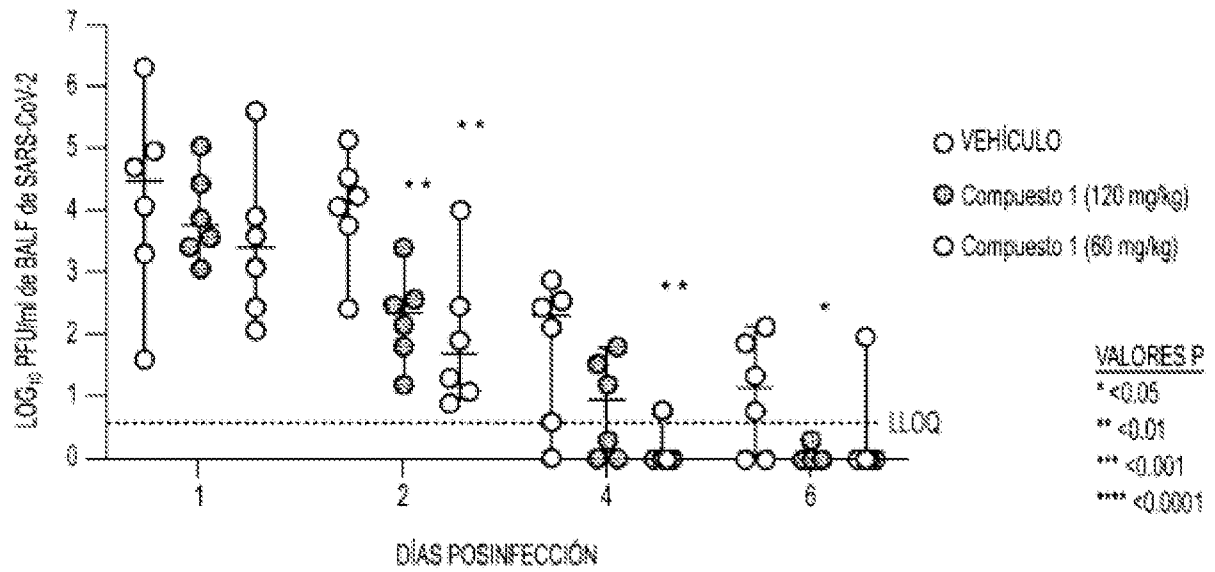
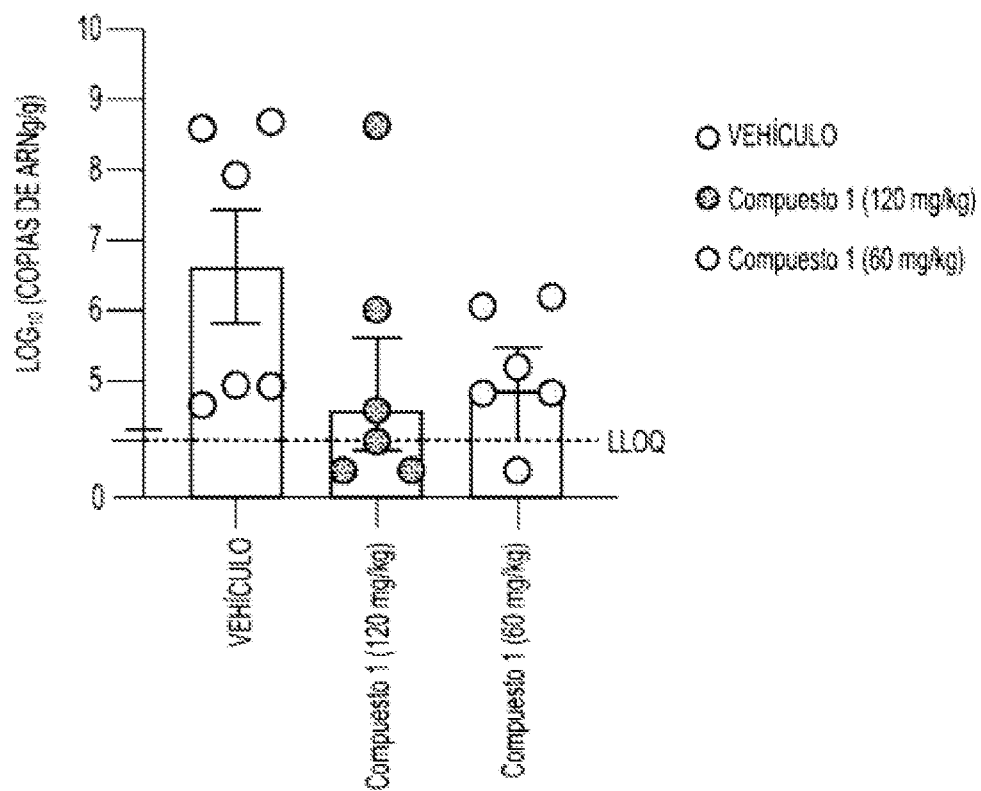


FIG. 6b

**FIG. 6c**

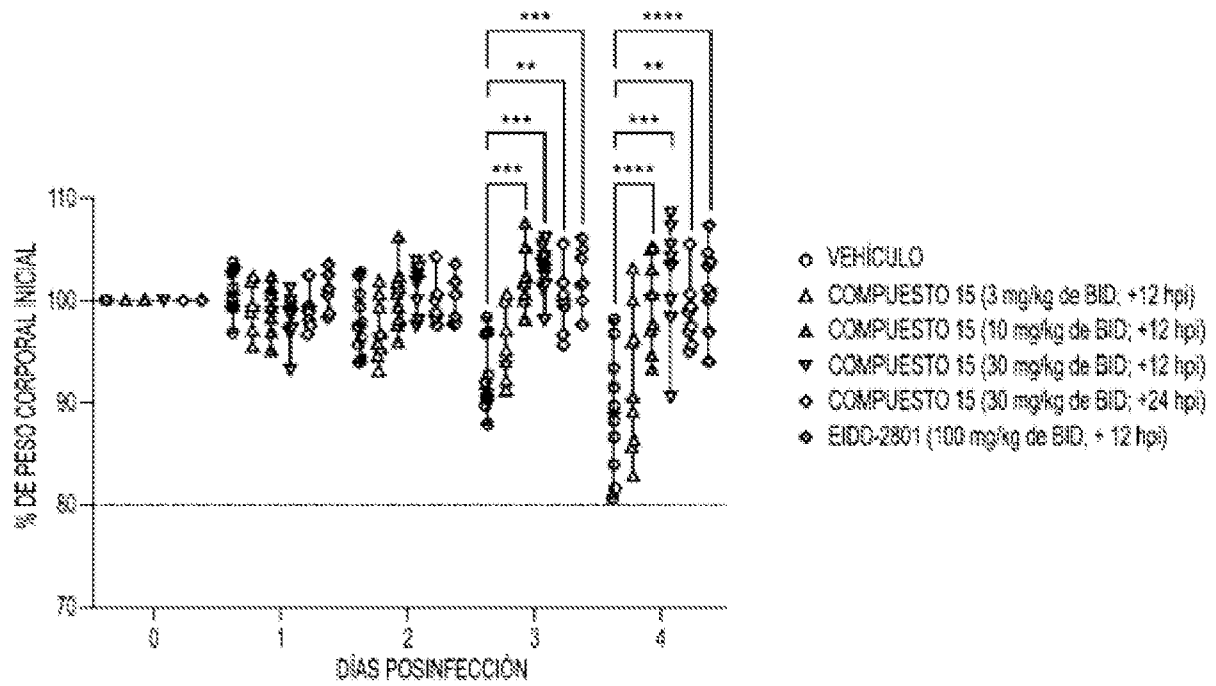


FIG. 7a

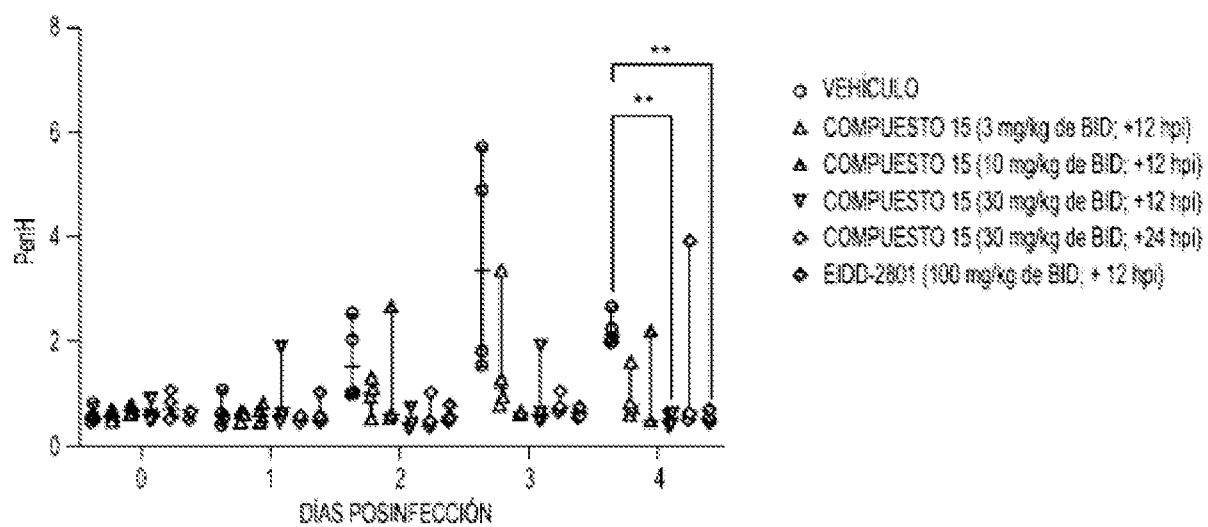


FIG. 7b

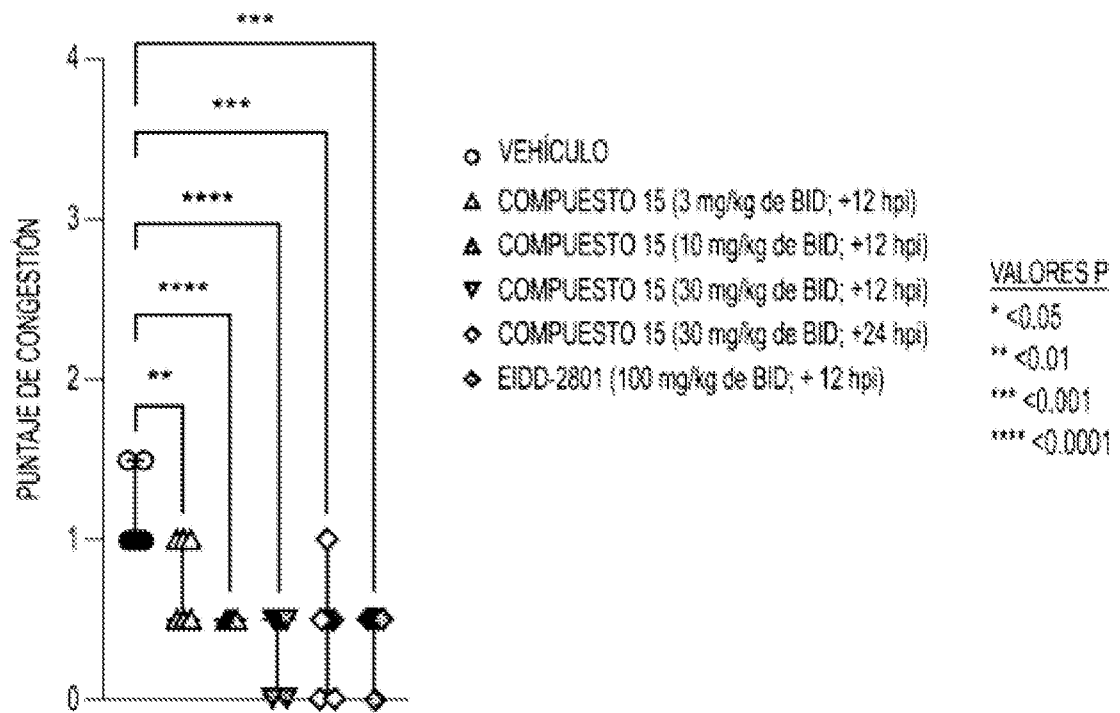


FIG. 7c

5

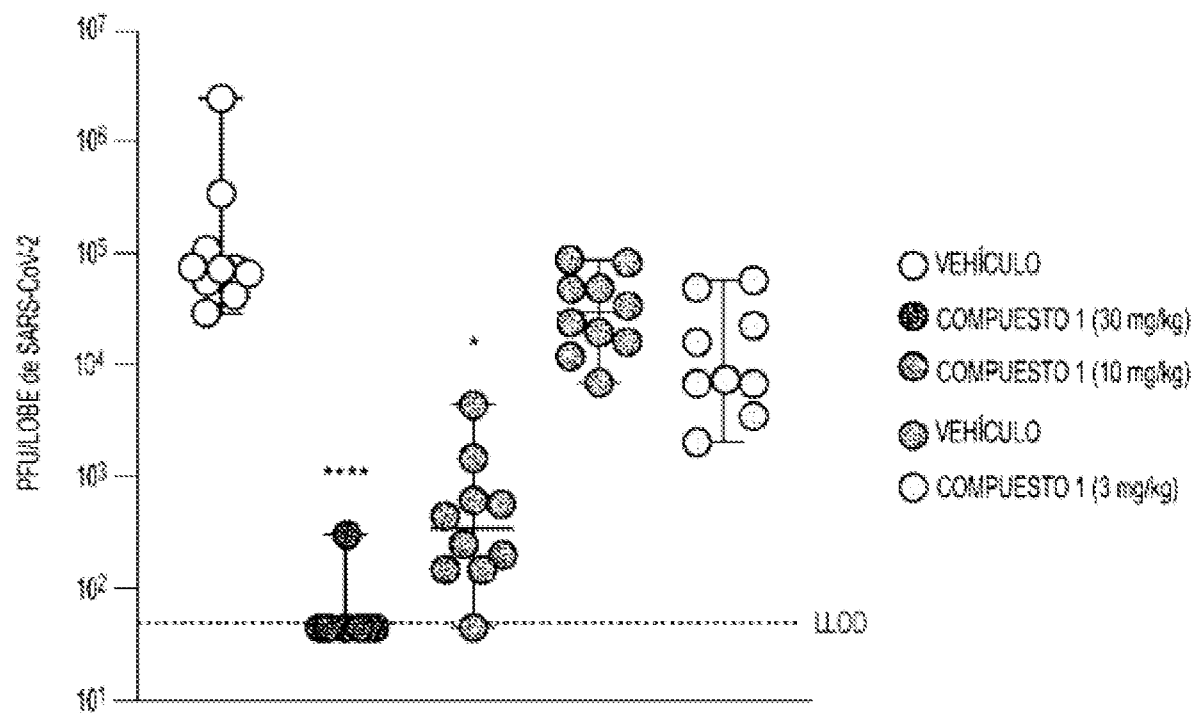


FIG. 8

10

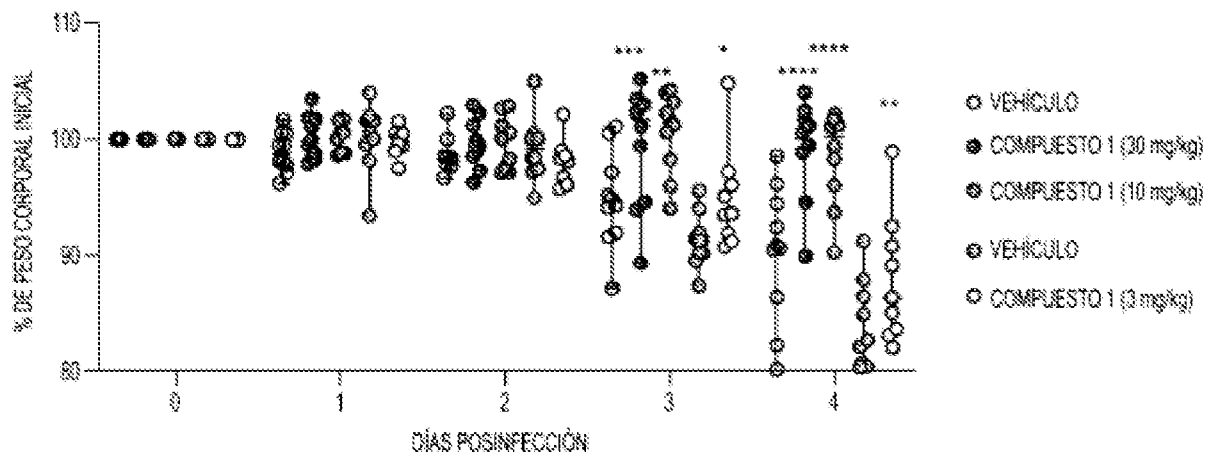


FIG. 9a

5

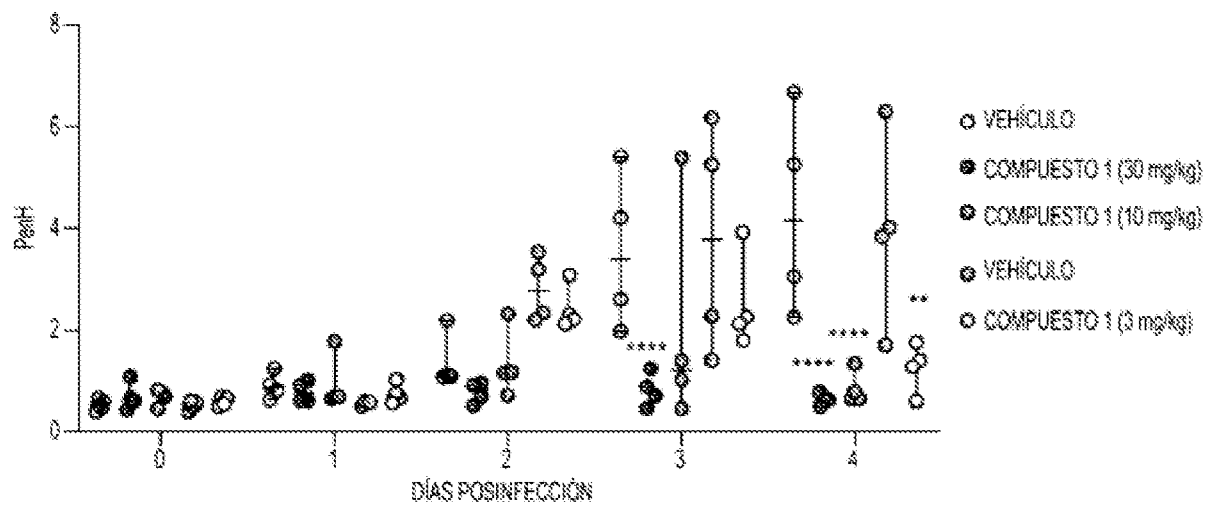


FIG. 9b

10

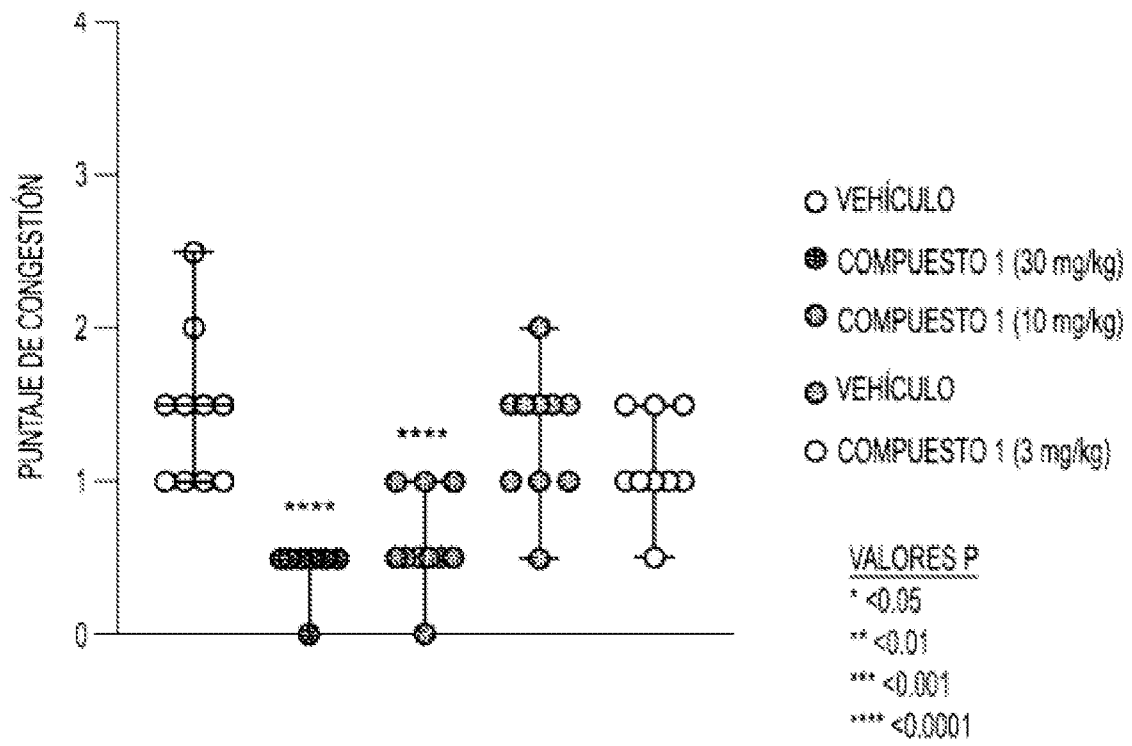


FIG. 9c

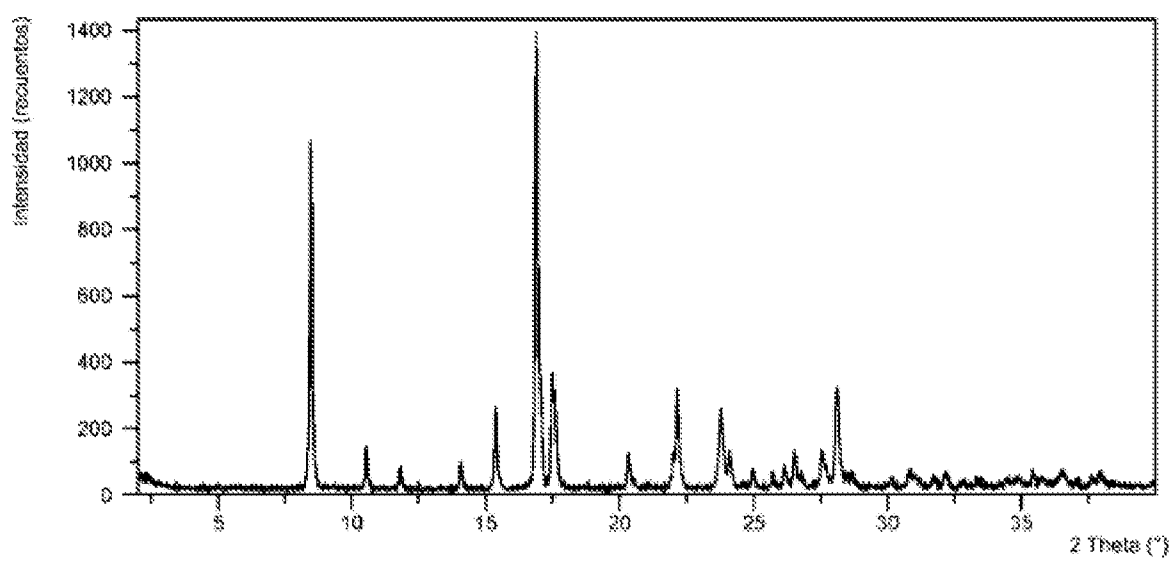


FIG. 10

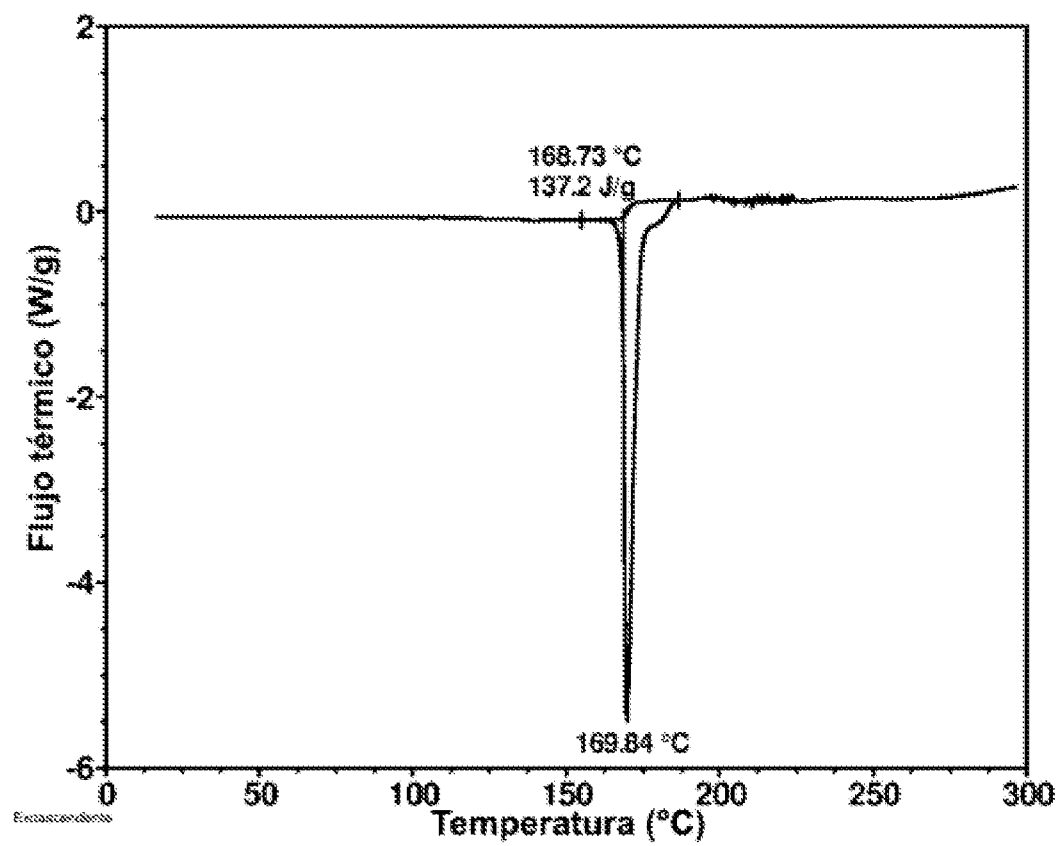
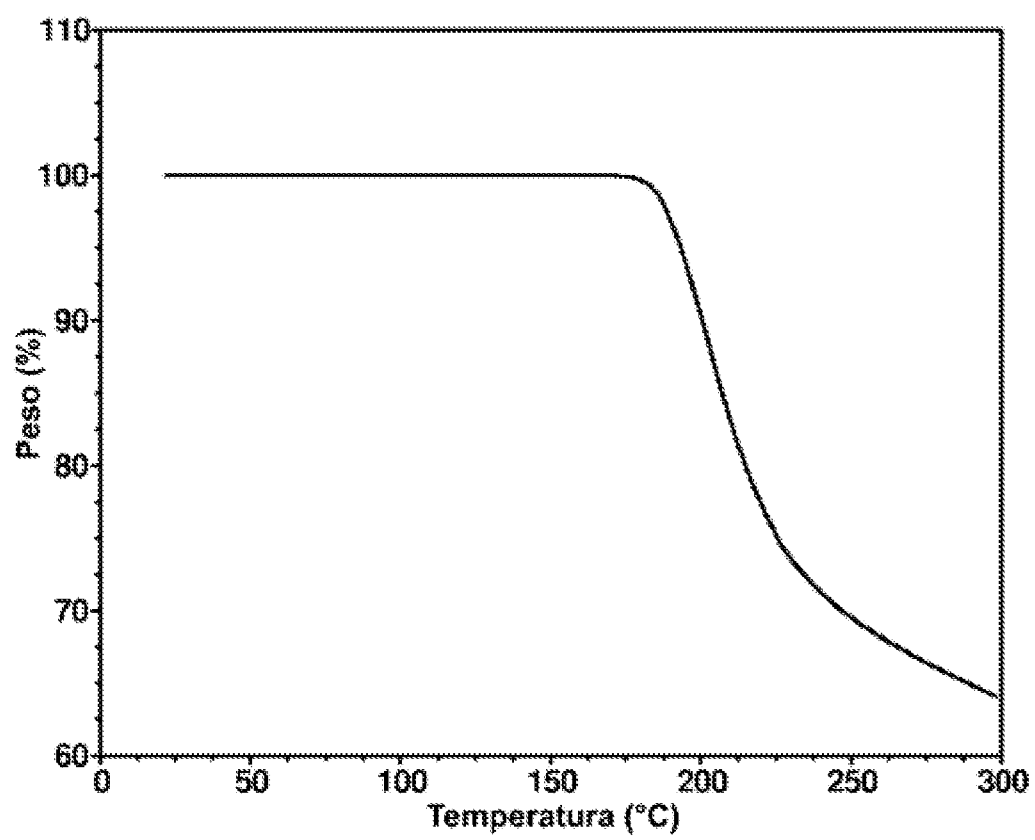


FIG. 11

**FIG. 12**

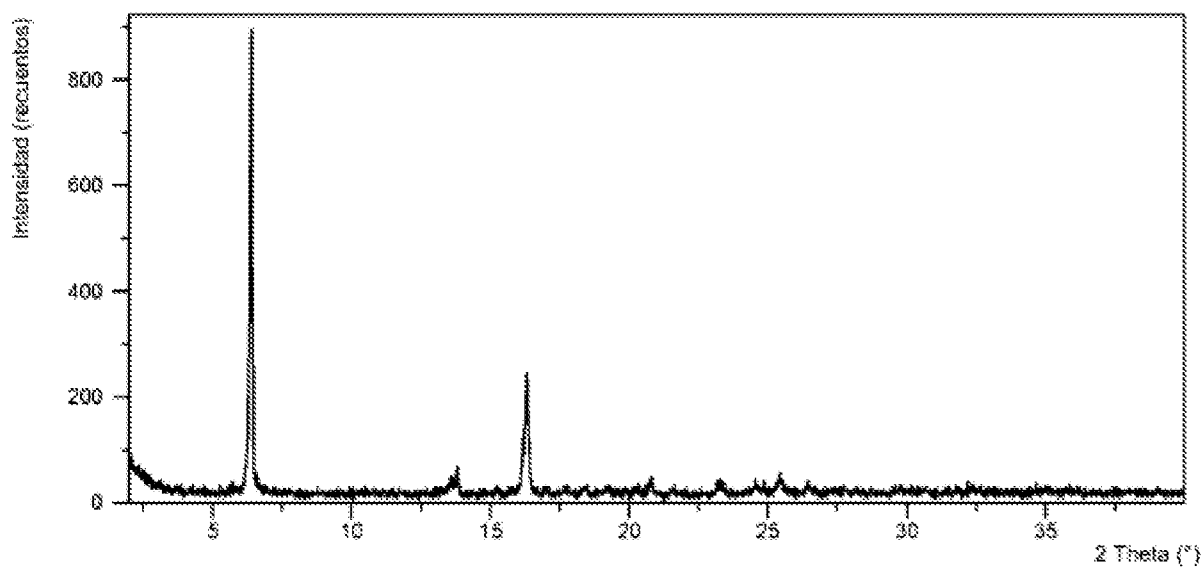


FIG. 13

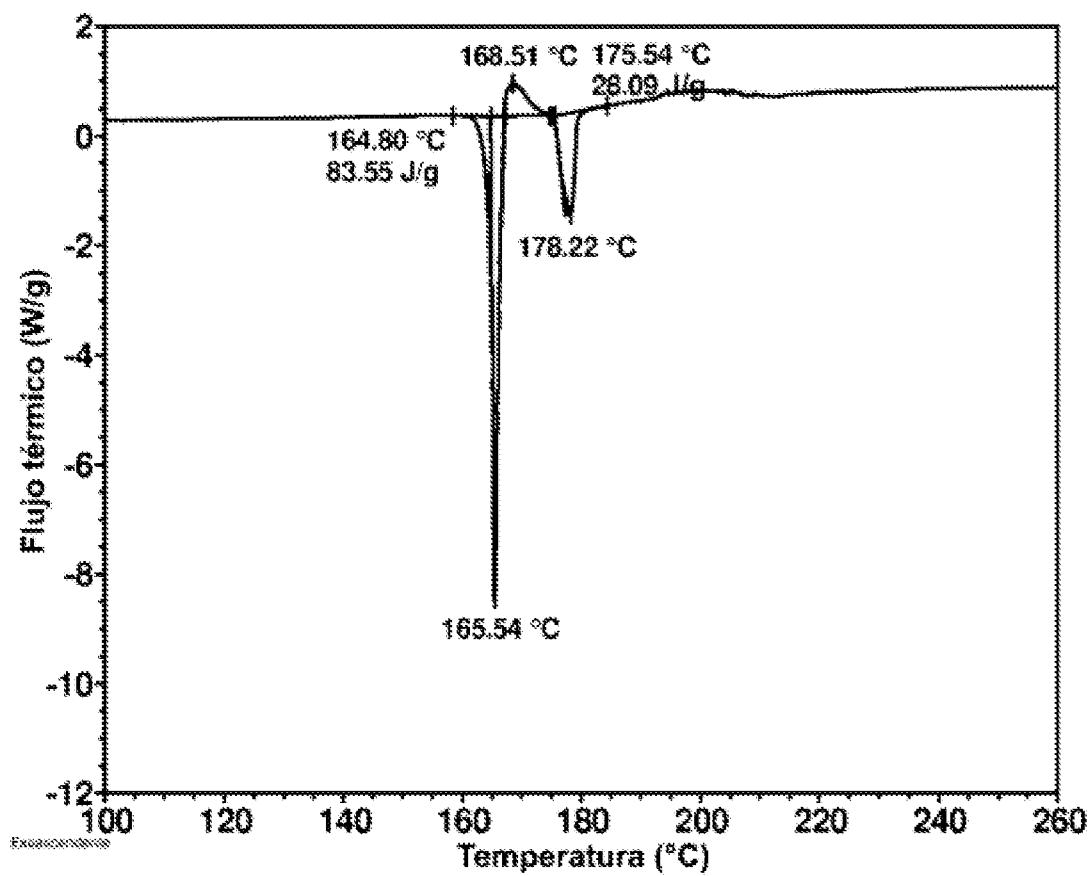


FIG. 14

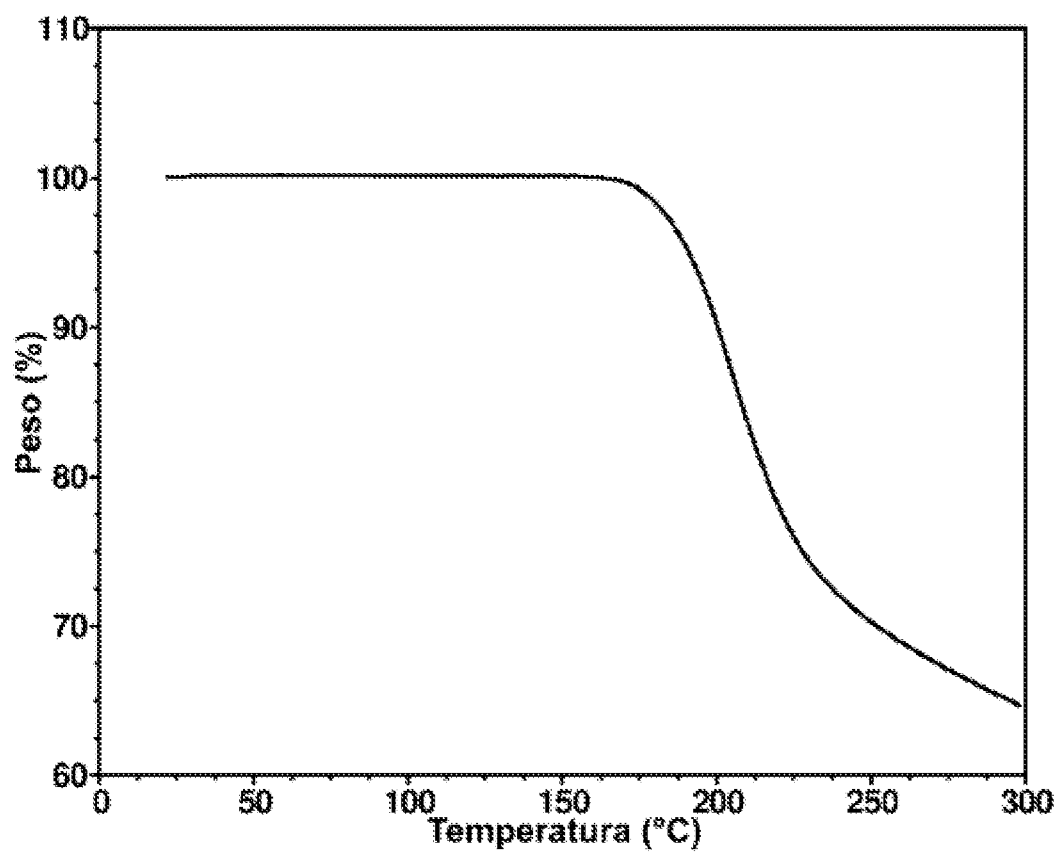


FIG. 15

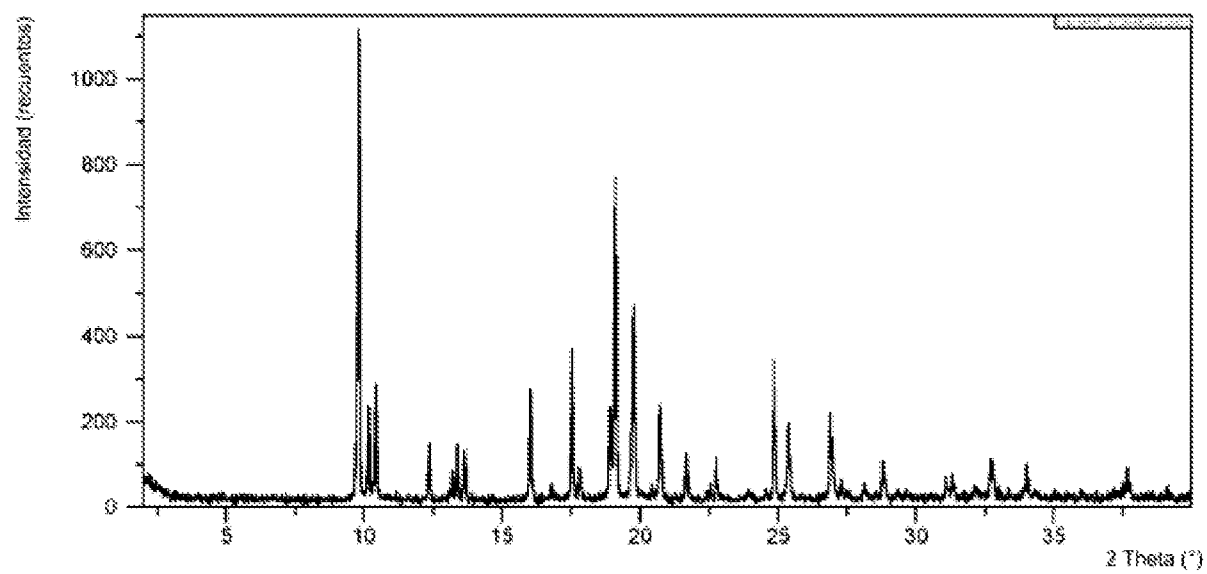


FIG. 16

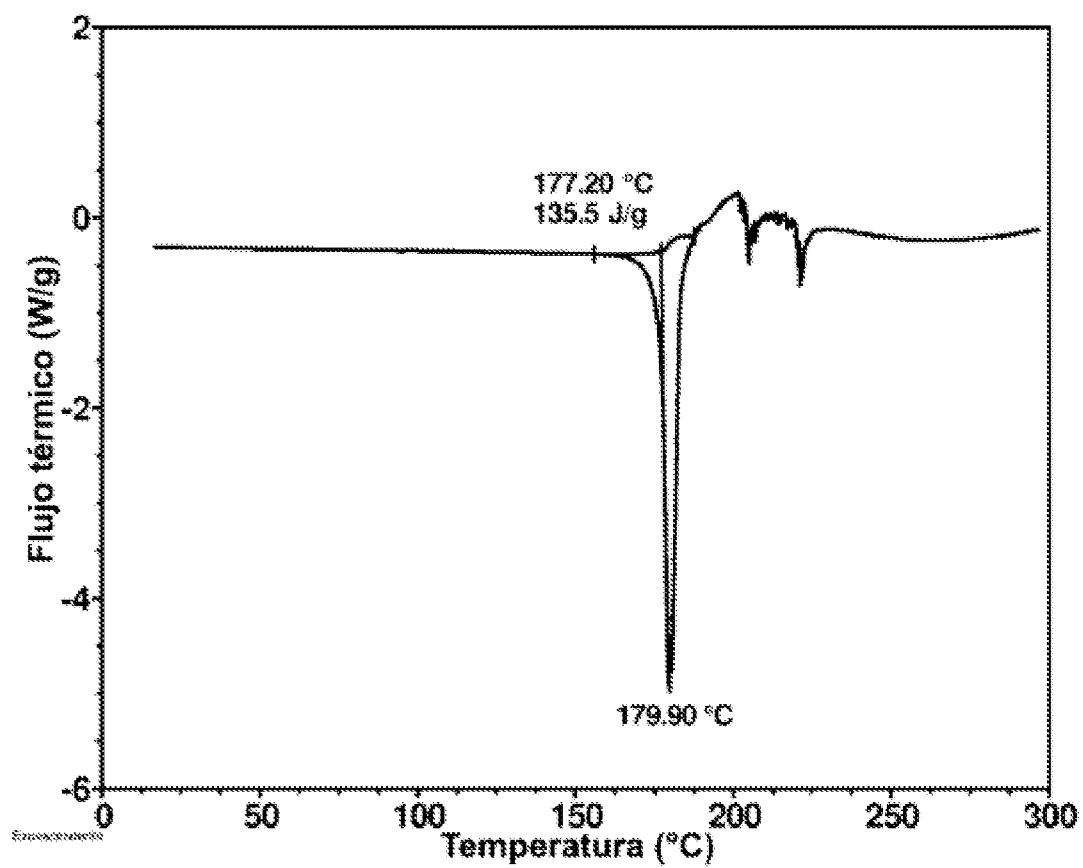
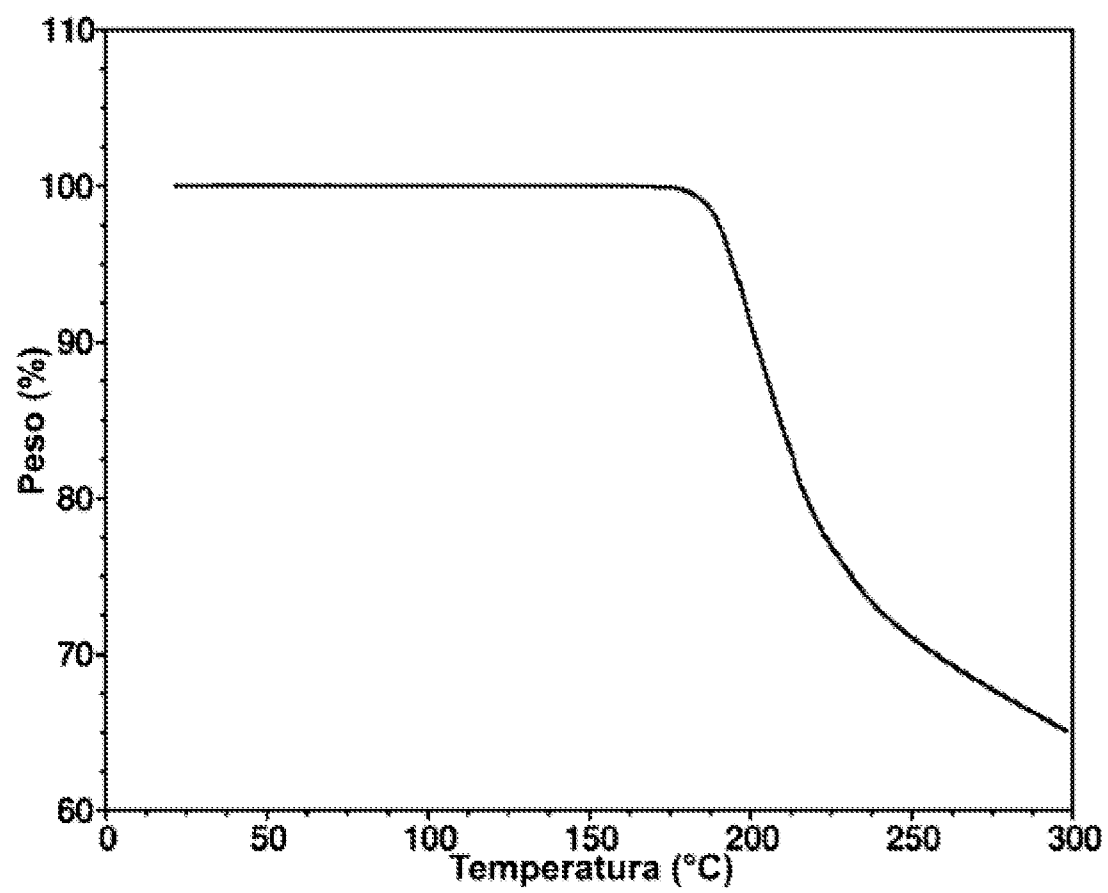


FIG. 17

**FIG. 18**

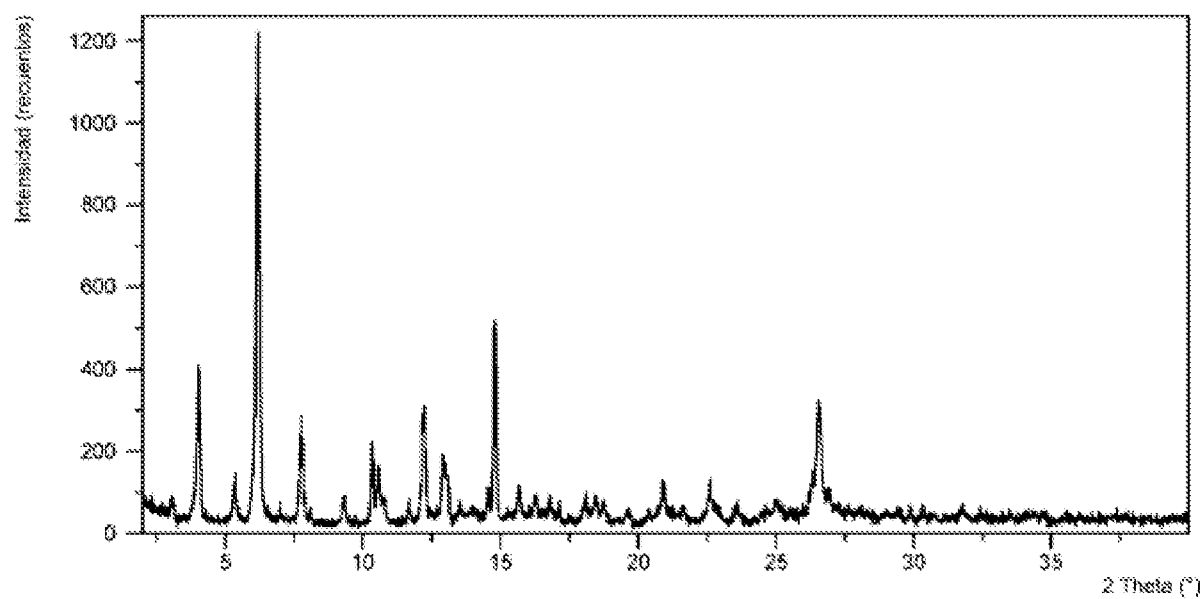


FIG. 19

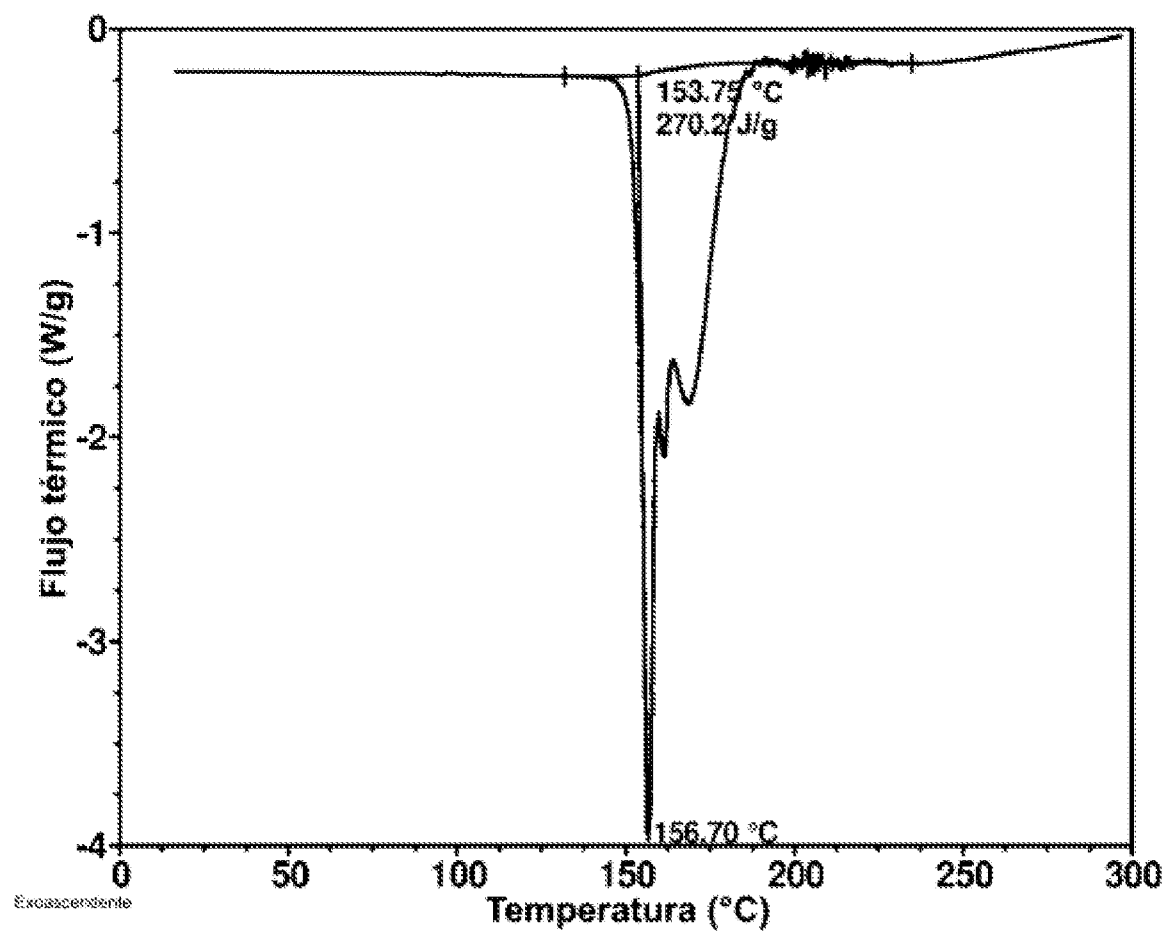
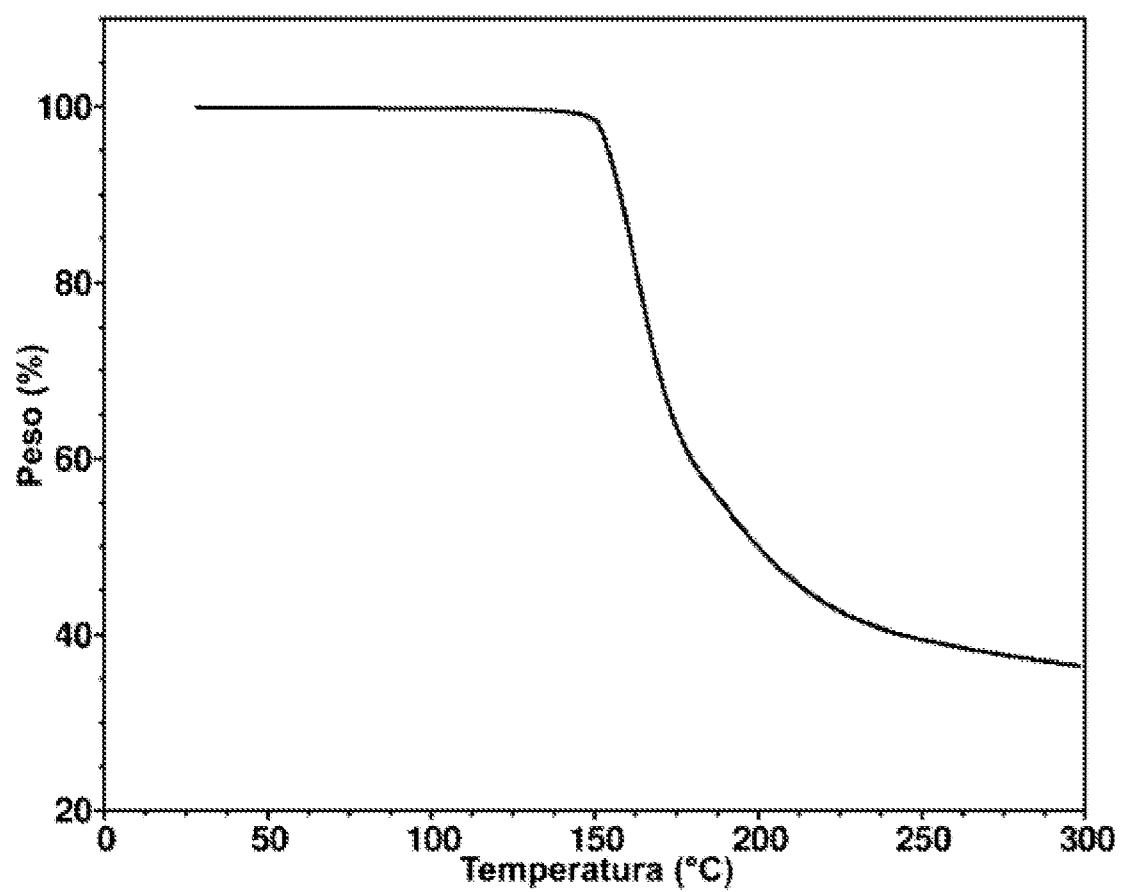


FIG. 20

**FIG. 21**

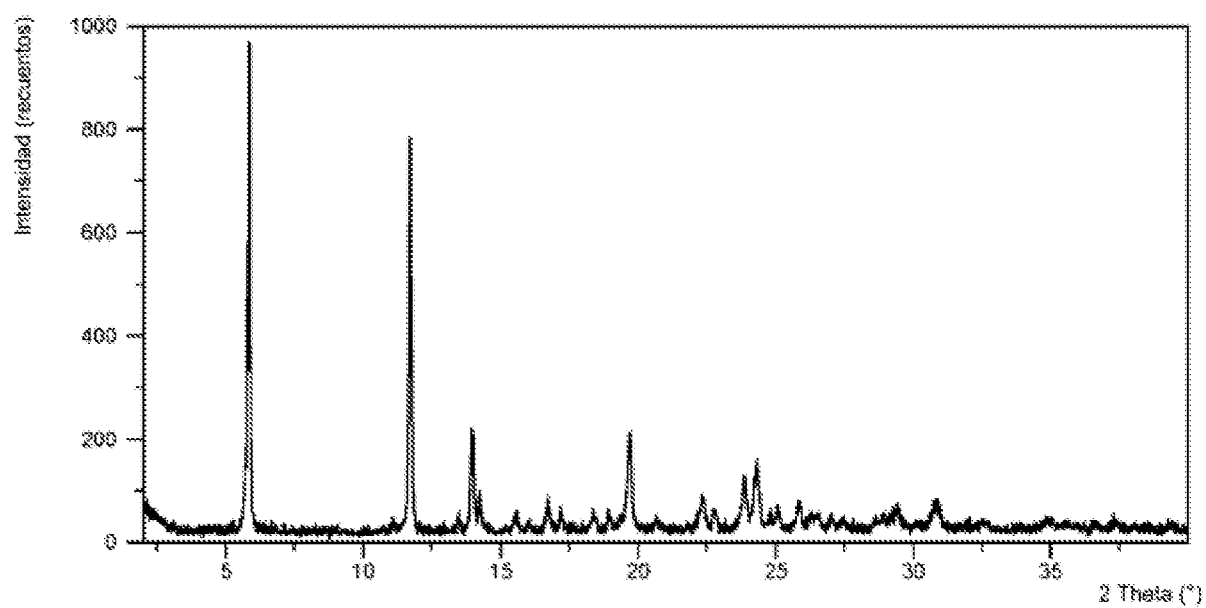
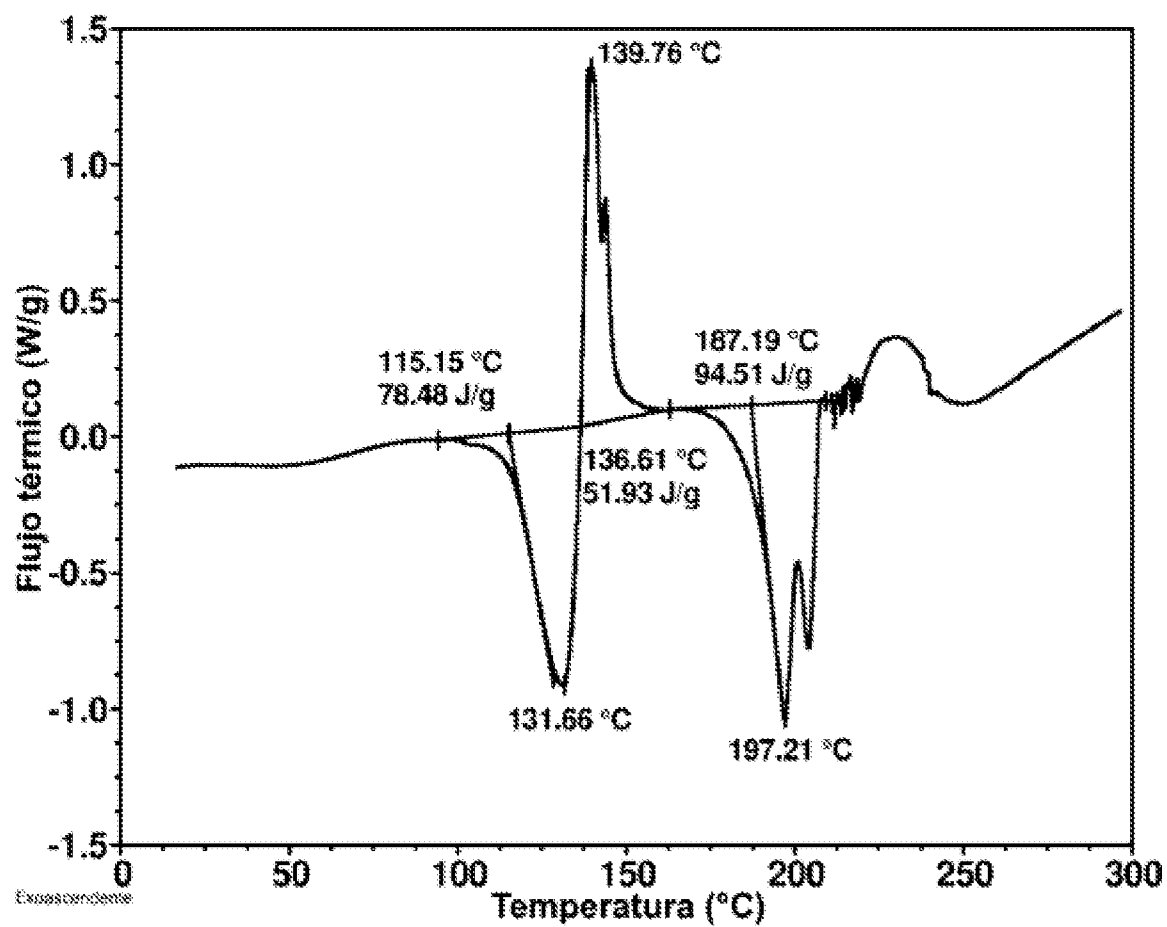
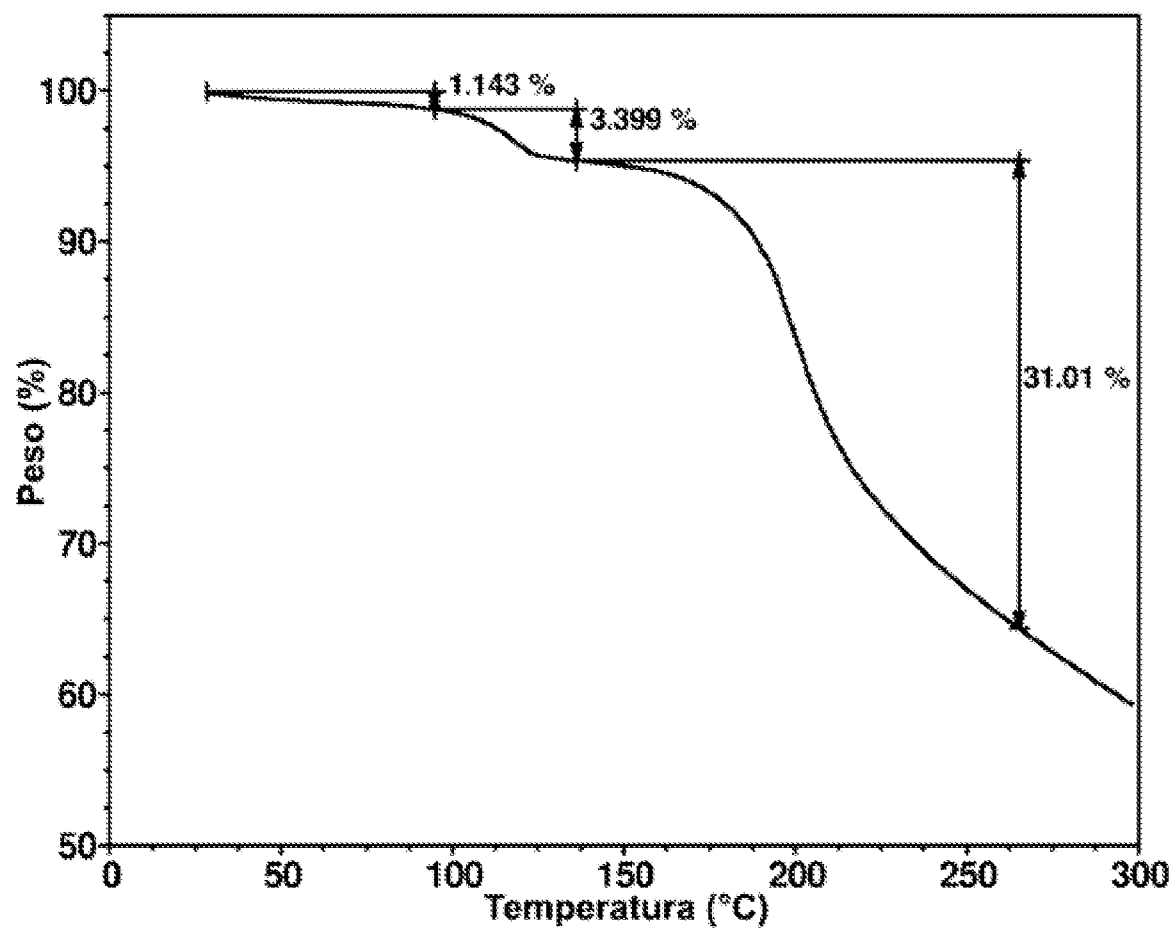


FIG. 22

**FIG. 23**

**FIG. 24**

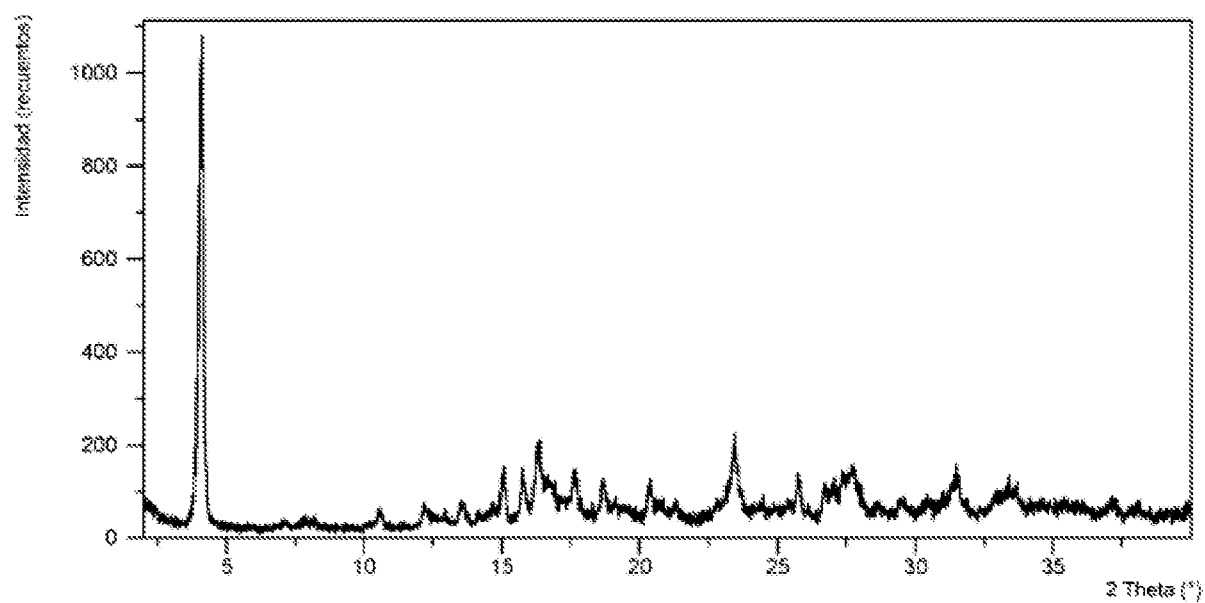


FIG. 25

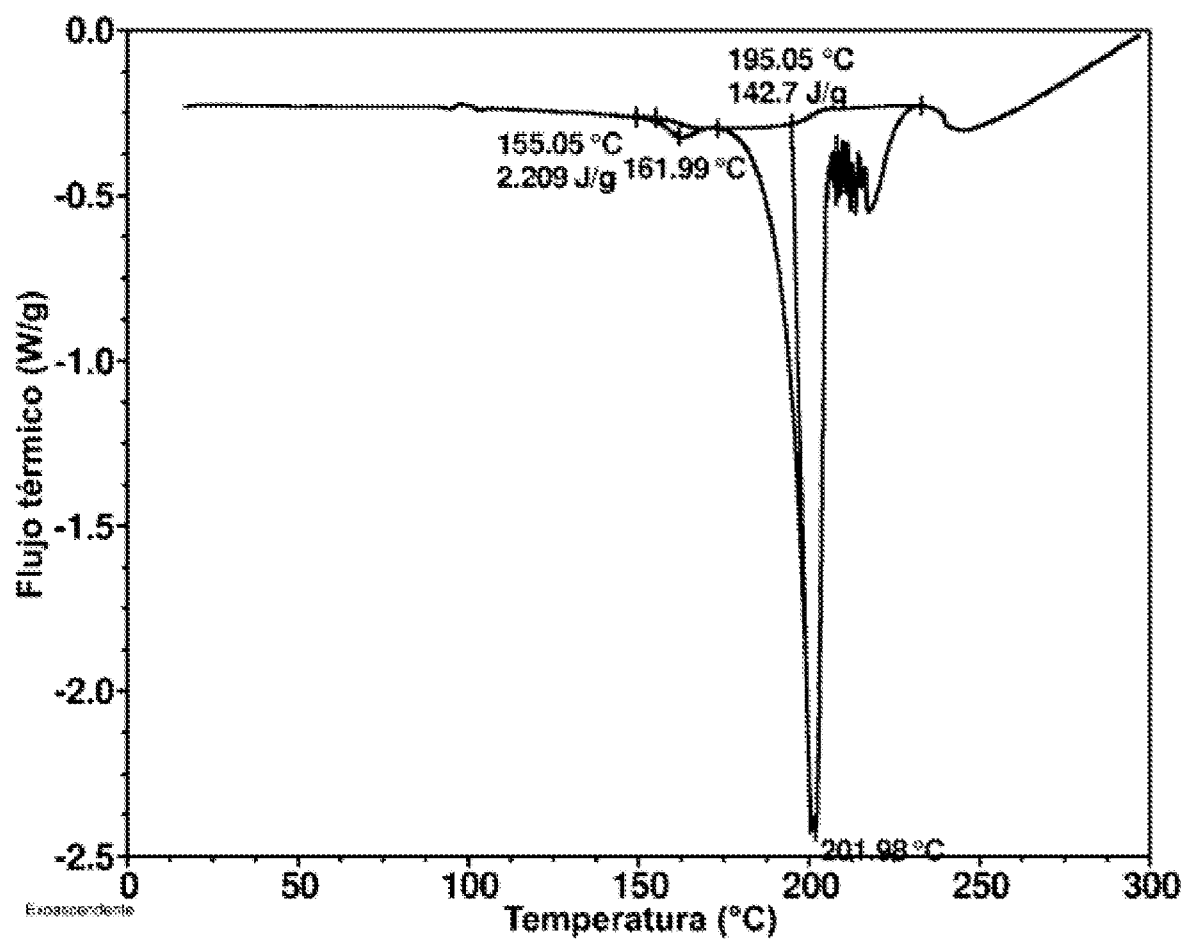
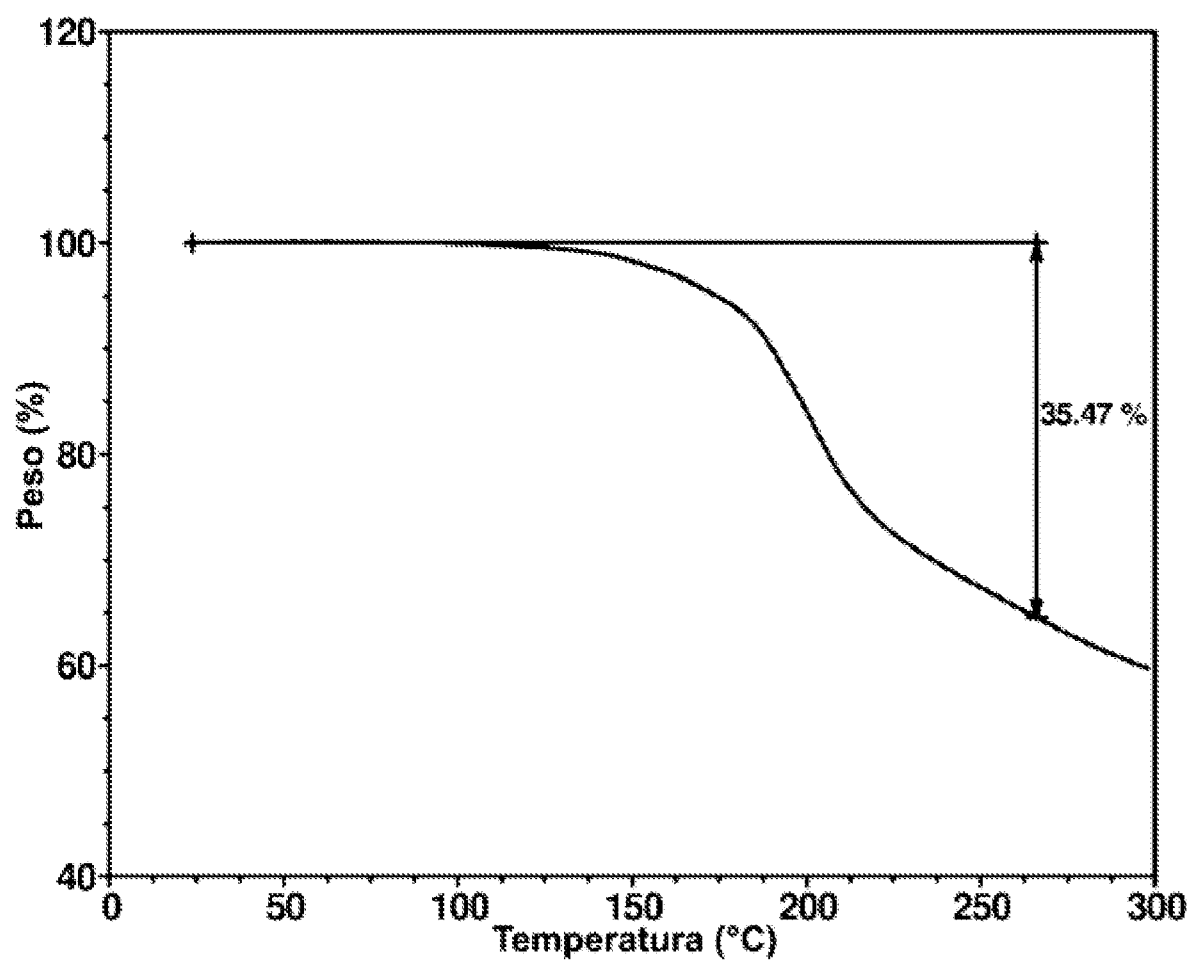


FIG. 26

**FIG. 27**

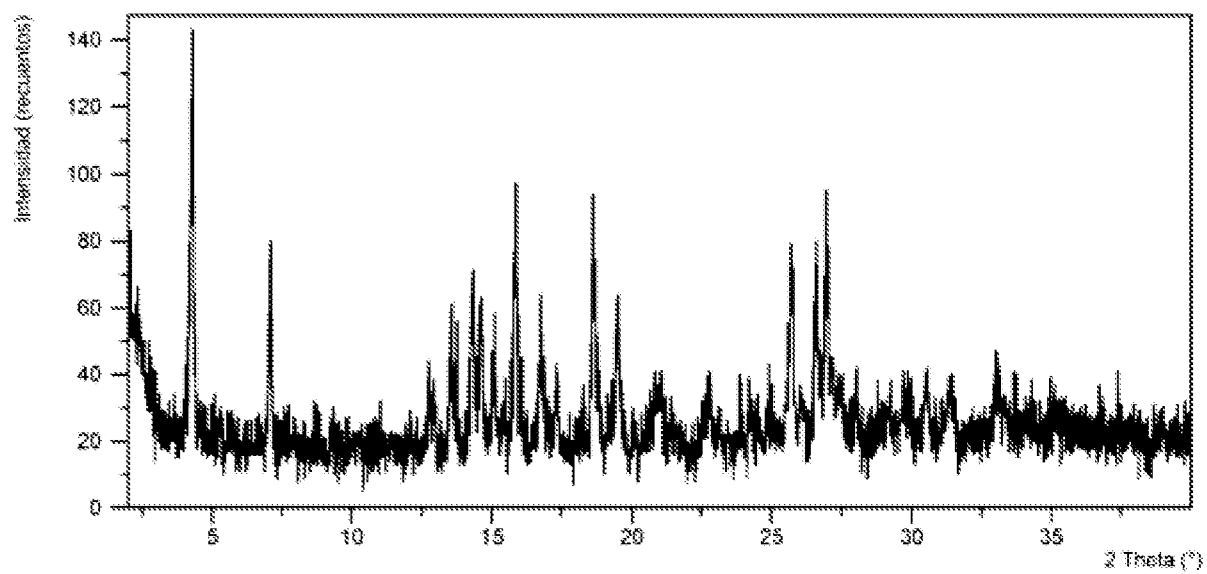


FIG. 28

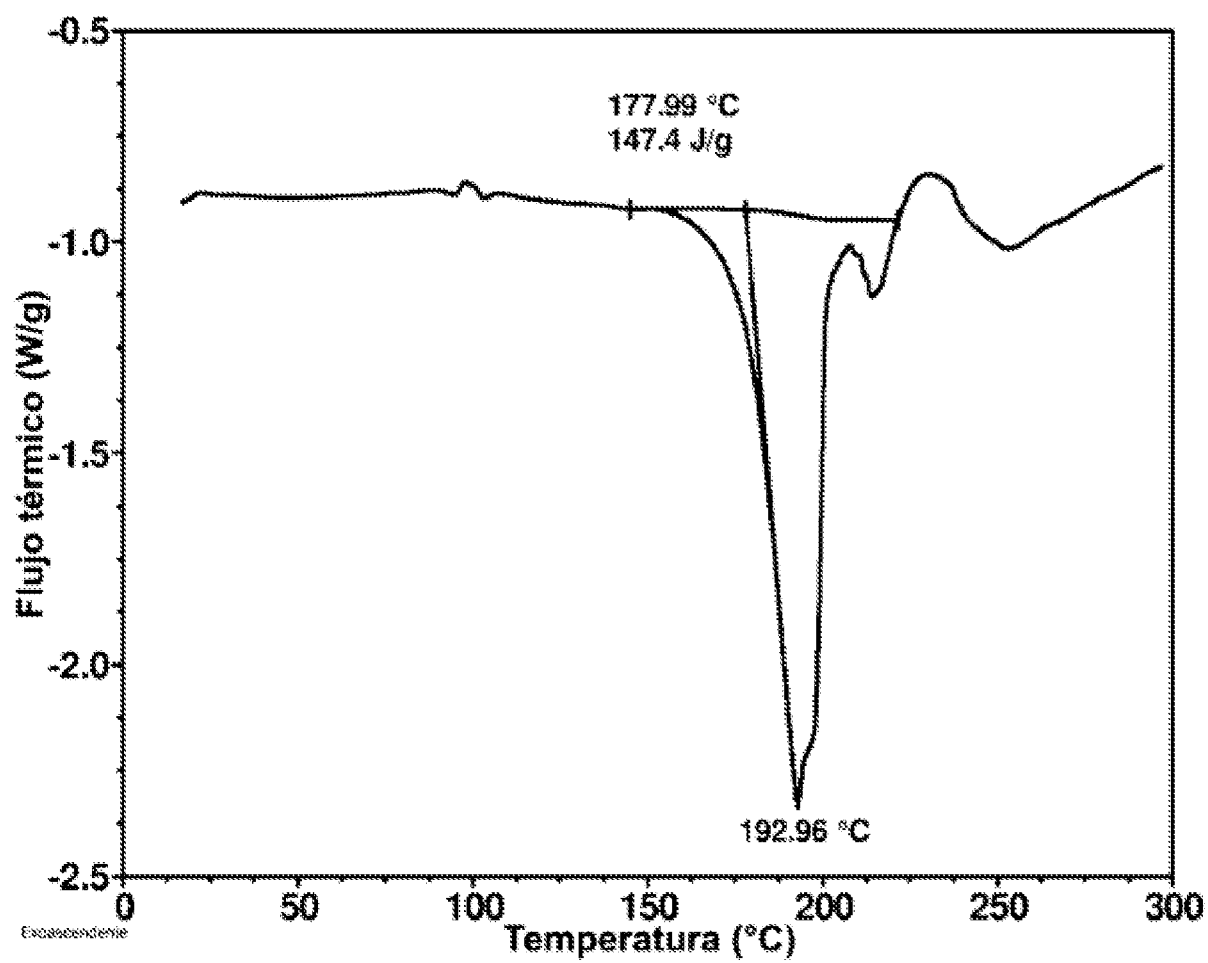
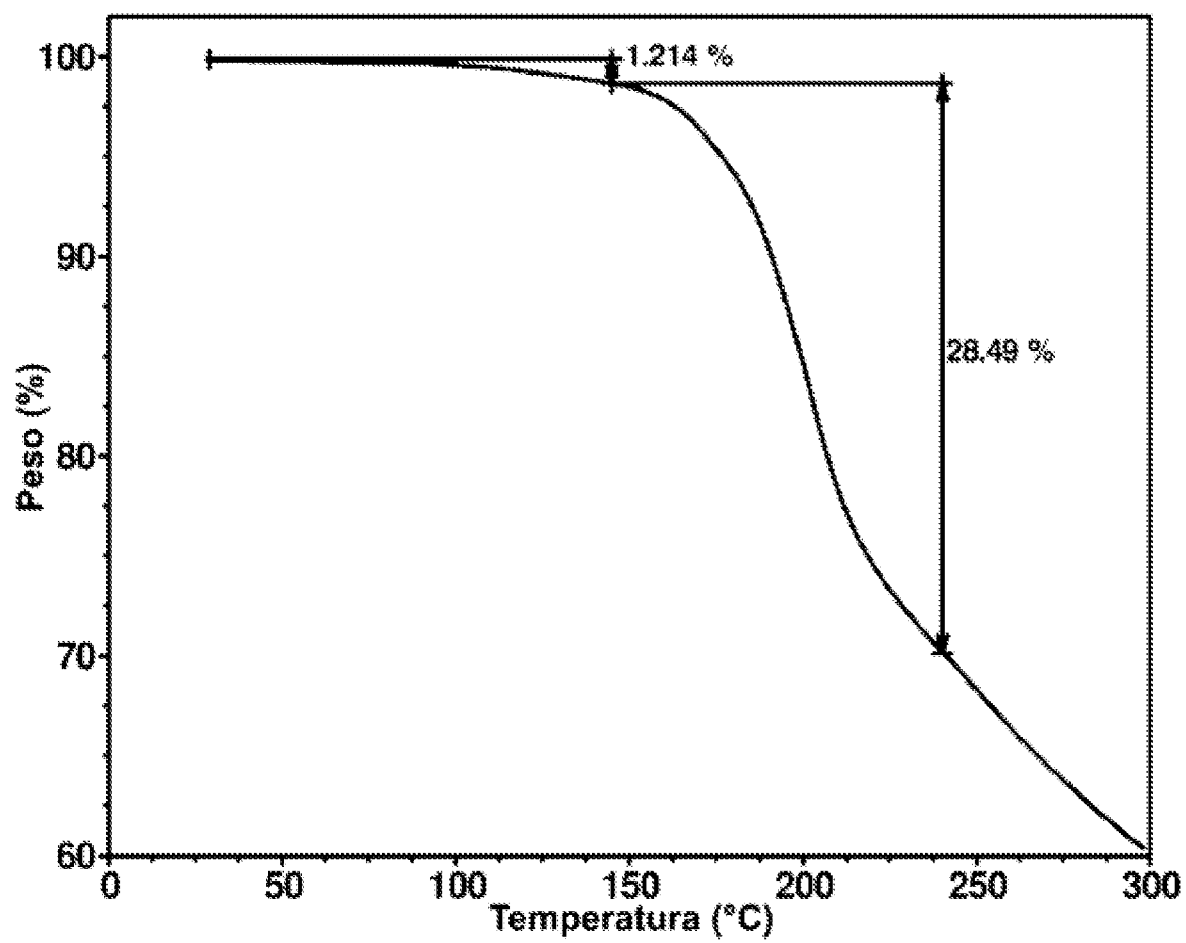


FIG. 29

**FIG. 30**

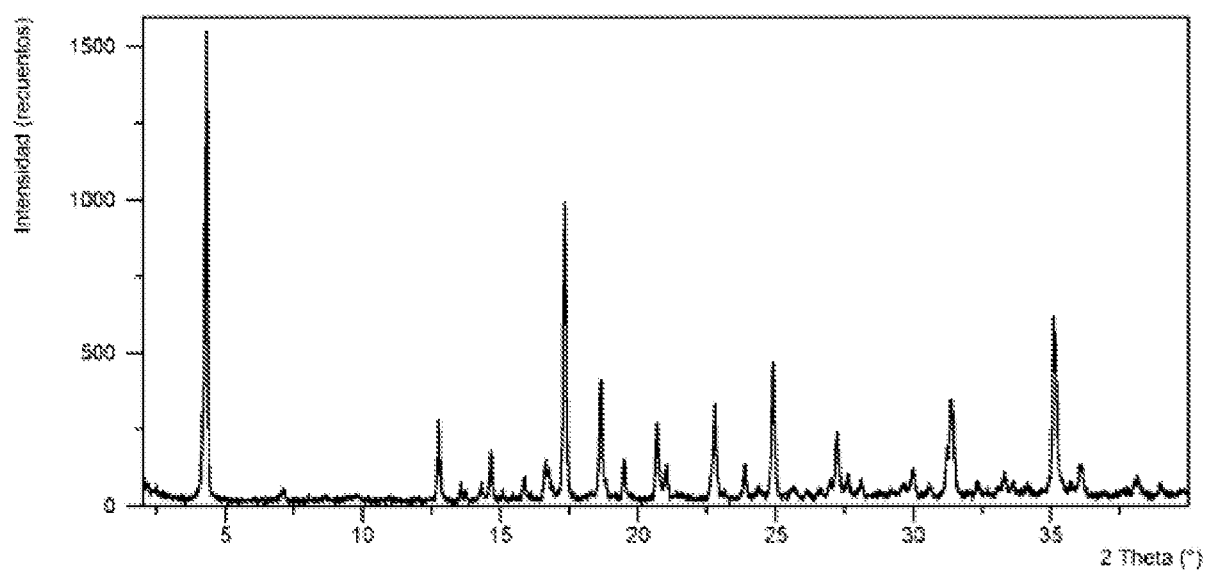
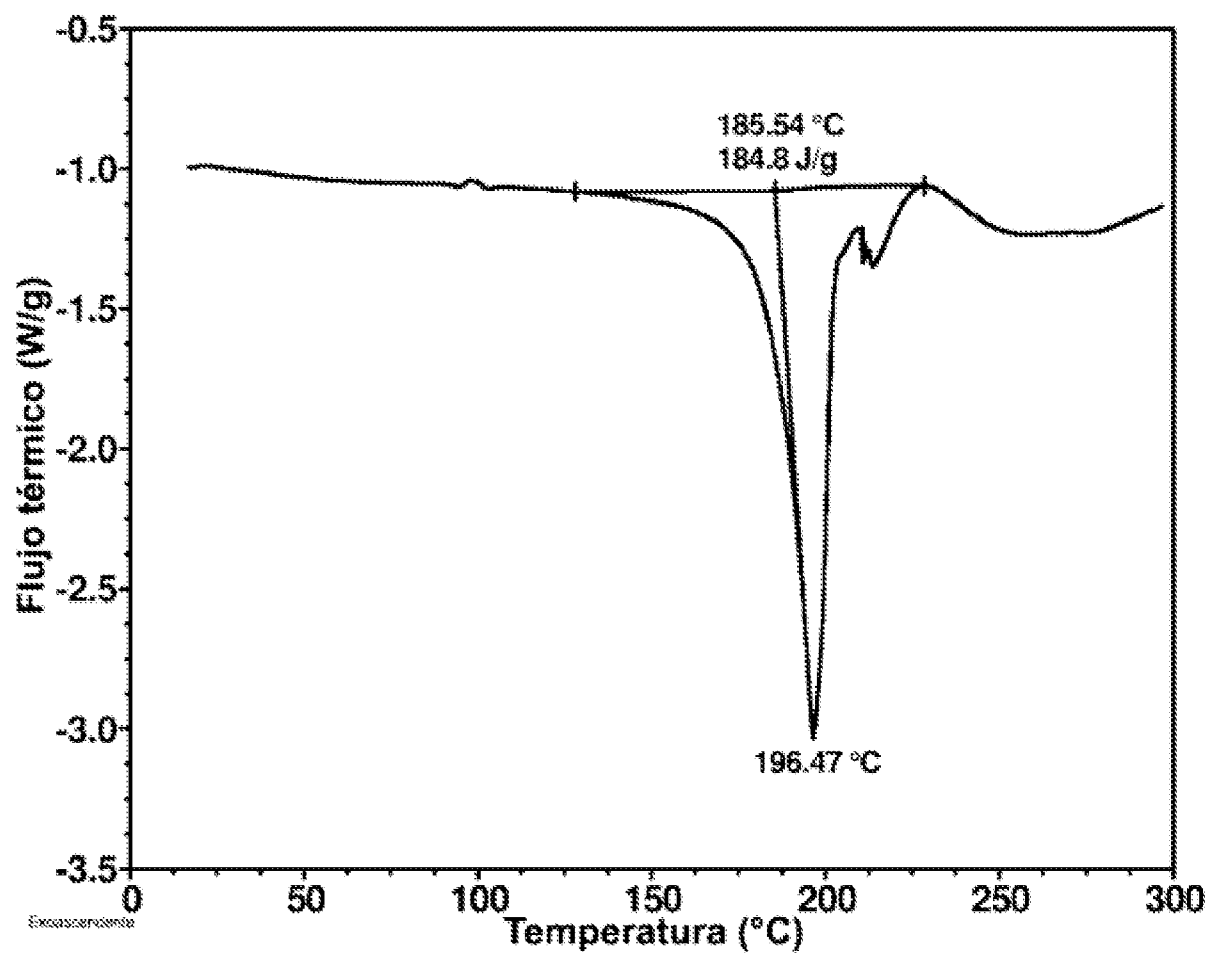
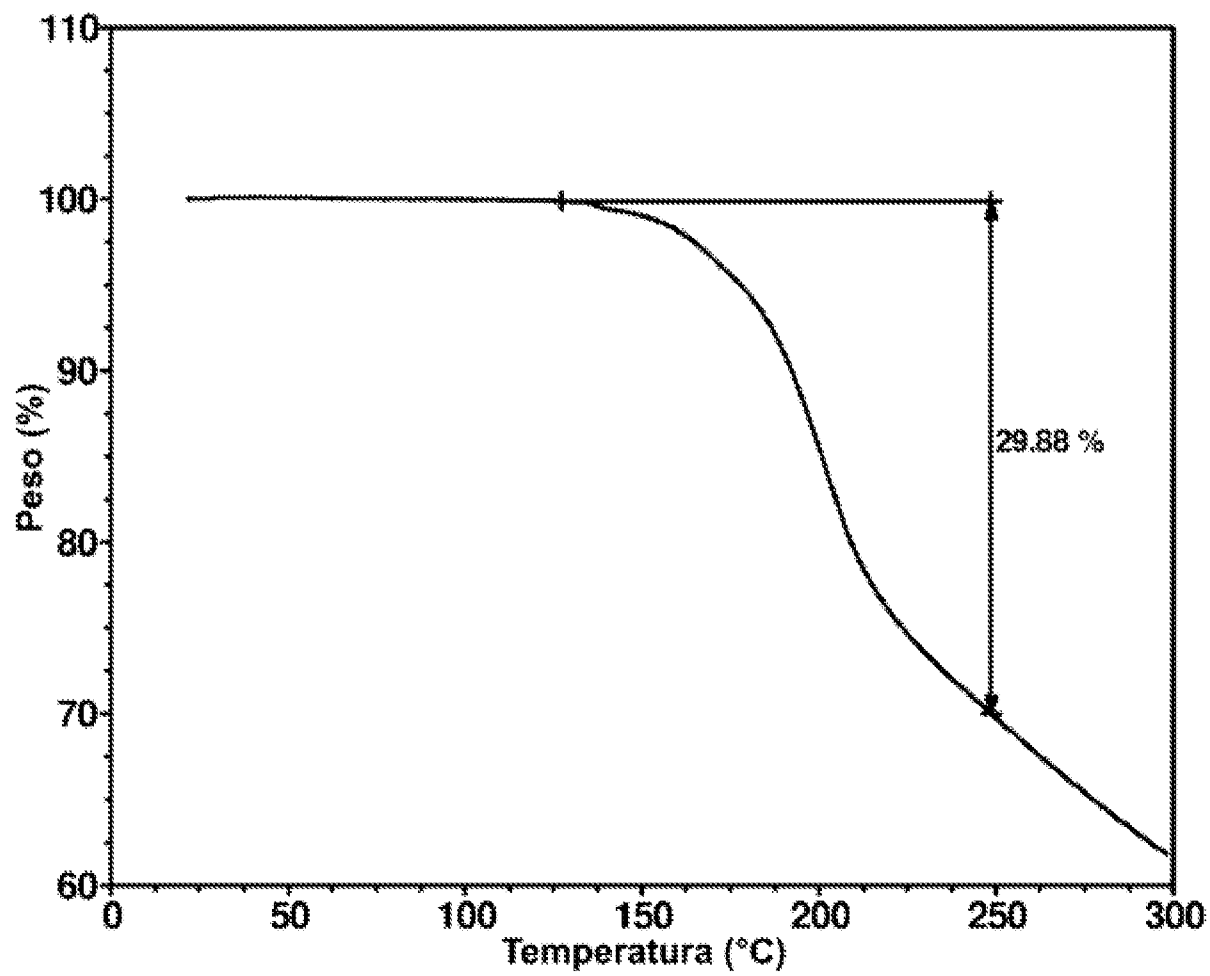


FIG. 31

**FIG. 32**

5

**FIG. 33**