N4-HIDROXICITIDINA Y DERIVADOS Y USOS ANTIVIRALES RELACIONADOS CON LOS MISMOS

RECONOCIMIENTO DE APOYO GUBERNAMENTAL

Esta invención se llevó a cabo con el apoyo del gobierno bajo las concesiones Núms. HDTRA1-13-C-0072 y HDTRA1-15-C-0075 otorgadas por el Departamento de Defensa y las concesiones Núms. HHSN272201500008C y 75N93019C00058 otorgada por los Institutos Nacionales de Salud. El gobierno tiene ciertos derechos en la invención.

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la solicitud de patente provisional de los Estados Unidos Núm. 62/971,559 presentada el 7 de febrero de 2020, 62/988,133 presentada el 11 de marzo de 2020, 62/994,604 presentada el 25 de marzo de 2020 y 63/006,625 presentada el 7 de abril de 2020, cada una de las cuales se incorporan al presente documento en su totalidad por referencia.

CAMPO

Esta revelación se refiere a nucleósidos de N4-hidroxicitidina y derivados, así como también a composiciones y métodos relacionados con los mismos. En ciertas formas de realización, la revelación se refiere al tratamiento o la profilaxis de infecciones virales, en particular, 2019-nCoV.

ANTECEDENTES

Los coronavirus son virus de ARN de sentido positivo envueltos que causan un gran porcentaje de enfermedades respiratorias en humanos. Los dos coronavirus anteriores

que surgieron y causaron enfermedades humanas fueron el SARS y el MERS. Hubo más de 8,000 casos humanos de SARS con 774 muertes. Desde 2012, ha habido más de 2500 casos de MERS con 919 muertes. En 2019, se descubrió un nuevo coronavirus, 2019-nCoV y ahora conocido como SARS-CoV-2, en humanos en Wuhan, China. Los informes de principios de febrero de 2020 indican que más de 28 000 personas se han infectado con el nuevo coronavirus, con más de 560 muertes documentadas. Además, se ha documentado la transmisión de persona a persona de 2019-nCov. El análisis de una sola secuencia completa del genoma reveló que 2019-nCov pertenece al betacoronavirus pero difiere del SARS y el MERS. El 2019-nCoV es un patógeno humano altamente patógeno del que se sabe relativamente poco. SARS-CoV-2/2019-nCoV, causa la enfermedad conocida como COVID-19. COVID-19 puede incluir enfermedades respiratorias graves en humanos y parece causar también enfermedades neurológicas que incluyen mareos, alteración de la conciencia, enfermedad cerebrovascular aguda, epilepsia, hiposmia, hipopsia y neuralgia (medRxiv, 2020, 1-26). La entrada del SARS-CoV-2 en el SNC puede promoverse a través de la interacción viral con los receptores ACE2 después de la diseminación del virus en la circulación sistémica o a través de la placa cribosa. Se necesitan estudios adicionales para caracterizar mejor el virus e identificar formas de prevenir y tratar la enfermedad.

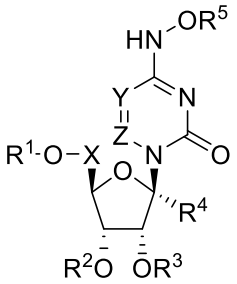
Stuyver *et al.*, informaron que se descubrió que la β-D-N(4)-hidroxicitidina (NHC) tenía actividades antipestivirus y antihepacivirus. *Antimicrob Agents Chemother*, 2003, 47 (1):244 a 254. Constantini *et al.* informaron evaluaciones sobre la eficacia de 2'-C-MeC, 2'-F-2'-C-MeC y NHC en el virus Norwalk. Véase también Purohit *et al.*, *J. Med. Chem.*, 2012, 55 (22):9988 a 9997; Ivanov *et*

al., *Collection of Czechoslovak Chem. Commun.*, 2006, 71 (7):1099 a 1106; y Fox *et al.*, *JACS*, 1959, 81:178 a 187.

Lo que se necesitan son nuevos compuestos y tratamientos para las infecciones virales. Los compuestos y métodos revelados en la presente memoria abordan estas necesidades.

SÍNTESIS

Esta revelación se refiere a cierta N4-hidroxicitidina y derivados, combinaciones, composiciones farmacéuticas y métodos relacionados con los mismos. En ciertas formas de realización, la revelación se refiere a un compuesto que tiene la Fórmula I,



Fórmula I

o una sal, derivado o profármaco aceptable para uso farmacéutico del mismo, de acuerdo con lo definido en la presente memoria.

En ciertas formas de realización, la revelación contempla derivados de compuestos revelados en la presente memoria, tales como los que contienen uno o más sustituyentes iguales o diferentes.

En ciertas formas de realización, la revelación contempla composiciones farmacéuticas que comprenden un excipiente aceptable para uso farmacéutico y un compuesto revelado en la presente memoria. En ciertas formas de realización, la composición farmacéutica está en forma de un comprimido, una cápsula, una píldora o un tampón acuoso, tal como un tampón salino o de fosfato.

En ciertas formas de realización, las composiciones farmacéuticas reveladas pueden comprender un compuesto revelado en la presente memoria y un propelente. En ciertas formas de realización, el propelente es un propelente en aerosol tal como aire comprimido, etanol, nitrógeno, dióxido de carbono, óxido nitroso, hidrofluoroalcanos (HFA), 1,1,1,2,-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano o combinaciones de los mismos.

En ciertas formas de realización, la revelación contempla un recipiente presurizado o no presurizado que comprende un compuesto o composición farmacéutica de acuerdo con lo descripto en la presente memoria. En ciertas formas de realización, el recipiente es un pulverizador de bomba manual, inhalador, inhalador dosificado por medidor, inhalador de polvo seco, nebulizador, nebulizador de malla vibratoria, nebulizador de chorro o nebulizador de ondas ultrasónicas.

En ciertas formas de realización, la revelación se refiere a métodos para el aumento de la biodisponibilidad para el tratamiento o la prevención de una infección viral que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto o composición farmacéutica revelada en la presente memoria a un sujeto que lo necesita.

En ciertas formas de realización, la infección viral es un coronavirus humano, una infenccción SARS, MERS, o 2019-nCov.

En ciertas formas de realización, el compuesto o la composición farmacéutica se administra por vía oral, intravenosa o a través de los pulmones, es decir, la administración pulmonar.

En ciertas formas de realización, la revelación se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con lo descripto en la presente memoria en la producción de un medicamento

para el tratamiento o la prevención de una infección viral, tal como una infección viral 2019-nCoV.

En ciertas formas de realización, la revelación se refiere a un método para la fabricación de compuestos revelados en la presente memoria por medio de la mezcla de materiales de partida y reactivos revelados en la presente memoria en condiciones tales que se formen los compuestos. Los compuestos hechos por los métodos divulgados se pueden usar para tratar o prevenir COVID-19 causado por 2019-nCoV/SARS-CoV 2 como se divulga en la presente.

Se expondrán ventajas adicionales en parte en la descripción que sigue, y en parte serán evidentes a partir de la descripción, o se pueden aprender por medio de la práctica de los aspectos que se describen a continuación. Las ventajas descriptas a continuación se llevarán a cabo y alcanzarán por medio de los elementos y combinaciones señalados en particular en las reivindicaciones adjuntas. Se debe entender que tanto la descripción general anterior como la siguiente descripción detallada son solo ejemplares y explicativas y no son restrictivas.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Las figuras adjuntas, que se incorporan y constituyen una parte de esta memoria descriptiva, ilustran varios aspectos que se describen a continuación.

La Figura 1 es un esquema que ilustra la preparación de β-DN-hidroxicitidina. Los pasos de la síntesis son a.) cloruro de terc-butildimetilsililo, 4-dimetilaminopiridina, diisopropiletilamina, diclorometano, b.) (2,4,6-iPr)$PhSO_2Cl$, diisopropiletilamina, 4-dimetilaminopiridina, diclorometano; c.) NH_2OH-HCl, diisopropiletilamina, diclorometano; d.) fuentes de F; y e.) NH_2OH acuoso, AcOH, 50 °C.

La Figura 2 ilustra ciertos compuestos de ejemplo.

La Figura 3 ilustra ciertos compuestos de ejemplo.

La Figura 4 muestra las concentraciones plasmáticas medias y los parámetros farmacocinéticos de ratones tratados con un compuesto de ejemplo.

La Figura 5 muestra la acumulación de nucleósidos en órganos de ratones en ratones tratados con un compuesto de ejemplo.

La Figura 6 muestra la acumulación de trifosfato en órganos de ratones en ratones tratados con un compuesto de ejemplo.

La Figura 7 muestra las concentraciones de tejido de nucleósido de N4-hidroxicitidina de un macaco cynomolgus Administrado con EIDD-1931 por vía oral (100 mg/kg).

La Figura 8 muestra las concentraciones de tejido de nucleósido de N4-hidroxicitidina de un macaco cynomolgus administrado con EIDD-1931 por vía intravenosa (10 mg/kg).

La Figura 9 muestra la estructura de compuestos administrados por vía oral a macacos cynomolgus.

La Figura 10 muestra las concentraciones plasmáticas medias de nucleósido de N4-hidroxicitidina en macacos cynomolgus administrados por vía oral con un derivado de éster.

La Figura 11 muestra la concentración máxima media de nucleósido de N4-hidroxicitidina en plasma de macacos cynomolgus administrados por vía oral con un derivado de éster.

La Figura 12 muestra el efecto del tratamiento profiláctico EIDD-2801 sobre títulos virales de pulmón de ratones infectados con SARS.

La Figura 13 muestra el efecto del tiempo de tratamiento EIDD-2801 sobre las puntuaciones de hemorragia pulmonar de ratones infectados con SARS.

La Figura 14 muestra el efecto del tiempo de tratamiento con EIDD-2801 sobre los títulos virales de pulmón de ratones infectados con SARS.

La Figura 15 muestra el efecto del tratamiento con EIDD-2801 sobre las puntuaciones de hemorragia pulmonar de ratones infectados con MERS.

La figura 16 muestra las concentraciones plasmáticas medias aritméticas de EIDD-1931 (50-1600 mg de EIDD-2801 en dosis únicas ascendentes).

La figura 17 muestra las concentraciones plasmáticas medias aritméticas de EIDD-1931 (50-800 mg de EIDD-2801 dos veces al día en múltiples dosis ascendentes) el día 1 (arriba) y el día 6 (abajo).

La figura 18 muestra la concentración plasmática media aritmética de EIDD-1931 (efecto de los alimentos).

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Antes de que la presente revelación se describa con mayor detalle, se debe entender que esta revelación no se limita a las formas de realización particulares descriptas, y como tal, por supuesto, puede variar. También se debe entender que la terminología usada en la presente memoria tiene el propósito de describir formas de realización particulares solamente, y no pretende ser limitante, ya que el alcance de la presente revelación estará limitado solo por las reivindicaciones adjuntas.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente memoria tienen el mismo significado que comúnmente entienden aquéllos con experiencia en la técnica a la que pertenece esta revelación. Si bien cualquier método y material similar o equivalente a los descriptos en la presente memoria también se puede usar en la práctica o prueba de la presente

revelación, ahora se describen los métodos y materiales preferidos.

Todas las publicaciones y patentes citadas en esta memoria descriptiva se incorporan en la presente memoria como referencia como si cada publicación o patente individual se indicara de manera específica e individual para incorporarse como referencia y se incorporan en la presente memoria como referencia para revelar y describir los métodos y/o materiales en relación con los cuales Se citan las publicaciones. La cita de cualquier publicación es para su revelación antes de la fecha de presentación y no se debe interpretar como una admisión de que la presente revelación no tiene derecho a anteceder dicha publicación en virtud de la revelación previa. Además, las fechas de publicación proporcionadas podrían ser diferentes de las fechas de publicación reales que pueden necesitar ser confirmadas de manera independiente.

De acuerdo con lo evidente para aquéllos con experiencia en la técnica tras la lectura de esta revelación, cada una de las formas de realización individuales descriptas e ilustradas en la presente memoria tiene componentes y características discretas, que se pueden separar con facilidad o combinarse con las características de cualquiera de las otras formas de realización sin apartarse del alcance o espíritu de la presente revelación. Cualquier método recitado se puede llevar a cabo en el orden de los eventos recitados o en cualquier otro orden que sea lógicamente posible.

Las formas de realización de la presente revelación emplearán, a menos que se indique lo contrario, técnicas de medicina, química orgánica, bioquímica, biología molecular, farmacología y similares, que están dentro de la habilidad de la técnica. Dichas técnicas se explican completamente en la literatura.

En ciertas formas de realización, un agente farmacéutico, que puede estar en forma de una sal o profármaco, se administra en métodos revelados en la presente memoria que se especifican por un peso. Esto se refiere al peso del compuesto mencionado. Si está en forma de sal o profármaco, entonces el peso es el equivalente molar de la sal o profármaco correspondiente.

Se debe señalar que, de acuerdo con lo usado en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una", "el" y "la" incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

El término "sujeto" se refiere a cualquier animal, con preferencia un paciente humano, ganado o mascota doméstica.

De acuerdo con lo usado en la presente memoria, los términos "prevenir" y "prevención" incluyen la prevención de la recurrencia, la propagación o la aparición. No se pretende que la presente revelación se limite a la prevención completa. En algunas formas de realización, se retrasa el inicio o se reduce la gravedad de la enfermedad.

De acuerdo con lo usado en la presente memoria, los términos "tratar" y "tratamiento" no se limitan al caso en el que el sujeto (por ej., el paciente) se cura y se erradica la enfermedad. Más bien, las formas de realización de la presente revelación también contemplan un tratamiento que simplemente reduce los síntomas y/o retrasa la progresión de la enfermedad.

De acuerdo con lo usado en la presente memoria, el término "combinación con" cuando se usa para describir la administración con un tratamiento adicional significa que el agente se puede administrar antes, junto con o después del tratamiento adicional, o una combinación de los mismos.

De acuerdo con lo usado en la presente memoria, el término "alquilo" significa restos hidrocarbonados

saturados de cadena lineal o ramificada tales como los que contienen de 1 a 10 átomos de carbono. Un "alquilo superior" se refiere a un hidrocarburo saturado que tiene 11 o más átomos de carbono. Un "C_6-C_{16}" se refiere a un alquilo que contiene de 6 a 16 átomos de carbono. Asimismo, un "C_6-C_{22}" se refiere a un alquilo que contiene de 6 a 22 átomos de carbono. Los alquilos saturados de cadena lineal representativos incluyen metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-septilo, n-octilo, n-nonilo y similares; mientras que los alquilos ramificados saturados incluyen isopropilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, isopentilo y similares.

De acuerdo con lo usado en la presente memoria, el término "alquenilo" se refiere a restos hidrocarbonados insaturados, lineales o ramificados que contienen un enlace doble. A menos que se especifique lo contrario, están destinados los grupos alquenilo C_2-C_{24} (por ej., C_2-C_{22}, C_2-C_{20}, C_2-C_{18}, C_2-C_{16}, C_2-C_{14}, C_2-C_{12}, C_2-C_{10}, C_2-C_8, C_2-C_6, o C_2-C_4). Los grupos alquenilo pueden contener más de un enlace insaturado. Los ejemplos incluyen etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-metiletenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-metil-1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-metil-2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-metil-1-butenilo, 2-metil-1-butenilo, 3-metil-1-butenilo, 1-metil-2-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-metil-3-butenilo, 2-metil-3-butenilo, 3-metil-3-butenilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, 1,2-dimetil-1-propenilo, 1,2-dimetil-2-propenilo, 1-etil-1-propenilo, 1-etil-2-propenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 1-metil-1-pentenilo, 2-metil-1-pentenilo, 3-metil-1-pentenilo, 4-metil-1-pentenilo, 1-metil-2-pentenilo, 2-metil-2-pentenilo, 3-metil-2-pentenilo, 4-metil-2-pentenilo, 1-metil-3-pentenilo, 2-metil-3-pentenilo, 3-

metil-3-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-metil-4-pentenilo, 2-metil-4-pentenilo, 3-metil-4-pentenilo, 4-metil-4-pentenilo, 1,1-dimetil-2-butenilo, 1,1-dimetil-3-butenilo, 1,2-dimetil-1-butenilo, 1,2-dimetil-2-butenilo, 1,2-dimetil-3-butenilo, 1,3-dimetil-1-butenilo, 1,3-dimetil-2-butenilo, 1,3-dimetil-3-butenilo, 2,2-dimetil-3-butenilo, 2,3-dimetil-1-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, 2,3-dimetil-3-butenilo, 3,3-dimetil-1-butenilo, 3,3-dimetil-2-butenilo, 1-etil-1-butenilo, 1-etil-2-butenilo, 1-etil-3-butenilo, 2-etil-1-butenilo, 2-etil-2-butenilo, 2-etil-3-butenilo, 1,1,2-trimetil-2-propenilo, 1-etil-1-metil-2-propenilo, 1-etil-2-metil-1-propenilo y 1-etil-2-metil-2-propenilo. El término "vinilo" se refiere a un grupo que tiene la estructura $-CH=CH_2$; 1-propenilo se refiere a un grupo con la estructura$-CH=CH-CH_3$; y 2-propenilo se refiere a un grupo con la estructura $-CH_2-CH=CH_2$. Las estructuras asimétricas tales como $(Z^1Z^2)C=C(Z^3Z^4)$ están destinadas a incluir los isómeros *E* y *Z*. Esto se puede suponer en las fórmulas estructurales de la presente memoria en las que está presente un alqueno asimétrico, o se puede indicar de manera explícita por el símbolo de enlace C=C.

De acuerdo con lo usado en la presente memoria, el término "alquinilo" representa restos hidrocarbonados ramificados o lineales que contienen un enlace triple. A menos que se especifique lo contrario, están destinados los grupos alquinilo C_2-C_{24} (por ej., C_2-C_{24}, C_2-C_{20}, C_2-C_{18}, C_2-C_{16}, C_2-C_{14}, C_2-C_{12}, C_2-C_{10}, C_2-C_8, C_2-C_6, o C_2-C_4). Los grupos alquinilo pueden contener más de un enlace insaturado. Los ejemplos incluyen alquinilo C_2-C_6, tales como etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo (o propargilo), 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-metil-2-propinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 3-metil-1-butinilo, 1-metil-2-butinilo, 1-metil-3-butinilo, 2-metil-3-butinilo,

1,1-dimetil-2-propinilo, 1-etil-2-propinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo, 3-metil-1-pentinilo, 4-metil-1-pentinilo, 1-metil-2-pentinilo, 4-metil-2-pentinilo, 1-metil-3-pentinilo, 2-metil-3-pentinilo, 1-metil-4-pentinilo, 2-metil-4-pentinilo, 3-metil-4-pentinilo, 1,1-dimetil-2-butinilo, 1,1-dimetil-3-butinilo, 1,2-dimetil-3-butinilo, 2,2-dimetil-3-butinilo, 3,3-dimetil-1-butinilo, 1-etil-2-butinilo, 1-etil-3-butinilo, 2-etil-3-butinilo y 1-etil-1-metil-2-propinilo.

Los alquilos mono o policíclicos no aromáticos se denominan en la presente memoria grupos "carbociclos" o "carbociclilo". Los carbociclos saturados representativos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares; mientras que los carbociclos insaturados incluyen ciclopentenilo y ciclohexenilo, y similares.

Los grupos "heterocarbociclos" o heterocarbociclilo son carbociclos que contienen de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de manera independiente de nitrógeno, oxígeno y azufre que pueden ser saturados o insaturados (pero no aromáticos), monocíclicos o policíclicos, y en los que los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden ser de manera opcional oxidados y el heteroátomo de nitrógeno puede estar de manera opcional cuaternizado. Los heterocarbociclos incluyen morfolinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, hidantoinilo, valerolactamilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidroprimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo, y similares.

El término "arilo" se refiere a grupos que contienen anillos mono-, bi- o tricíclicos aromáticos homocíclicos (es decir, hidrocarbonados) aromáticos que con preferencia

tienen de 6 a 12 miembros tales como fenilo, naftilo y bifenilo. El fenilo es un grupo arilo preferido. El término "arilo sustituido" se refiere a grupos arilo sustituidos con uno o más grupos, con preferencia seleccionados de alquilo, alquilo sustituido, alquenilo (sustituido de manera opcional), arilo (sustituido de manera opcional), heterociclo (sustituido de manera opcional), halo, hidroxi, alcoxi (sustituido de manera opcional), ariloxi (sustituido de manera opcional), alcanoilo (sustituido de manera opcional), aroilo, (sustituido de manera opcional), alquiléster (sustituido de manera opcional), ariléster (sustituido de manera opcional), ciano, nitro, amino, amino sustituido, amido, lactama, urea, uretano, sulfonilo y similares, donde de manera opcional uno o más pares de sustituyentes junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 3 a 7 miembros.

De acuerdo con lo usado en la presente memoria, el término "heteroarilo" o "heteroaromático" se refiere a un heterocarbociclo aromático que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y que contiene por lo menos 1 átomo de carbono, que incluye sistemas de anillos mono y policíclicos. Los sistemas de anillos policíclicos pueden, pero no se requiere, contener uno o más anillos no aromáticos, con la condición de que uno de los anillos sea aromático. Los heteroarilos representativos son furilo, benzofuranilo, tiofenilo, benzotiofenilo, pirrolilo, indolilo, isoindolilo, azaindolilo, piridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, oxazolilo, isooxazolilo, benzoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, benzimidazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, cinolinilo, ftalazinilo y quinazolinilo. Se contempla que el uso del término "heteroarilo" incluye

derivados N-alquilados tales como un sustituyente de 1-metilimidazol-5-ilo.

De acuerdo con lo usado en la presente memoria, el término "heterociclo" o "heterociclilo" se refiere a sistemas de anillos mono y policíclicos que tienen 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y que contienen por lo menos 1 átomo de carbono. Los sistemas de anillos mono y policíclicos pueden ser aromáticos, no aromáticos o mezclas de anillos aromáticos y no aromáticos. El heterociclo incluye heterocarbociclos, heteroarilos y similares.

El término "alquiltio" se refiere a un grupo alquilo de acuerdo con lo definido con anterioridad con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de azufre. Un ejemplo de un alquiltio es metiltio (es decir, $-S-CH_3$).

El término "alcoxi" se refiere a un grupo alquilo de acuerdo con lo definido con anterioridad con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de oxígeno. Los ejemplos de alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, s-butoxi, t-butoxi, n-pentoxi y s-pentoxi. Los grupos alcoxi preferidos son metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, s-butoxi, t-butoxi.

El término "alquilamino" se refiere a un grupo alquilo de acuerdo con lo definido con anterioridad con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente amino. Un ejemplo de un alquilamino es metilamino, (es decir, $-NH-CH_3$).

El término "alcanoilo" se refiere a un alquilo de acuerdo con lo definido con anterioridad con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de carbonilo (es decir, -(C=O)alquilo).

El término “alquilsulfonilo” se refiere a un alquilo de acuerdo con lo definido con anterioridad con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de sulfonilo (es decir, $-S(=O)_2$alquilo) tal como mesilo y similares, y el término “arilsulfonilo” se refiere a un arilo unido a través de un puente de sulfonilo (es decir, $-S(=O)_2$arilo).

El término “alquilsulfamoilo” se refiere a un alquilo de acuerdo con lo definido con anterioridad con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de sulfamoilo (es decir, $-NHS(=O)_2$alquilo), y el término “arilsulfamoilo” se refiere a un alquilo unido a través de un puente de sulfamoilo (es decir, $-NHS(=O)_2$arilo).

El término “aquilsulfinilo” se refiere a un alquilo de acuerdo con lo definido con anterioridad con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de sulfinilo (es decir, -S(=O)alquilo).

Los términos “cicloalquilo” y “cicloalquenilo” se refieren a grupos de anillos mono, bi o tri-homocíclicos de 3 a 15 átomos de carbono que están, respectivamente, completamente saturados y parcialmente insaturados. El término “cicloalquenilo” incluye sistemas de anillos bi y tricíclicos que no son aromáticos en su conjunto, pero que contienen porciones aromáticas (por ej., fluoreno, tetrahidronaftaleno, dihidroindeno y similares). Los anillos de grupos cicloalquilo de múltiples anillos se pueden fusionar, puentear y/o unir a través de una o más uniones espiro. Los términos “cicloalquilo sustituido” y “cicloalquenilo sustituido” se refieren, respectivamente, a grupos cicloalquilo y cicloalquenilo sustituidos con uno o más grupos, con preferencia seleccionados de arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, carbociclo, carbociclo sustituido, halo, hidroxi, alcoxi (sustituido de manera opcional), ariloxi (sustituido de

manera opcional), alquiléster (sustituido de manera opcional), ariléster (sustituido de manera opcional), alcanoilo (sustituido de manera opcional), arilo (sustituido de manera opcional), ciano, nitro, amino, amino sustituido, amido, lactama, urea, uretano, sulfonilo y similares.

Los términos "halógeno" y "halo" se refieren a flúor, cloro, bromo y yodo.

El término "sustituido" se refiere a una molécula en la que por lo menos un átomo de hidrógeno se reemplaza con un sustituyente. Cuando está sustituido, uno o más de los grupos son "sustituyentes". La molécula puede ser sustituida de forma múltiple. En el caso de un sustituyente oxo ("=O"), se reemplazan dos átomos de hidrógeno. Los sustituyentes de ejemplo dentro de este contexto pueden incluir halógeno, hidroxi, alquilo, alcoxi, nitro, ciano, oxo, carbociclilo, carbocicloalquilo, heterocarbociclilo, heterocarbocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(=O)R^b$, $-NR^aC(=O)NR^aNR^b$, $-NR^aC(=O)OR^b$, $-NR^aSO_2R^b$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NR^aR^b$, $-OC(=O)NR^aR^b$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-SOR^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-OS(=O)_2R^a$ y $-S(=O)_2OR^a$. R^a y R^b en este contexto pueden ser iguales o diferentes y de manera independiente puede ser hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi, alquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carbociclilo, carbocicloalquilo, heterocarbociclilo, heterocarbocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo.

El término "sustituido de manera opcional", de acuerdo con lo usado en la presente memoria, significa que la sustitución con un grupo adicional es opcional y, por lo tanto, es posible que el átomo designado no esté sustituido. Por lo tanto, por el uso del término "sustituido de manera opcional", la revelación incluye

ejemplos en los que el grupo está sustituido y ejemplos en los que no lo está.

Los ejemplos de profármacos que se pueden usar para mejorar la biodisponibilidad incluyen ésteres, ésteres sustituidos de manera opcional, ésteres ramificados, ésteres ramificados sustituidos de manera opcional, carbonatos, carbonatos sustituidos de manera opcional, carbamatos, carbamatos sustituidos de manera opcional, tioésteres, tioésteres sustituidos de manera opcional, tioésteres ramificados, tioésteres ramificados sustituidos de manera opcional, tiocarbonatos, tiocarbonatos sustituidos de manera opcional, tiocarbonatos de sulfenilo, tiocarbonatos de sulfenilo opcionalmente sustituidos, éster de 2-hidroxipropanoato, éster de 2-hidroxipropanoato opcionalmente sustituido, S-tiocarbonato, S-tiocarbonato sustituido de manera opcional, ditiocarbonatos, ditiocarbonatos sustituidos de manera opcional, tiocarbamatos, tiocarbamatos sustituidos de manera opcional, oximetoxicarbonilo, oximetoxicarbonilo sustituido de manera opcional, oximetoxicarbonato, oximetoxicarbonato opcionalmente sustituido,oximetoxitiocarbonilo, oximetoxitiocarbonilo sustituido de manera opcional, oximetilcarbonilo, oximetilcarbonilo sustituido de manera opcional, oximetiltiocarbonilo, oximetiltiocarbonilo sustituido de manera opcional, oximetoxitiocarbonato, oximetoxitiocarbonato opcionalmente sustituido, ésteres de L-aminoácidos, ésteres de D-aminoácidos, éster de oximetoxiamino, ésteres de L-aminoácidos sustituidos en N, ésteres de L-aminoácidos disustituidos en N,N, ésteres de D-aminoácidos sustituidos en N, ésteres de D-aminoácidos disustituidos en N,N, sulfenilo, sulfenilo sustituido de manera opcional, sulfinilo, sulfonilo, sulfito, sulfato, sulfonamida, imidato, imidato sustituido de manera opcional, hidrazonato, hidrazonato sustituido de manera

opcional, oximilo, oximilo sustituido de manera opcional, imidinilo, imidinilo sustituido de manera opcional, imidilo, imidilo sustituido de manera opcional, aminal, aminal sustituido de manera opcional, hemiaminal, hemiaminal sustituido de manera opcional, acetal, acetal sustituido de manera opcional, hemiacetal, hemiacetal sustituido de manera opcional, carbonimidato, carbonimidato sustituido de manera opcional, tiocarbonimidato, tiocarbonimidato sustituido de manera opcional, carbonimidilo, carbonimidilo sustituido de manera opcional, carbamimidato, carbamimidato sustituido de manera opcional, carbamimidilo, carbamimidilo sustituido de manera opcional, tioacetal, tioacetal sustituido de manera opcional, S-acil-2-tioetilo, S-acil-2-tioetilo sustituido de manera opcional, (aciloxibencil) éter, (aciloxibencil) éster, éster de PEG, carbonato de PEG, bis-(aciloxibencil)ésteres, bis-(aciloxibencil)ésteres sustituidos de manera opcional, (aciloxibencil)ésteres, (aciloxibencil)ésteres sustituidos de manera opcional o ésteres BAB.

El término "sujeto" (alternativamente "paciente" o "participante", como en un participante de un ensayo clínico) como se usa en el presente documento se refiere a un mamífero que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimento. El mamífero puede ser macho o hembra. El mamífero puede ser uno o más seleccionados del grupo que consiste en humanos, bovinos (p. ej., vacas), porcinos (p. ej., cerdos), ovinos (p. ej., ovejas), capra (p. ej., cabras), equinos (p. ej., caballos), caninos (p. ej., perros domésticos), felinos (p. ej., gatos domésticos), Lagomorpha (conejos), roedores (p. ej., ratas o ratones), Procyon lotor (p. ej., mapaches). En realizaciones particulares, el sujeto es un ser humano.

El término "sujeto que lo necesita" (alternativamente, "paciente que lo necesita"), como se usa en el presente

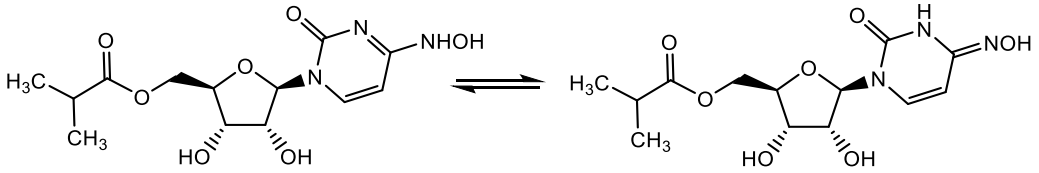
documento, se refiere a un sujeto diagnosticado o sospechoso de tener una infección viral, como la infección por SARS-CoV-2 (ya sea sintomática o asintomática); un sujeto en riesgo de estar expuesto a una infección viral, como en riesgo de estar expuesto a una infección viral, como la infección por SARS-CoV-2 (como, por ejemplo, trabajadores de la salud que pueden estar en riesgo de exposición al SARS-CoV-2); un sujeto expuesto a una infección viral, como la infección por SARS-CoV-2 (como los contactos domésticos de pacientes con COVID-19 o pacientes asintomáticos infectados con SARS-CoV-2), tal como se define en el presente documento.

Para mayor claridad, los términos "2019-nCoV", "SARS-CoV-2", "SARS-CoV-2/2019-nCoV" y "2019-nCoV/SARS-CoV-2" son intercambiables e, individual y colectivamente, se refieren al nuevo coronavirus descubierto en Wuhan, China en 2019, y variantes del mismo, incluidas, entre otras, las cepas más virulentas que aparecieron recientemente en Brasil (conocidas como P,1), el Reino Unido (conocidas como 20I/501Y. V1, VOC 202012/01, o B,1,1,7) y en Sudáfrica (conocido como 20H/501Y.V2 o B,1,351), así como otras variantes y linajes que se derivan de ellos. Ciertas variantes se describen más particularmente en las siguientes referencias, cada una de las cuales se incorpora aquí como referencia en su totalidad por su enseñanza de variantes virales: Horby P, Huntley C, Davies N, et al. Nota de NERVTAG sobre B,1,1,7 gravedad. Informe de la reunión de SAGE. 21 de enero de 2021; Wu K, Werner AP, Moliva JI, et al. La vacuna mRNA-1273 induce anticuerpos neutralizantes contra mutantes de pico de variantes globales de SARS-CoV-2. bioRxiv. Publicado el 25 de enero de 2021; Xie X, Zou J, Fontes-Garfias CR, et al. Neutralización del SARS-CoV-2 mutante N501Y por sueros provocados por la vacuna BNT162b2. bioRxiv. Publicado el 7

de enero de 2021. Greaney AJ, Loes AN, Crawford KHD, et al. Mapeo integral de mutaciones en el dominio de unión al receptor SARS-CoV-2 que afectan el reconocimiento por parte de anticuerpos policlonales de suero humano. bioRxiv. 4 de enero de 2021; Weisblum Y, Schmidt F, Zhang F, et al. Escapar de los anticuerpos neutralizantes por variantes de proteína de pico de SARS-CoV-2. eLife 2020;9:e61312; Resende PC, Bezerra JF, de Vasconcelos RHT, et al. Mutación Spike E484K en el primer caso de reinfección por SARS-CoV-2 confirmado en Brasilo, 2020. 10 de enero de 2021.

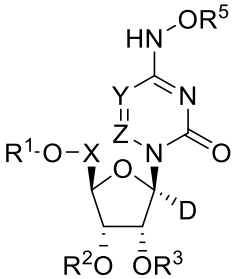
El término "COVID-19" se refiere a la enfermedad causada por la infección viral por SARS-CoV-2/2019-nCoV.

Los expertos en la técnica reconocerán que ciertos compuestos, y en particular compuestos que contienen ciertos heteroátomos y enlaces dobles o triples, pueden ser tautómeros, isómeros estructurales que se interconvierten fácilmente. Por lo tanto, los compuestos tautoméricos se pueden dibujar de varias maneras diferentes que son equivalentes. Los ejemplos no limitantes de dichos tautómeros incluyen los ejemplificados a continuación.



Compuestos

En ciertas formas de realización, la revelación se refiere a un compuesto de la Fórmula I,



Fórmula I

o un tautómero del mismo, o una sal farmacéutica o fisiológica del mismo, en la que

X es CH_2, $CHCH_2$, $C(CH_3)_2$, CHF, CF_2 o CD_2;

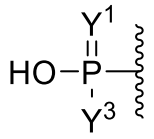
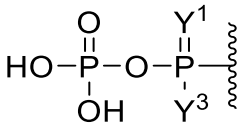
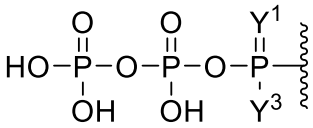
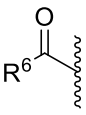
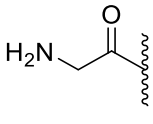
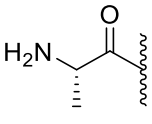
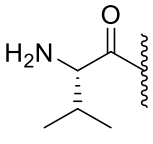
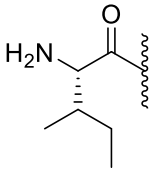
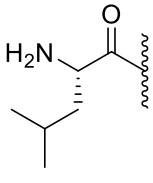
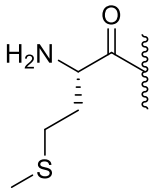
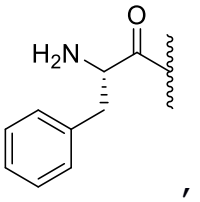
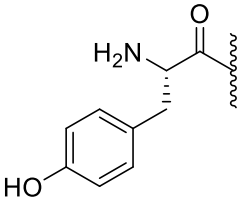
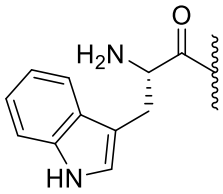
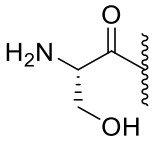
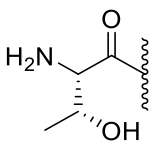
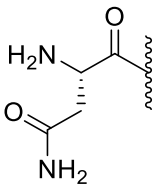
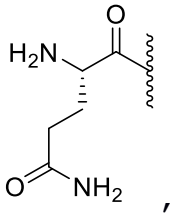
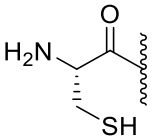
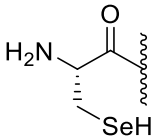
Y es N o CR';

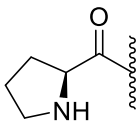
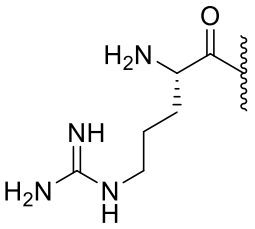
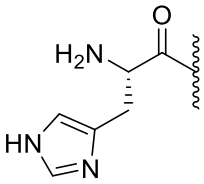
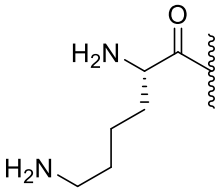
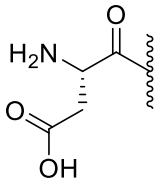
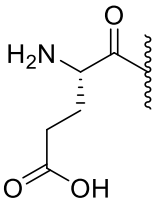
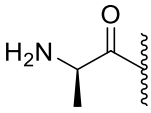
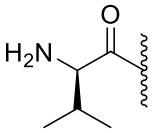
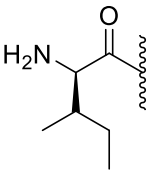
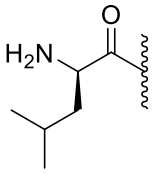
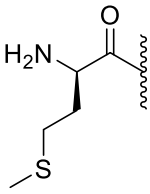
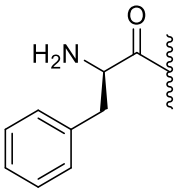
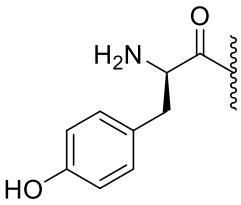
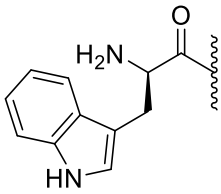
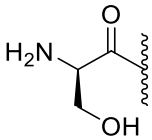
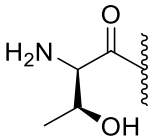
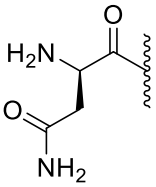
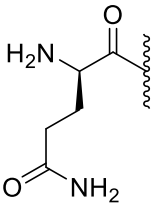
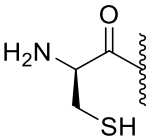
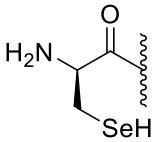
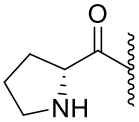
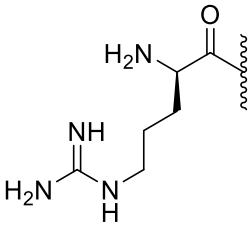
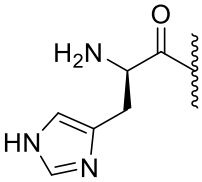
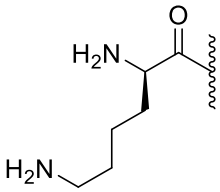
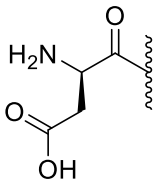
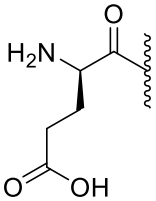
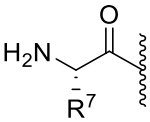
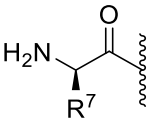
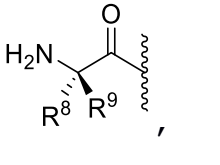
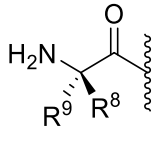
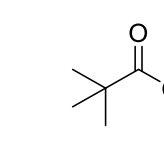
Z es N o CR'';

R' es hidrógeno, deuterio, halógeno, hidroxilo, amino, tiol, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, cicloalquilo, heterociclilo o carbonilo, en el que R´ está sustituido de manera opcional con uno o más, el mismo o diferente, R^{10};

R'' es hidrógeno, deuterio, halógeno, hidroxilo, amino, tiol, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, cicloalquilo, heterociclilo, hidroxilo, tiol o carbonilo, en el que R´´ está sustituido de manera opcional con uno o más, el mismo o diferente, R^{10};

Cada uno de R^1, R^2, R^3 y R^5 se selecciona de manera independiente de H,

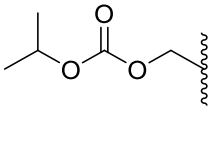
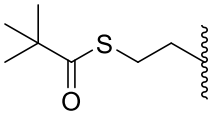
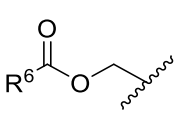
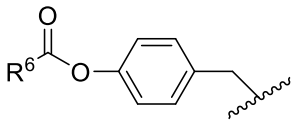
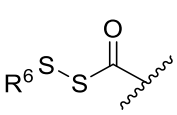
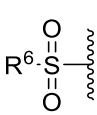

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

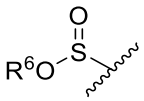
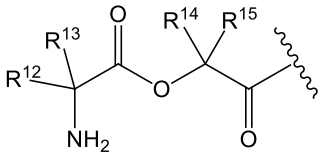
,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


, 
, o junto con el oxígeno al que cada uno está unido, R^1, R^2, R^3, y R^5 forman ésteres sustituidos de manera opcional, ésteres ramificados sustituidos de manera opcional, carbonatos sustituidos de manera opcional, carbamatos sustituidos de manera opcional, tioésteres sustituidos de manera opcional, tioésteres ramificados sustituidos de manera opcional, tiocarbonatos sustituidos de manera opcional, tiocarbonatos de sulfenilo, tiocarbonatos de sulfenilo opcionalmente sustituidos, éster de 2-hidroxipropanoato, éster de 2-hidroxipropanoato opcionalmente sustituido, S-tiocarbonato sustituido de manera opcional, ditiocarbonatos sustituidos de manera opcional, tiocarbamatos sustituidos de manera opcional, oximetoxicarbonato, oximetoxicarbonato opcionalmente sustituido, oximetoxicarbonilo sustituido de manera opcional, oximetoxitiocarbonilo sustituido de manera opcional, oximetilcarbonilo sustituido de manera opcional, oximetiltiocarbonilo sustituido de manera opcional, oximetoxitiocarbonato, oximetoxitiocarbonato opcionalmente sustituido, ésteres de L-aminoácidos, ésteres de D-aminoácidos, ésteres de L-aminoácidos sustituidos en N, ésteres de L-aminoácidos disustituidos en N,N, ésteres de D-aminoácidos sustituidos en N, ésteres de D-aminoácidos disustituidos en N,N, éster de oximetoxiamino,sulfenilo sustituido de manera opcional, sulfinilo, sulfonilo, sulfito, sulfato, sulfonamida, imidato sustituido de manera opcional, hidrazonato sustituido de manera opcional, oximilo sustituido de manera opcional, imidinilo sustituido de manera opcional, imidilo sustituido de manera opcional, aminal sustituido de manera opcional, hemiaminal sustituido de manera opcional, acetal sustituido de manera opcional, hemiacetal sustituido de manera opcional, carbonimidato

sustituido de manera opcional, tiocarbonimidato sustituido de manera opcional, carbonimidilo sustituido de manera opcional, carbamimidato sustituido de manera opcional, carbamimidilo sustituido de manera opcional, tioacetal sustituido de manera opcional, S-acil-2-tioetilo sustituido de manera opcional, (aciloxibencil) éter, (aciloxibencil) éster, éster de PEG, carbonato de PEG, bis-(aciloxibencil)ésteres sustituidos de manera opcional, (aciloxibencil)ésteres sustituidos de manera opcional o ésteres BAB, en los que R^1, R^2, R^3 y R^5 están sustituidos de manera opcional con uno o más, el mismo o diferente, R^{10};

Y^1 es O o S;

Y^3 es OH o $BH_3^-M^+$;en donde M es Li, Na, K, NH_4, $(CH_3CH_2)_3NH$, $(CH_3CH_2CH_2CH_2)_4N$;

R^6 es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, $(alquil)_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, ciano o lípido, en el que R^6 está sustituido de manera opcional con uno o más, el mismo o diferente, R^{10};

R^7 es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, $(alquil)_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino,

cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoilo, sulfonilo, lípido, nitro o carbonilo, en el que R^7 está sustituido de manera opcional con uno o más, el mismo o diferente, R^{10};

R^8 es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, $(alquil)_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoilo, sulfonilo, lípido, nitro o carbonilo, en el que R^8 está sustituido de manera opcional con uno o más, el mismo o diferente, R^{10};

R^9 es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, $(alquil)_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoilo, sulfonilo, lípido, nitro o carbonilo, en el que R^9 está sustituido de manera opcional con uno o más, el mismo o diferente, R^{10};

R^7, R^8 y R^9 pueden formar un anillo con el carbono α al que están unidos y el grupo amino unido al carbono α;

R^8 y R^9 pueden formar un anillo con el carbono α al que están unidos;

R^{10} hidrógeno, es deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, $(alquil)_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoilo, sulfonilo, lípido, nitro o carbonilo, en el que R^{10} está sustituido de manera opcional con uno o más, el mismo o diferente, R^{11};

R^{11} es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, $(alquil)_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcanoamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoilo, sulfonilo, lípido, nitro, o carbonilo;

R^{12} es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo,

heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)$_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcanoamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoilo, sulfonilo, lípido, nitro, o carbonilo, en donde R^{12} está opcionalmente sustituido con uno o más, los mismos o diferentes, R^{16};

R^{13} es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)$_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcanamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro, o carbonilo, en donde R^{13} está opcionalmente sustituido con uno o más, los mismos o diferentes, R^{16};

R^{14} es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)$_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino,

arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcanoamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro, o carbonilo, en donde R^{14} está opcionalmente sustituido con uno o más, los mismos o diferentes, R^{16};

R^{15} es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, $(alquil)_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcanoamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro, o carbonilo, en donde R^{15} está opcionalmente sustituido con uno o más, los mismos o diferentes, R^{16};

R^{16} es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, $(alquil)_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcanomino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio,

cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro, o carbonilo, en donde R^{16} está opcionalmente sustituido con uno o más, los mismos o diferentes, R^{17};

R^{17} es hidrógeno, es deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, $(alquil)_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoilo, sulfonilo, lípido, nitro o carbonilo; y

el lípido es un alquilo superior C_{11}-C_{22}, alcoxi superior C_{11}-C_{22}, polietilenglicol o arilo sustituido con un grupo alquilo, o un lípido de acuerdo con lo descripto en la presente memoria.

En ciertas formas de realización, el lípido es un alcohol graso, una amina grasa o un tiol graso derivado de ácidos grasos esenciales y/o no esenciales.

En ciertas formas de realización, el lípido es un alcohol graso, una amina grasa o un tiol graso insaturado, poliinsaturado, omega insaturado u omega poliinsaturado derivado de ácidos grasos esenciales y/o no esenciales.

En ciertas formas de realización, el lípido es un alcohol graso, una amina grasa o un tiol graso derivado de ácidos grasos esenciales y no esenciales que tiene una o más de sus unidades de carbono sustituidas con un oxígeno, nitrógeno o azufre.

En ciertas formas de realización, el lípido es un alcohol graso, una amina grasa o un tiol graso insaturado, poliinsaturado, omega insaturado u omega poliinsaturado derivado de ácidos grasos esenciales y/o no esenciales que tiene una o más de sus unidades de carbono sustituidas con un oxígeno, nitrógeno o azufre.

En ciertas formas de realización, el lípido es un alcohol graso, una amina grasa o un tiol graso derivado de ácidos grasos esenciales y/o no esenciales que está sustituido de manera opcional.

En ciertas formas de realización, el lípido es un alcohol graso, una amina grasa o un tiol graso insaturado, poliinsaturado, omega insaturado u omega poliinsaturado derivado de ácidos grasos esenciales y/o no esenciales que está sustituido de manera opcional.

En ciertas formas de realización, el lípido es un alcohol graso, una amina grasa o un tiol graso derivado de ácidos grasos esenciales y/o no esenciales que tienen una o más de sus unidades de carbono sustituidas con un oxígeno, nitrógeno o azufre que está sustituido de manera opcional.

En ciertas formas de realización, el lípido es un alcohol graso, una amina grasa o un tiol graso insaturado, poliinsaturado, omega insaturado u omega poliinsaturado graso derivado de ácidos grasos esenciales y/o no esenciales que tienen una o más de sus unidades de carbono sustituidas con un oxígeno, nitrógeno o azufre que también está sustituido de manera opcional.

En ciertas formas de realización, el lípido es hexadeciloxipropilo.

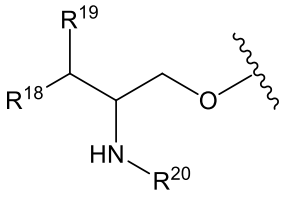
En ciertas formas de realización, el lípido es 2-aminohexadeciloxipropilo.

En ciertas formas de realización, el lípido es 2-aminoaraquidilo.

En ciertas formas de realización, el lípido es 2-benciloxihexadeciloxipropilo.

En ciertas formas de realización, el lípido es laurilo, miristilo, palmitilo, estearilo, araquidilo, behenilo o lignocerilo.

En ciertas formas de realización, el lípido es un esfingolípido de la fórmula:

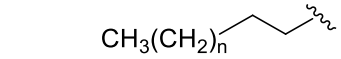


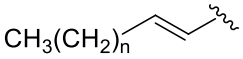
en la que,

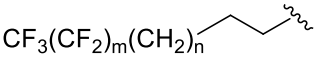
R^{20} del esfingolípido es hidrógeno, alquilo, $C(=O)R^{21}$, $C(=O)OR^{21}$ o $C(=O)NHR^{21}$;

R^{19} del esfingolípido es hidrógeno, flúor, OR^{21}, $OC(=O)R^{21}$, $OC(=O)OR^{21}$ u $OC(=O)NHR^{21}$;

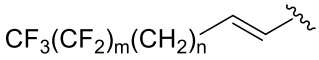
R^{18} del esfingolípido es una cadena alquílica saturada o insaturada de más de 6 y menos de 22 carbonos sustituidos de manera opcional con uno o más halógenos o hidroxilos o una estructura de la siguiente fórmula:

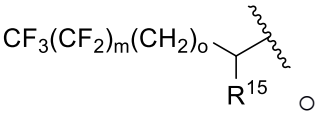


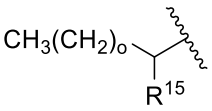
,


,


,

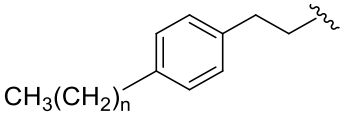


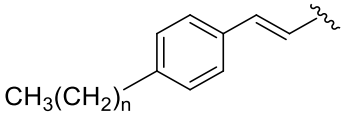
,


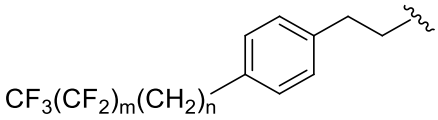
o


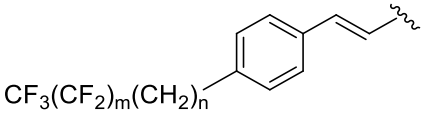
;

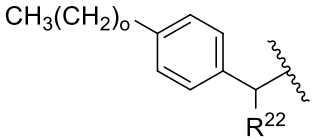
en la que n es 8 a 14 o menor o igual a 8 a menor o igual a 14, o es 9 a 15 o menor o igual a 9 a menor o igual a 15, el total de m y n es 8 a 14 o menor o igual a 8 a menor o igual a 14, el total de m y o es de 9 a 15 o menor o igual a 9 a menor o igual a 15; o

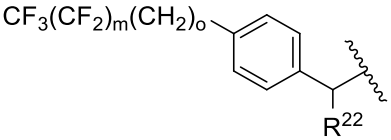


,


,


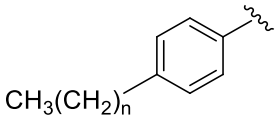
,


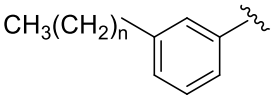
,


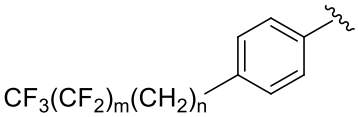
, o


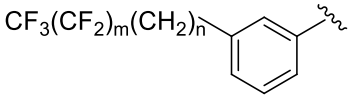
;

en la que n es 4 a 10 o menor o igual a 4 a menor o igual a 10, o es 5 a 11 o menor o igual a 5 a menor o igual a 11, el total de m y n es 4 a 10 o menor o igual a 4 a menor o igual a 10, y el total de m y o es de 5 a 11 o menor o igual a 5 a menor o igual a 11; o



,


,


, o


en la que n es 6 a 12 o n es menor o igual a 6 a menor o igual a 12, el total de m y n es 6 a 12 o n es menor o igual a 6 a menor o igual a 12;

R^{22} del esfingolípido es OR^{21}, $OC(=O)R^{21}$, $OC(=O)OR^{21}$ u $OC(=O)NHR^{21}$;

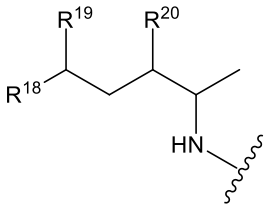
R^{21} del esfingolípido es hidrógeno, ciano, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, $(alquil)_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio,

heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo o lípido; en el que R^{21} está sustituido de manera opcional con uno o más, el mismo o diferente, R^{23}; y

R^{23} del esfingolípido es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, $(alquil)_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoilo, sulfonilo, lípido, nitro o carbonilo.

En ciertas formas de realización, R^{20} del esfingolípido es H, metilo, etilo, propilo, n-butilo, isopropilo, 2-butilo, 1-etilpropilo, 1-propilbutilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, bencilo o fenilo.

En ciertas formas de realización, el esfingolípido es un esfingolípido de la fórmula:



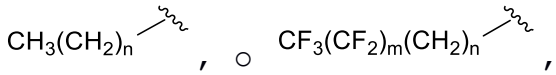
en la que,

R^{20} del esfingolípido es hidrógeno, hidroxi, flúor, OR^{21}, $OC(=O)R^{21}$, $OC(=O)OR^{21}$ u $OC(=O)NHR^{21}$;

R^{19} del esfingolípido es hidrógeno, hidroxi, flúor, OR^{21}, $OC(=O)R^{21}$, $OC(=O)OR^{21}$ u $OC(=O)NHR^{21}$;

R^{18} del esfingolípido es una cadena alquílica saturada o insaturada de más de 6 y menos de 22 carbonos sustituidos

de manera opcional con uno o más halógenos o una estructura de la siguiente fórmula:



en la que n es 8 a 14 o menor o igual a 8 a menor o igual a 14, el total de m y n es 8 a 14 o menor o igual a 8 a menor o igual a 14;

R^{21} del esfingolípido es hidrógeno, ciano, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)$_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo o lípido; en el que R^{21} está sustituido de manera opcional con uno o más, el mismo o diferente, R^{23}; y

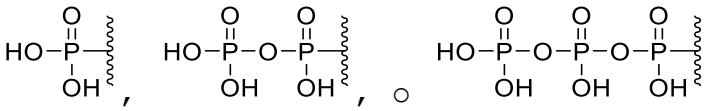
R^{23} del esfingolípido es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)$_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoilo, sulfonilo, lípido, nitro, esterilo, formilo, carboxi, carbamoilo, amido o acilo.

En ciertas formas de realización, R^{21} del esfingolípido es H, metilo, etilo, propilo, n-butilo, isopropilo, 2-butilo, 1-etilpropilo, 1-propilbutilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o bencilo.

Los esfingolípidos adecuados incluyen, pero no se limitan a, esfingosina, ceramida o esfingomielina, y 2-aminoalquilo sustituido de manera opcional con uno o más sustituyentes.

Otros esfingolípidos adecuados incluyen, pero no se limitan a, 2-aminooctadecano-3,5-diol; (2S,3S,5S)-2-aminooctadecano-3,5-diol; (2S,3R,5S)-2-aminooctadecano-3,5-diol; 2-(metilamino)octadecano-3,5-diol; (2S,3R,5S)-2-(metilamino)octadecano-3,5-diol; 2-(dimetilamino)octadecano-3,5-diol; (2R,3S,5S)-2-(dimetilamino)octadecano-3,5-diol; 1-(pirrolidin-2-il)hexadecano-1,3-diol; (1S,3S)-1-((S)-pirrolidin-2-il)hexadecano-1,3-diol; 2-amino-11,11-difluorooctadecano-3,5-diol; (2S,3S,5S)-2-amino-11,11-difluorooctadecano-3,5-diol; 11,11-difluoro-2-(metilamino)octadecano-3,5-diol; (2S,3S,5S)-11,11-difluoro-2-(metilamino)octadecano-3,5-diol; N-((2S,3S,5S)-3,5-dihidroxioctadecano-2-il)acetamida; N-((2S,3S,5S)-3,5-dihidroxioctadecano-2-il)palmitamida; 1-(1-aminociclopropil)hexadecano-1,3-diol; (1S,3R)-1-(1-aminociclopropil)hexadecano-1,3-diol; (1S,3S)-1-(1-aminociclopropil)hexadecano-1,3-diol; 2-amino-2-metiloctadecano-3,5-diol; (3S,5S)-2-amino-2-metiloctadecano-3,5-diol; (3S,5R)-2-amino-2-metiloctadecano-3,5-diol; (3S,5S)-2-metil-2-(metilamino)octadecano-3,5-diol; 2-amino-5-hidroxi-2-metiloctadecano-3-ona; (Z)-2-amino-5-hidroxi-2-metiloctadecano-3-ona oxima; (2S,3R,5R)-2-amino-6,6-difluorooctadecano-3,5-diol; (2S,3S,5R)-2-amino-6,6-difluorooctadecano-3,5-diol; (2S,3S,5S)-2-amino-6,6-

difluorooctadecano-3,5-diol; (2S,3R,5S)-2-amino-6,6-difluorooctadecano-3,5-diol; y (2S,3S,5S)-2-amino-18,18,18-trifluorooctadecano-3,5-diol, que pueden estar sustituidos de manera opcional con uno o más sustituyentes.

En formas de realización ejemplificadas de la Fórmula I, R^1 es hidrógeno,  , o

En formas de realización ejemplificadas de la Fórmula I, R′ es metilo, flúor, hidroximetilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, trideuterometilo, tiometilo, ácido carboxílico, formilo, vinilo o etinilo.

En formas de realización ejemplificadas de la Fórmula I, R′′ es metilo, flúor, hidroximetilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, trideuterometilo, tiometilo, ácido carboxílico, formilo, vinilo o etinilo.

En formas de realización ejemplificadas de la Fórmula I, R^6 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, s-pentilo, t-pentilo, neopentilo, 3-pentilo, hexilo, t-hexilo, 4-septilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, 2,6-dimetilfenilo, isopropóxido, terc-butóxido, n-propilamino, n-isopropilamino, n-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino o N,N-dipropilamino.

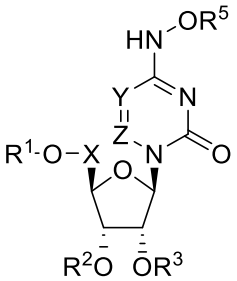
En formas de realización ejemplificadas de la Fórmula I, R^7 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, s-pentilo, t-pentilo, neopentilo, 3-pentilo, hexilo, t-hexilo, 4-septilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, 2,6-dimetilfenilo, isopropóxido, terc-butóxido, n-propilamino, n-isopropilamino, n-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino o N,N-dipropilamino.

En formas de realización ejemplificadas de la Fórmula I, R^8 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, s-pentilo, t-pentilo,

neopentilo, 3-pentilo, hexilo, t-hexilo, 4-septilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, 2,6-dimetilfenilo, isopropóxido, terc-butóxido, n-propilamino, n-isopropilamino, n-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino o N,N-dipropilamino.

En formas de realización ejemplificadas de la Fórmula I, R^9 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, s-pentilo, t-pentilo, neopentilo, 3-pentilo, hexilo, t-hexilo, 4-septilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, 2,6-dimetilfenilo, isopropóxido, terc-butóxido, n-propilamino, n-isopropilamino, n-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino o N,N-dipropilamino.

En ciertas formas de realización, la revelación se refiere a un compuesto de la Fórmula II,



Fórmula II

o un tautómero del mismo, o una sal farmacéutica o fisiológica del mismo, en la que

X es CH_2, $CHCH_3$, $C(CH_3)_2$, CHF, CF_2 o CD_2;

Y es N o CR';

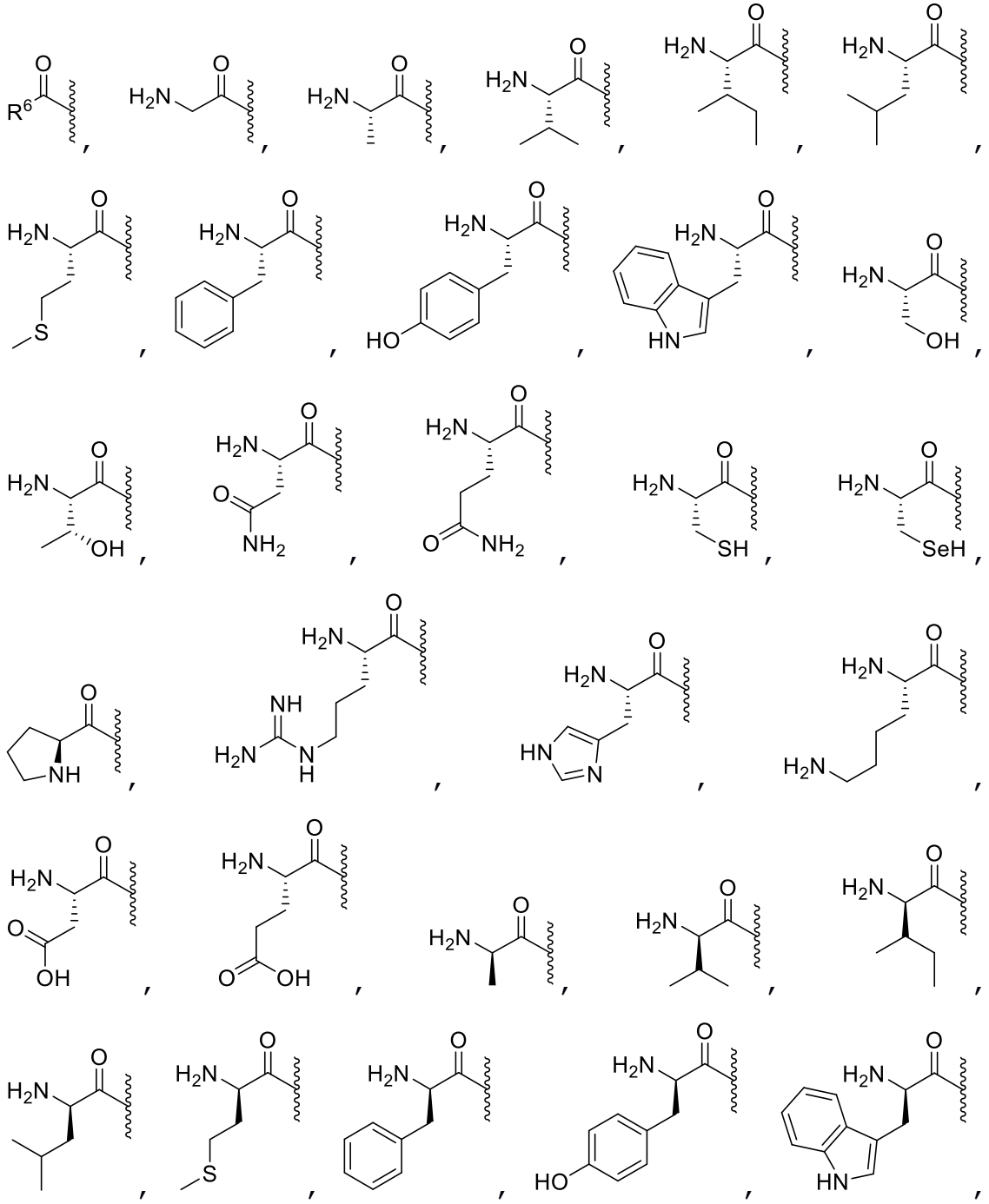
Z es N o CR'';

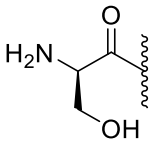
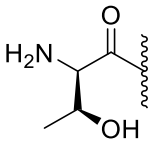
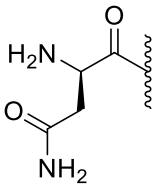
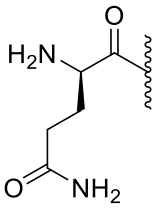
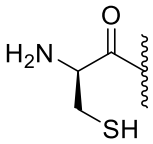
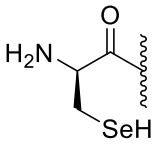
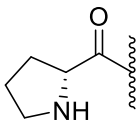
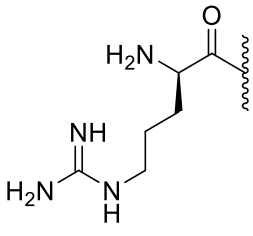
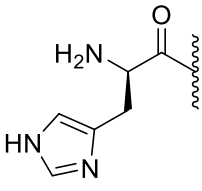
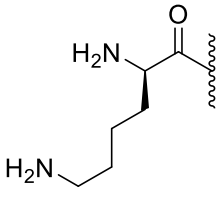
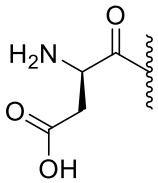
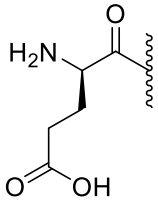
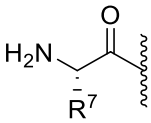
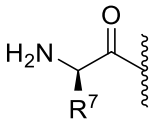
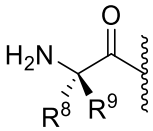
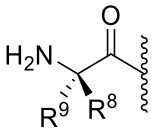
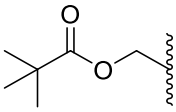
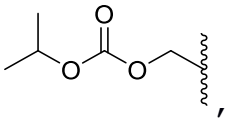
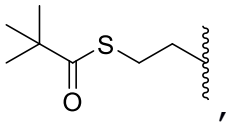
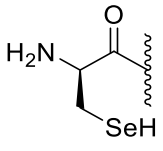
R' es hidrógeno, deuterio, halógeno, hidroxilo, amino, tiol, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, cicloalquilo, heterociclilo o carbonilo, en el que R' está sustituido de manera opcional con uno o más, el mismo o diferente, R^{10};

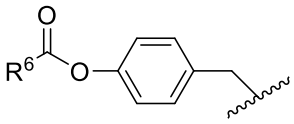
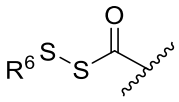
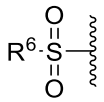
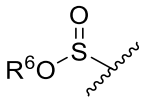
R'' es hidrógeno, deuterio, halógeno, hidroxilo, amino, tiol, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo, heterocarbociclilo,

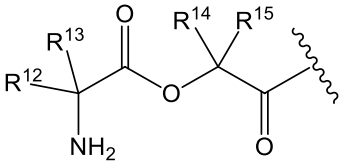
cicloalquilo, heterociclilo, hidroxilo, tiol o carbonilo, en el que R´´ está sustituido de manera opcional con uno o más, el mismo o diferente, R^{10};

Cada uno de R^1, R^2, R^3 y R^5 se selecciona de manera independiente de H,



 ,  ,  ,  ,

 , o juntos con el oxígeno al que cada uno se une, R^1, R^2, R^3, y R^5 forman ésteres sustituidos de manera opcional, ésteres ramificados sustituidos de manera opcional, carbonatos sustituidos de manera opcional, carbamatos sustituidos de manera opcional, tioésteres sustituidos de manera opcional, tioésteres ramificados sustituidos de manera opcional, tiocarbonatos sustituidos de manera opcional, tiocarbonatos de sulfenilo, tiocarbonatos de sulfenilo opcionalmente sustituidos, éster de 2-hidroxipropanoato, éster de 2-hidroxipropanoato opcionalmente sustituido, S-tiocarbonato sustituido de manera opcional, ditiocarbonatos sustituidos de manera opcional, tiocarbamatos sustituidos de manera opcional, oximetoxicarbonilo sustituido de manera opcional, oximetoxicarbonato, oximetoxicarbonato opcionalmente sustituido, oximetoxitiocarbonilo sustituido de manera opcional, oximetilcarbonilo sustituido de manera opcional, oximetiltiocarbonilo sustituido de manera opcional, oximetoxitiocarbonato, oximetoxitiocarbonato opcionalmente sustituido, ésteres de L-aminoácidos, ésteres de D-aminoácidos, éster de oximetoxiamino, ésteres de L-aminoácidos sustituidos en N, ésteres de L-aminoácidos disustituidos en N,N, ésteres de D-aminoácidos sustituidos en N, ésteres de D-aminoácidos disustituidos en N,N, sulfenilo sustituido de manera opcional, sulfinilo, sulfonilo, sulfito, sulfato, sulfonamida, imidato sustituido de manera opcional, hidrazonato sustituido de manera opcional, oximilo sustituido de manera opcional, imidinilo sustituido de manera opcional, imidilo sustituido

de manera opcional, aminal sustituido de manera opcional, hemiaminal sustituido de manera opcional, acetal sustituido de manera opcional, hemiacetal sustituido de manera opcional, carbonimidato sustituido de manera opcional, tiocarbonimidato sustituido de manera opcional, carbonimidilo sustituido de manera opcional, carbamimidato sustituido de manera opcional, carbamimidilo sustituido de manera opcional, tioacetal sustituido de manera opcional, S-acil-2-tioetilo sustituido de manera opcional, (aciloxibencil) éter, (aciloxibencil) éster, éster de PEG, carbonato de PEG, bis-(aciloxibencil)ésteres sustituidos de manera opcional, (aciloxibencil)ésteres sustituidos de manera opcional o ésteres BAB, en los que R^1, R^2, R^3 y R^5 están sustituidos de manera opcional con uno o más, el mismo o diferente, R^{10};

con la condición de que R^1, R^2, R^3 y R^5 no sean todos H; y

R^6-R^{17} y el lípido son como se define en la Fórmula I.

En formas de realización ejemplificadas de la Fórmula II, R' es metilo, flúor, hidroximetilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, trideuterometilo, tiometilo, ácido carboxílico, formilo, vinilo o etinilo.

En formas de realización ejemplificadas de la Fórmula II, R'' es metilo, flúor, hidroximetilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, trideuterometilo, tiometilo, ácido carboxílico, formilo, vinilo o etinilo.

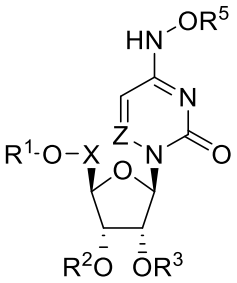
En formas de realización ejemplificadas de la Fórmula II, R^6 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, s-pentilo, t-pentilo, neopentilo, 3-pentilo, hexilo, t-hexilo, 4-septilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, 2,6-dimetilfenilo, isopropóxido, terc-butóxido, n-propilamino, n-isopropilamino, n-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino o N,N-dipropilamino.

En formas de realización ejemplificadas de la Fórmula II, R^7 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, s-pentilo, t-pentilo, neopentilo, 3-pentilo, hexilo, t-hexilo, 4-septilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, 2,6-dimetilfenilo, isopropóxido, terc-butóxido, n-propilamino, n-isopropilamino, n-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino o N,N-dipropilamino.

En formas de realización ejemplificadas de la Fórmula II, R^8 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, s-pentilo, t-pentilo, neopentilo, 3-pentilo, hexilo, t-hexilo, 4-septilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, 2,6-dimetilfenilo, isopropóxido, terc-butóxido, n-propilamino, n-isopropilamino, n-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino o N,N-dipropilamino.

En formas de realización ejemplificadas de la Fórmula II, R^9 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, s-pentilo, t-pentilo, neopentilo, 3-pentilo, hexilo, t-hexilo, 4-septilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, 2,6-dimetilfenilo, isopropóxido, terc-butóxido, n-propilamino, n-isopropilamino, n-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino o N,N-dipropilamino.

En ciertas formas de realización, la revelación se refiere a un compuesto de la Fórmula III,



Fórmula III

o un tautómero del mismo o una sal farmacéutica o fisiológica del mismo, en la que

X es CH_2, $CHCH_3$, $C(CH_3)_2$, CHF, CF_2 o CD_2;

Z es N o CR'';

R'' es hidrógeno, deuterio, halógeno, hidroxilo, amino, tiol, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, cicloalquilo, heterociclilo, hidroxilo, tiol o carbonilo, en el que R´´ está sustituido de manera opcional con uno o más, el mismo o diferente, R^{10};

Cada uno de R^1, R^3 y R^5 son como se defina en la Fórmula II con la condición de que R^1, R^2, R^3 y R^5 no sean todos H; y

R^6-R^{17} y el lípido son como se define en la Fórmulas I y II.

En formas de realización ejemplificadas de la Fórmula III, R'' es metilo, flúor, hidroximetilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, trideuterometilo, tiometilo, ácido carboxílico, formilo, vinilo o etinilo.

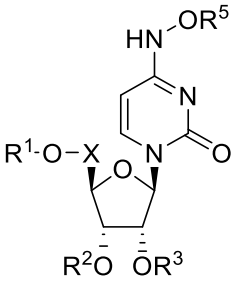
En formas de realización ejemplificadas de la Fórmula III, R^6 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, s-pentilo, t-pentilo, neopentilo, 3-pentilo, hexilo, t-hexilo, 4-septilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, 2,6-dimetilfenilo, isopropóxido, terc-butóxido, n-propilamino, n-isopropilamino, n-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino o N,N-dipropilamino.

En formas de realización ejemplificadas de la Fórmula III, R^7 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, s-pentilo, t-pentilo, neopentilo, 3-pentilo, hexilo, t-hexilo, 4-septilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, 2,6-dimetilfenilo, isopropóxido, terc-butóxido, n-propilamino, n-isopropilamino, n-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino o N,N-dipropilamino.

En formas de realización ejemplificadas de la Fórmula III, R^8 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, s-pentilo, t-pentilo, neopentilo, 3-pentilo, hexilo, t-hexilo, 4-septilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, 2,6-dimetilfenilo, isopropóxido, terc-butóxido, n-propilamino, n-isopropilamino, n-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino o N,N-dipropilamino.

En formas de realización ejemplificadas de la Fórmula III, R^9 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, s-pentilo, t-pentilo, neopentilo, 3-pentilo, hexilo, t-hexilo, 4-septilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, 2,6-dimetilfenilo, isopropóxido, terc-butóxido, n-propilamino, n-isopropilamino, n-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino o N,N-dipropilamino.

En ciertas formas de realización, la revelación se refiere a un compuesto de la Fórmula IV,



Fórmula IV

o una sal farmacéutica o fisiológica del mismo, en la que

X es $CHCH_3$, $C(CH_3)_2$, CHF, CF_2 o CD_2;

Cada uno de R^1, R^3 y R^5 son como se define en la Formula II y III con la condición de que R^1, R^2, R^3 y R^5 no sean todos H; y

R^6-R^{17} y el lípido son como se define en la Fórmulas I-III.

En formas de realización ejemplificadas de la Fórmula IV, R^6 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, s-pentilo, t-pentilo,

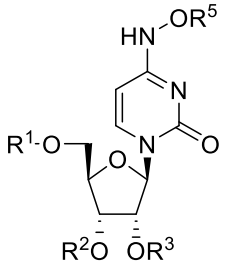
neopentilo, 3-pentilo, hexilo, t-hexilo, 4-septilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, 2,6-dimetilfenilo, isopropóxido, terc-butóxido, n-propilamino, n-isopropilamino, n-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino o N,N-dipropilamino.

En formas de realización ejemplificadas de la Fórmula IV, R^7 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, s-pentilo, t-pentilo, neopentilo, 3-pentilo, hexilo, t-hexilo, 4-septilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, 2,6-dimetilfenilo, isopropóxido, terc-butóxido, n-propilamino, n-isopropilamino, n-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino o N,N-dipropilamino.

En formas de realización ejemplificadas de la Fórmula IV, R^8 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, s-pentilo, t-pentilo, neopentilo, 3-pentilo, hexilo, t-hexilo, 4-septilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, 2,6-dimetilfenilo, isopropóxido, terc-butóxido, n-propilamino, n-isopropilamino, n-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino o N,N-dipropilamino.

En formas de realización ejemplificadas de la Fórmula IV, R^9 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, s-pentilo, t-pentilo, neopentilo, 3-pentilo, hexilo, t-hexilo, 4-septilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, 2,6-dimetilfenilo, isopropóxido, terc-butóxido, n-propilamino, n-isopropilamino, n-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino o N,N-dipropilamino.

En ciertas formas de realización, la revelación se refiere a un compuesto de la Fórmula V,



Fórmula V

o un tautómero del mismo o una sal farmacéutica o fisiológica del mismo, en la que

Cada uno de R^1, R^3 y R^5 son como se definen en las Fórmulas II-IV y

R^6-R^{17} y el lípido son como se define en la Fórmulas I-IV.

En formas de realización ejemplificadas de la Fórmula V, R^6 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, s-pentilo, t-pentilo, neopentilo, 3-pentilo, hexilo, t-hexilo, 4-septilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, 2,6-dimetilfenilo, isopropóxido, terc-butóxido, n-propilamino, n-isopropilamino, n-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino o N,N-dipropilamino.

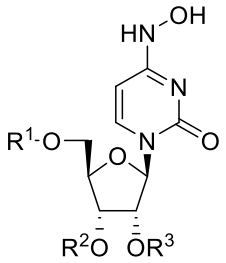
En formas de realización ejemplificadas de la Fórmula V, R^7 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, s-pentilo, t-pentilo, neopentilo, 3-pentilo, hexilo, t-hexilo, 4-septilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, 2,6-dimetilfenilo, isopropóxido, terc-butóxido, n-propilamino, n-isopropilamino, n-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino o N,N-dipropilamino.

En formas de realización ejemplificadas de la Fórmula V, R^8 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, s-pentilo, t-pentilo, neopentilo, 3-pentilo, hexilo, t-hexilo, 4-septilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, 2,6-dimetilfenilo, isopropóxido, terc-butóxido, n-

propilamino, n-isopropilamino, n-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino o N,N-dipropilamino.

En formas de realización ejemplificadas de la Fórmula V, R^9 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, s-pentilo, t-pentilo, neopentilo, 3-pentilo, hexilo, t-hexilo, 4-septilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, 2,6-dimetilfenilo, isopropóxido, terc-butóxido, n-propilamino, n-isopropilamino, n-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino o N,N-dipropilamino.

En ciertas formas de realización, la revelación se refiere a un compuesto de la Fórmula VI,



Fórmula VI

o un tautómero del mismo o una sal farmacéutica o fisiológica del mismo, en la que

R^1-R^3 son como se definen en las Fórmulas II-V; y

R^6-R^{17} es lípido como se define en las Fórmulas I-V.

En formas de realización ejemplificadas de la Fórmula VI, R^6 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, s-pentilo, t-pentilo, neopentilo, 3-pentilo, hexilo, t-hexilo, 4-septilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, 2,6-dimetilfenilo, isopropóxido, terc-butóxido, n-propilamino, n-isopropilamino, n-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino o N,N-dipropilamino.

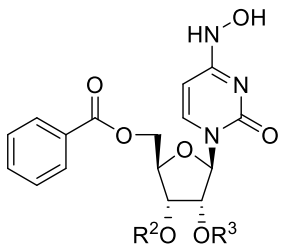
En formas de realización ejemplificadas de la Fórmula VI, R^7 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, s-pentilo, t-pentilo, neopentilo, 3-pentilo, hexilo, t-hexilo, 4-septilo,

ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, 2,6-dimetilfenilo, isopropóxido, terc-butóxido, n-propilamino, n-isopropilamino, n-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino o N,N-dipropilamino.

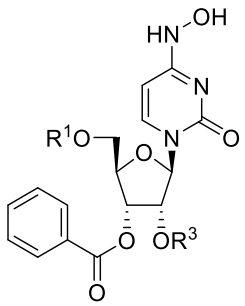
En formas de realización ejemplificadas de la Fórmula VI, R^8 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, s-pentilo, t-pentilo, neopentilo, 3-pentilo, hexilo, t-hexilo, 4-septilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, 2,6-dimetilfenilo, isopropóxido, terc-butóxido, n-propilamino, n-isopropilamino, n-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino o N,N-dipropilamino.

En formas de realización ejemplificadas de la Fórmula VI, R^9 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, s-pentilo, t-pentilo, neopentilo, 3-pentilo, hexilo, t-hexilo, 4-septilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, 2,6-dimetilfenilo, isopropóxido, terc-butóxido, n-propilamino, n-isopropilamino, n-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino o N,N-dipropilamino.

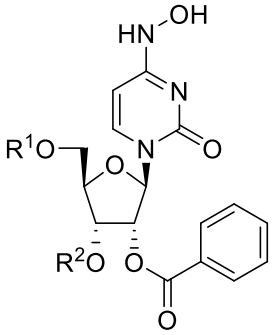
En ciertas formas de realización, la revelación se refiere a un compuesto de la Fórmula VIa a f,



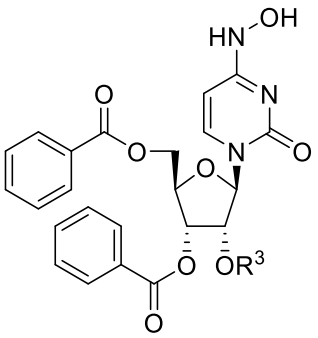
Fórmula VIa

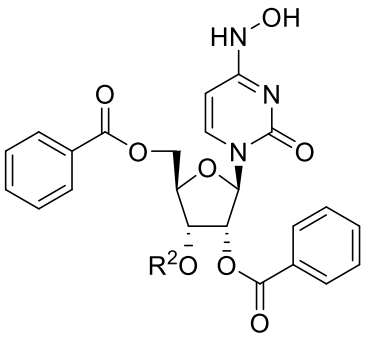


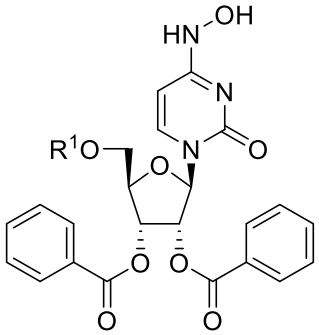
Fórmula VIb



Fórmula VIc







Fórmula VId **Fórmula VIe** **Fórmula VIf**

o un tautómero del mismo una sal farmacéutica o fisiológica del mismo, en las que

R^1-R^3 son como se define en las Fórmulas II-VI y R^6-R^{17} y el lípido es como se define en las Fórmulas I-VI.

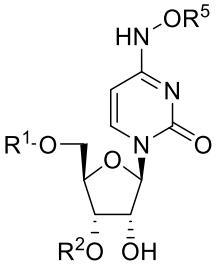
En formas de realización ejemplificadas de la Fórmula VIa a f, R^6 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, s-pentilo, t-pentilo, neopentilo, 3-pentilo, hexilo, t-hexilo, 4-septilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, 2,6-dimetilfenilo, isopropóxido, terc-butóxido, n-propilamino, n-isopropilamino, n-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino o N,N-dipropilamino.

En formas de realización ejemplificadas de la Fórmula VIa a f, R^7 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, s-pentilo, t-pentilo, neopentilo, 3-pentilo, hexilo, t-hexilo, 4-septilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, 2,6-dimetilfenilo, isopropóxido, terc-butóxido, n-propilamino, n-isopropilamino, n-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino o N,N-dipropilamino.

En formas de realización ejemplificadas de la Fórmula VIa a f, R^8 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, s-pentilo, t-pentilo, neopentilo, 3-pentilo, hexilo, t-hexilo, 4-septilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, 2,6-dimetilfenilo, isopropóxido, terc-butóxido, n-propilamino, n-isopropilamino, n-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino o N,N-dipropilamino.

En formas de realización ejemplificadas de la Fórmula VIa a f, R^9 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, s-pentilo, t-pentilo, neopentilo, 3-pentilo, hexilo, t-hexilo, 4-septilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, 2,6-dimetilfenilo, isopropóxido, terc-butóxido, n-propilamino, n-isopropilamino, n-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino o N,N-dipropilamino.

En ciertas formas de realización, la revelación se refiere a un compuesto de la Fórmula VII,



Fórmula VII

o un tautómero del mismo o una sal farmacéutica o fisiológica del mismo, en la que

Cada uno de R^1, R^2 y R^5 son como se definen en las Fórmulas II-VI y R^6-R^{17} y el lípido es como se define en las Fórmulas I-VI.

En formas de realización ejemplificadas de la Fórmula VII, R^6 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, s-pentilo, t-pentilo, neopentilo, 3-pentilo, hexilo, t-hexilo, 4-septilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo,

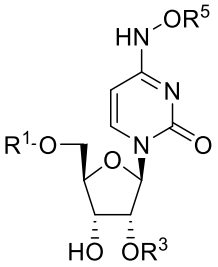
fenilo, 2,6-dimetilfenilo, isopropóxido, terc-butóxido, n-propilamino, n-isopropilamino, n-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino o N,N-dipropilamino.

En formas de realización ejemplificadas de la Fórmula VII, R^7 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, s-pentilo, t-pentilo, neopentilo, 3-pentilo, hexilo, t-hexilo, 4-septilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, 2,6-dimetilfenilo, isopropóxido, terc-butóxido, n-propilamino, n-isopropilamino, n-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino o N,N-dipropilamino.

En formas de realización ejemplificadas de la Fórmula VII, R^8 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, s-pentilo, t-pentilo, neopentilo, 3-pentilo, hexilo, t-hexilo, 4-septilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, 2,6-dimetilfenilo, isopropóxido, terc-butóxido, n-propilamino, n-isopropilamino, n-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino o N,N-dipropilamino.

En formas de realización ejemplificadas de la Fórmula VII, R^9 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, s-pentilo, t-pentilo, neopentilo, 3-pentilo, hexilo, t-hexilo, 4-septilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, 2,6-dimetilfenilo, isopropóxido, terc-butóxido, n-propilamino, n-isopropilamino, n-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino o N,N-dipropilamino.

En ciertas formas de realización, la revelación se refiere a un compuesto de la Fórmula VIII,



Fórmula VIII

o un tautómero del mismo o una sal farmacéutica o fisiológica del mismo, en la que

R^1, R^3 y R^5, son como se define en las Fórmulas II-VII y R^6-R^{17} y el lípido es como se define en las Fórmulas I-VII.

En formas de realización ejemplificadas de la Fórmula VIII, R^6 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, s-pentilo, t-pentilo, neopentilo, 3-pentilo, hexilo, t-hexilo, 4-septilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, 2,6-dimetilfenilo, isopropóxido, terc-butóxido, n-propilamino, n-isopropilamino, n-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino y N,N-dipropilamino.

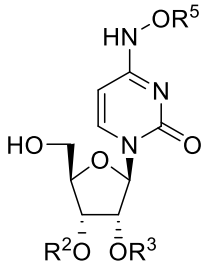
En formas de realización ejemplificadas de la Fórmula VIII, R^7 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, s-pentilo, t-pentilo, neopentilo, 3-pentilo, hexilo, t-hexilo, 4-septilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, 2,6-dimetilfenilo, isopropóxido, terc-butóxido, n-propilamino, n-isopropilamino, n-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino o N,N-dipropilamino.

En formas de realización ejemplificadas de la Fórmula VIII, R^8 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, s-pentilo, t-pentilo, neopentilo, 3-pentilo, hexilo, t-hexilo, 4-septilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, 2,6-dimetilfenilo, isopropóxido, terc-butóxido, n-propilamino, n-isopropilamino, n-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino o N,N-dipropilamino.

En formas de realización ejemplificadas de la Fórmula VIII, R^9 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, s-pentilo, t-pentilo, neopentilo, 3-pentilo, hexilo, t-hexilo, 4-septilo,

ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, 2,6-dimetilfenilo, isopropóxido, terc-butóxido, n-propilamino, n-isopropilamino, n-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino o N,N-dipropilamino.

En ciertas formas de realización, la revelación se refiere a un compuesto de la Fórmula IX,



Fórmula IX

o un tautómero del mismo o una sal farmacéutica o fisiológica del mismo, en la que

R^2, R^3 y R^5 son como se define en las Fórmulas II-VIII y R^6-R^{17} y el lípido son como se define en las Fórmulas I-VIII.

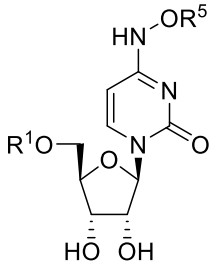
En formas de realización ejemplificadas de la Fórmula IX, R^6 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, s-pentilo, t-pentilo, neopentilo, 3-pentilo, hexilo, t-hexilo, 4-septilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, 2,6-dimetilfenilo, isopropóxido, terc-butóxido, n-propilamino, n-isopropilamino, n-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino o N,N-dipropilamino.

En formas de realización ejemplificadas de la Fórmula IX, R^7 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, s-pentilo, t-pentilo, neopentilo, 3-pentilo, hexilo, t-hexilo, 4-septilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, 2,6-dimetilfenilo, isopropóxido, terc-butóxido, n-propilamino, n-isopropilamino, n-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino o N,N-dipropilamino.

En formas de realización ejemplificadas de la Fórmula IX, R^8 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, s-pentilo, t-pentilo, neopentilo, 3-pentilo, hexilo, t-hexilo, 4-septilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, 2,6-dimetilfenilo, isopropóxido, terc-butóxido, n-propilamino, n-isopropilamino, n-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino o N,N-dipropilamino.

En formas de realización ejemplificadas de la Fórmula IX, R^9 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, s-pentilo, t-pentilo, neopentilo, 3-pentilo, hexilo, t-hexilo, 4-septilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, 2,6-dimetilfenilo, isopropóxido, terc-butóxido, n-propilamino, n-isopropilamino, n-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino o N,N-dipropilamino.

En ciertas formas de realización, la revelación se refiere a un compuesto de la Fórmula X,



Formula X

o un tautómero del mismo o una sal farmacéutica o fisiológica del mismo, en la que

R^1 y R^5 son como se define en las Fórmulas II-IX y R^6-R^{17} y el lípido son como se define en las Fórmulas I-IX.

En formas de realización ejemplificadas de la Fórmula X, R^6 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, s-pentilo, t-pentilo, neopentilo, 3-pentilo, hexilo, t-hexilo, 4-septilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, 2,6-dimetilfenilo, isopropóxido, terc-butóxido, n-

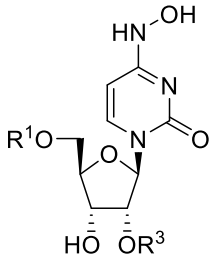
propilamino, n-isopropilamino, n-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino o N,N-dipropilamino.

En formas de realización ejemplificadas de la Fórmula X, R^7 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, s-pentilo, t-pentilo, neopentilo, 3-pentilo, hexilo, t-hexilo, 4-septilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, 2,6-dimetilfenilo, isopropóxido, terc-butóxido, n-propilamino, n-isopropilamino, n-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino o N,N-dipropilamino.

En formas de realización ejemplificadas de la Fórmula X, R^8 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, s-pentilo, t-pentilo, neopentilo, 3-pentilo, hexilo, t-hexilo, 4-septilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, 2,6-dimetilfenilo, isopropóxido, terc-butóxido, n-propilamino, n-isopropilamino, n-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino o N,N-dipropilamino.

En formas de realización ejemplificadas de la Fórmula X, R^9 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, s-pentilo, t-pentilo, neopentilo, 3-pentilo, hexilo, t-hexilo, 4-septilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, 2,6-dimetilfenilo, isopropóxido, terc-butóxido, n-propilamino, n-isopropilamino, n-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino o N,N-dipropilamino.

En ciertas formas de realización, la revelación se refiere a un compuesto de la Fórmula XI,



Fórmula XI

o un tautómero del mismo o una sal farmacéutica o fisiológica del mismo, en la que

R^1 y R^3 son como se define en las Fórmulas II-X y R^6-R^{17} y el lípido son como se define en las Fórmulas I-X.

En formas de realización ejemplificadas de la Fórmula XI, R^6 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, s-pentilo, t-pentilo, neopentilo, 3-pentilo, hexilo, t-hexilo, 4-septilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, 2,6-dimetilfenilo, isopropóxido, terc-butóxido, n-propilamino, n-isopropilamino, n-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino o N,N-dipropilamino.

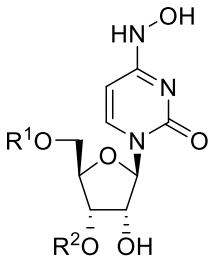
En formas de realización ejemplificadas de la Fórmula XI, R^7 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, s-pentilo, t-pentilo, neopentilo, 3-pentilo, hexilo, t-hexilo, 4-septilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, 2,6-dimetilfenilo, isopropóxido, terc-butóxido, n-propilamino, n-isopropilamino, n-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino o N,N-dipropilamino.

En formas de realización ejemplificadas de la Fórmula XI, R^8 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, s-pentilo, t-pentilo, neopentilo, 3-pentilo, hexilo, t-hexilo, 4-septilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, 2,6-dimetilfenilo, isopropóxido, terc-butóxido, n-propilamino, n-isopropilamino, n-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino o N,N-dipropilamino.

En formas de realización ejemplificadas de la Fórmula XI, R^9 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, s-pentilo, t-pentilo, neopentilo, 3-pentilo, hexilo, t-hexilo, 4-septilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, 2,6-dimetilfenilo, isopropóxido, terc-butóxido, n-

propilamino, n-isopropilamino, n-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino o N,N-dipropilamino.

En ciertas formas de realización, la revelación se refiere a un compuesto de la Fórmula XII,



Fórmula XII

o un tautómero del mismo o una sal farmacéutica o fisiológica del mismo, en la que

R^1 y R^2 son como se define en las Fórmulas II-XII y R^6-R^{17} y el lípido son como se define en las Fórmulas I-XI.

En formas de realización ejemplificadas de la Fórmula XII, R^6 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, s-pentilo, t-pentilo, neopentilo, 3-pentilo, hexilo, t-hexilo, 4-septilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, 2,6-dimetilfenilo, isopropóxido, terc-butóxido, n-propilamino, n-isopropilamino, n-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino o N,N-dipropilamino.

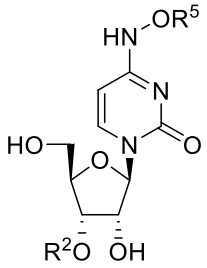
En formas de realización ejemplificadas de la Fórmula XII, R^7 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, s-pentilo, t-pentilo, neopentilo, 3-pentilo, hexilo, t-hexilo, 4-septilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, 2,6-dimetilfenilo, isopropóxido, terc-butóxido, n-propilamino, n-isopropilamino, n-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino o N,N-dipropilamino.

En formas de realización ejemplificadas de la Fórmula XII, R^8 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, s-pentilo, t-pentilo, neopentilo, 3-pentilo, hexilo, t-hexilo, 4-septilo,

ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, 2,6-dimetilfenilo, isopropóxido, terc-butóxido, n-propilamino, n-isopropilamino, n-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino o N,N-dipropilamino.

En formas de realización ejemplificadas de la Fórmula XII, R^9 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, s-pentilo, t-pentilo, neopentilo, 3-pentilo, hexilo, t-hexilo, 4-septilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, 2,6-dimetilfenilo, isopropóxido, terc-butóxido, n-propilamino, n-isopropilamino, n-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino o N,N-dipropilamino.

En ciertas formas de realización, la revelación se refiere a un compuesto de la Fórmula XIII,



Fórmula XIII

o un tautómero del mismo o una sal farmacéutica o fisiológica del mismo, en la que

R^2 y R^5 son como se define en las Fórmulas II-XII y R^6-R^{17} y el lípido son como se define en las Fórmulas I-XII.

En formas de realización ejemplificadas de la Fórmula XIII, R^6 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, s-pentilo, t-pentilo, neopentilo, 3-pentilo, hexilo, t-hexilo, 4-septilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, 2,6-dimetilfenilo, isopropóxido, terc-butóxido, n-propilamino, n-isopropilamino, n-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino o N,N-dipropilamino.

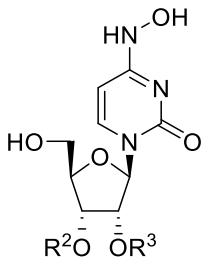
En formas de realización ejemplificadas de la Fórmula XIII, R^7 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, s-

butilo, t-butilo, pentilo, s-pentilo, t-pentilo, neopentilo, 3-pentilo, hexilo, t-hexilo, 4-septilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, 2,6-dimetilfenilo, isopropóxido, terc-butóxido, n-propilamino, n-isopropilamino, n-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino o N,N-dipropilamino.

En formas de realización ejemplificadas de la Fórmula XIII, R^8 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, s-pentilo, t-pentilo, neopentilo, 3-pentilo, hexilo, t-hexilo, 4-septilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, 2,6-dimetilfenilo, isopropóxido, terc-butóxido, n-propilamino, n-isopropilamino, n-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino o N,N-dipropilamino.

En formas de realización ejemplificadas de la Fórmula XIII, R^9 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, s-pentilo, t-pentilo, neopentilo, 3-pentilo, hexilo, t-hexilo, 4-septilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, 2,6-dimetilfenilo, isopropóxido, terc-butóxido, n-propilamino, n-isopropilamino, n-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino o N,N-dipropilamino.

En ciertas formas de realización, la revelación se refiere a un compuesto de la Fórmula XIV,



Fórmula XIV

O un tautómero del mismo o una sal farmacéutica o fisiológica del mismo, en la que

R^2 y R^3 son como se define en las Fórmulas II-XIII y R^6-R^{17} y el lípido son como se define en las Fórmulas I-XIII.

En formas de realización ejemplificadas de la Fórmula XIV, R^6 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, s-pentilo, t-pentilo, neopentilo, 3-pentilo, hexilo, t-hexilo, 4-septilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, 2,6-dimetilfenilo, isopropóxido, terc-butóxido, n-propilamino, n-isopropilamino, n-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino o N,N-dipropilamino.

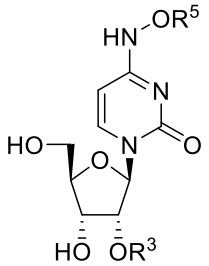
En formas de realización ejemplificadas de la Fórmula XIV, R^7 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, s-pentilo, t-pentilo, neopentilo, 3-pentilo, hexilo, t-hexilo, 4-septilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, 2,6-dimetilfenilo, isopropóxido, terc-butóxido, n-propilamino, n-isopropilamino, n-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino o N,N-dipropilamino.

En formas de realización ejemplificadas de la Fórmula XIV, R^8 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, s-pentilo, t-pentilo, neopentilo, 3-pentilo, hexilo, t-hexilo, 4-septilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, 2,6-dimetilfenilo, isopropóxido, terc-butóxido, n-propilamino, n-isopropilamino, n-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino o N,N-dipropilamino.

En formas de realización ejemplificadas de la Fórmula XIV, R^9 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, s-pentilo, t-pentilo, neopentilo, 3-pentilo, hexilo, t-hexilo, 4-septilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, 2,6-dimetilfenilo, isopropóxido, terc-butóxido, n-

propilamino, n-isopropilamino, n-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino o N,N-dipropilamino.

En ciertas formas de realización, la revelación se refiere a un compuesto de la Fórmula XV,



Fórmula XV

o un tautómero del mismo o una sal farmacéutica o fisiológica del mismo, en la que

R^3 y R^5 son como se define en las Fórmulas II-XIV y R^6-R^{17} y el lípido son como se define en las Fórmulas I-XIV.

En formas de realización ejemplificadas de la Fórmula XV, R^6 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, s-pentilo, t-pentilo, neopentilo, 3-pentilo, hexilo, t-hexilo, 4-septilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, 2,6-dimetilfenilo, isopropóxido, terc-butóxido, n-propilamino, n-isopropilamino, n-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino o N,N-dipropilamino.

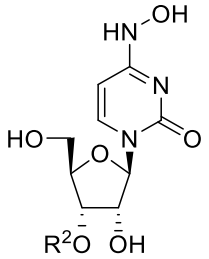
En formas de realización ejemplificadas de la Fórmula XV, R^7 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, s-pentilo, t-pentilo, neopentilo, 3-pentilo, hexilo, t-hexilo, 4-septilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, 2,6-dimetilfenilo, isopropóxido, terc-butóxido, n-propilamino, n-isopropilamino, n-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino o N,N-dipropilamino.

En formas de realización ejemplificadas de la Fórmula XV, R^8 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, s-pentilo, t-pentilo, neopentilo, 3-pentilo, hexilo, t-hexilo, 4-septilo,

ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, 2,6-dimetilfenilo, isopropóxido, terc-butóxido, n-propilamino, n-isopropilamino, n-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino o N,N-dipropilamino.

En formas de realización ejemplificadas de la Fórmula XV, R^9 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, s-pentilo, t-pentilo, neopentilo, 3-pentilo, hexilo, t-hexilo, 4-septilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, 2,6-dimetilfenilo, isopropóxido, terc-butóxido, n-propilamino, n-isopropilamino, n-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino o N,N-dipropilamino.

En ciertas formas de realización, la revelación se refiere a un compuesto de la Fórmula XVI,



Fórmula XVI

o un tautómero del mismo o una sal farmacéutica o fisiológica del mismo, en la que

R^2 es como se define en las Fórmulas II-XV y R^6-R^{17} y el lípido son como se define en las Fórmulas I-XV.

En formas de realización ejemplificadas de la Fórmula XVI, R^6 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, s-pentilo, t-pentilo, neopentilo, 3-pentilo, hexilo, t-hexilo, 4-septilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, 2,6-dimetilfenilo, isopropóxido, terc-butóxido, n-propilamino, n-isopropilamino, n-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino o N,N-dipropilamino.

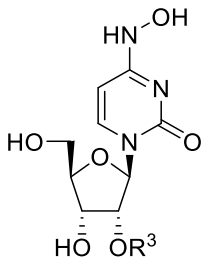
En formas de realización ejemplificadas de la Fórmula XVI, R^7 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, s-

butilo, t-butilo, pentilo, s-pentilo, t-pentilo, neopentilo, 3-pentilo, hexilo, t-hexilo, 4-septilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, 2,6-dimetilfenilo, isopropóxido, terc-butóxido, n-propilamino, n-isopropilamino, n-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino o N,N-dipropilamino.

En formas de realización ejemplificadas de la Fórmula XVI, R^8 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, s-pentilo, t-pentilo, neopentilo, 3-pentilo, hexilo, t-hexilo, 4-septilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, 2,6-dimetilfenilo, isopropóxido, terc-butóxido, n-propilamino, n-isopropilamino, n-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino o N,N-dipropilamino.

En formas de realización ejemplificadas de la Fórmula XVI, R^9 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, s-pentilo, t-pentilo, neopentilo, 3-pentilo, hexilo, t-hexilo, 4-septilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, 2,6-dimetilfenilo, isopropóxido, terc-butóxido, n-propilamino, n-isopropilamino, n-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino o N,N-dipropilamino.

En ciertas formas de realización, la revelación se refiere a un compuesto de la Fórmula XVII,



Fórmula XVII

O un tautómero del mismo o una sal farmacéutica o fisiológica del mismo, en la que

R^3 es como se define en las Fórmulas II-XVI y R^6-R^{17} y el lípido son como se define en las Fórmulas I-XVI.

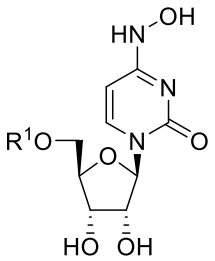
En formas de realización ejemplificadas de la Fórmula XVII, R^6 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, s-pentilo, t-pentilo, neopentilo, 3-pentilo, hexilo, t-hexilo, 4-septilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, 2,6-dimetilfenilo, isopropóxido, terc-butóxido, n-propilamino, n-isopropilamino, n-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino o N,N-dipropilamino.

En formas de realización ejemplificadas de la Fórmula XVII, R^7 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, s-pentilo, t-pentilo, neopentilo, 3-pentilo, hexilo, t-hexilo, 4-septilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, 2,6-dimetilfenilo, isopropóxido, terc-butóxido, n-propilamino, n-isopropilamino, n-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino o N,N-dipropilamino.

En formas de realización ejemplificadas de la Fórmula XVII, R^8 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, s-pentilo, t-pentilo, neopentilo, 3-pentilo, hexilo, t-hexilo, 4-septilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, 2,6-dimetilfenilo, isopropóxido, terc-butóxido, n-propilamino, n-isopropilamino, n-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino o N,N-dipropilamino.

En formas de realización ejemplificadas de la Fórmula XVII, R^9 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, s-pentilo, t-pentilo, neopentilo, 3-pentilo, hexilo, t-hexilo, 4-septilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, 2,6-dimetilfenilo, isopropóxido, terc-butóxido, n-propilamino, n-isopropilamino, n-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino o N,N-dipropilamino.

En ciertas formas de realización, la revelación se refiere a un compuesto de la Fórmula XVIII,



Fórmula XVIII

o un tautómero del mismo o una sal farmacéutica o fisiológica del mismo, en la que

R^1 es como se define en las Fórmulas II-XVII y R^6-R^{17} y el lípido son como se define en las Fórmulas I-XVII.

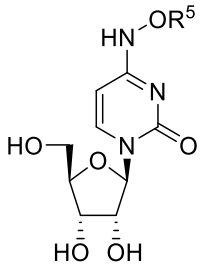
En formas de realización ejemplificadas de la Fórmula XVIII, R^6 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, s-pentilo, t-pentilo, neopentilo, 3-pentilo, hexilo, t-hexilo, 4-septilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, 2,6-dimetilfenilo, isopropóxido, terc-butóxido, n-propilamino, n-isopropilamino, n-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino o N,N-dipropilamino.

En formas de realización ejemplificadas de la Fórmula XVIII, R^7 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, s-pentilo, t-pentilo, neopentilo, 3-pentilo, hexilo, t-hexilo, 4-septilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, 2,6-dimetilfenilo, isopropóxido, terc-butóxido, n-propilamino, n-isopropilamino, n-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino o N,N-dipropilamino.

En formas de realización ejemplificadas de la Fórmula XVIII, R^8 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, s-pentilo, t-pentilo, neopentilo, 3-pentilo, hexilo, t-hexilo, 4-septilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, 2,6-dimetilfenilo, isopropóxido, terc-butóxido, n-propilamino, n-isopropilamino, n-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino o N,N-dipropilamino.

En formas de realización ejemplificadas de la Fórmula XVIII, R^9 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, s-pentilo, t-pentilo, neopentilo, 3-pentilo, hexilo, t-hexilo, 4-septilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, 2,6-dimetilfenilo, isopropóxido, terc-butóxido, n-propilamino, n-isopropilamino, n-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino o N,N-dipropilamino.

En ciertas formas de realización, la revelación se refiere a un compuesto de la Fórmula XIX,



Fórmula XIX

o un tautómero del mismo o una sal farmacéutica o fisiológica del mismo, en la que

R^5 es como se define en las Fórmulas II-XVIII y R^6-R^{17} y el lípido son como se define en las Fórmulas I-XVIII.

En formas de realización ejemplificadas de la Fórmula XIX, R^6 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, s-pentilo, t-pentilo, neopentilo, 3-pentilo, hexilo, t-hexilo, 4-septilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, 2,6-dimetilfenilo, isopropóxido, terc-butóxido, n-propilamino, n-isopropilamino, n-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino o N,N-dipropilamino.

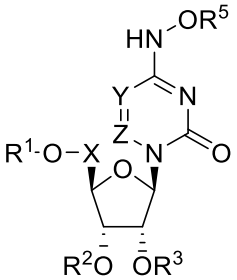
En formas de realización ejemplificadas de la Fórmula XIX, R^7 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, s-pentilo, t-pentilo, neopentilo, 3-pentilo, hexilo, t-hexilo, 4-septilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, 2,6-dimetilfenilo, isopropóxido, terc-butóxido, n-

propilamino, n-isopropilamino, n-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino o N,N-dipropilamino.

En formas de realización ejemplificadas de la Fórmula XIX, R^8 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, s-pentilo, t-pentilo, neopentilo, 3-pentilo, hexilo, t-hexilo, 4-septilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, 2,6-dimetilfenilo, isopropóxido, terc-butóxido, n-propilamino, n-isopropilamino, n-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino o N,N-dipropilamino.

En formas de realización ejemplificadas de la Fórmula XIX, R^9 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, s-pentilo, t-pentilo, neopentilo, 3-pentilo, hexilo, t-hexilo, 4-septilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, 2,6-dimetilfenilo, isopropóxido, terc-butóxido, n-propilamino, n-isopropilamino, n-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino o N,N-dipropilamino.

En ciertas formas de realización, la revelación se refiere a un compuesto de la Fórmula XX,



Fórmula XX

o un tautómero del mismo o una sal farmacéutica o fisiológica del mismo, en la que

X es CH_2, $CHCH_3$, $C(CH_3)_2$, CHF, CF_2 o CD_2;

Y es N o CR';

Z es N o CR'';

R' es hidrógeno, deuterio, halógeno, hidroxilo, amino, tiol, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, cicloalquilo,

heterociclilo o carbonilo, en el que R' está sustituido de manera opcional con uno o más, el mismo o diferente, R^{10};

R'' es hidrógeno, deuterio, halógeno, hidroxilo, amino, tiol, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, cicloalquilo, heterociclilo, hidroxilo, tiol o carbonilo, en el que R'' está sustituido de manera opcional con uno o más, el mismo o diferente, R^{10};

En donde R^1, R^3 y R^5 son como se define en las Fórmulas II-XIX

con la condición de que R^1, R^2, R^3 y R^5 no sean todos H;

y R^6-R^{17} y el lípido es como se define en las Fórmulas I-XIX.

En formas de realización ejemplificadas de la Fórmula XX, R^6 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, s-pentilo, t-pentilo, neopentilo, 3-pentilo, hexilo, t-hexilo, 4-septilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, 2,6-dimetilfenilo, isopropóxido, terc-butóxido, n-propilamino, n-isopropilamino, n-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino o N,N-dipropilamino.

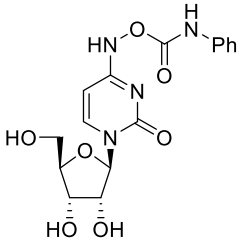
En formas de realización ejemplificadas de la Fórmula XX, R^7 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, s-pentilo, t-pentilo, neopentilo, 3-pentilo, hexilo, t-hexilo, 4-septilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, 2,6-dimetilfenilo, isopropóxido, terc-butóxido, n-propilamino, n-isopropilamino, n-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino o N,N-dipropilamino.

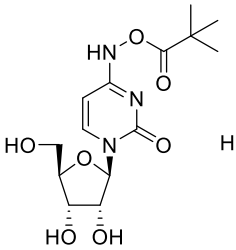
En formas de realización ejemplificadas de la Fórmula XX, R^8 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, s-pentilo, t-pentilo, neopentilo, 3-pentilo, hexilo, t-hexilo, 4-septilo,

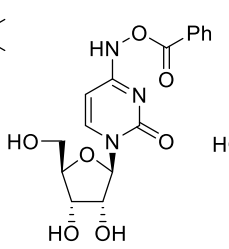
ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, 2,6-dimetilfenilo, isopropóxido, terc-butóxido, n-propilamino, n-isopropilamino, n-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino o N,N-dipropilamino.

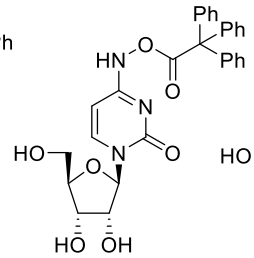
En formas de realización ejemplificadas de la Fórmula XX, R^9 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, s-pentilo, t-pentilo, neopentilo, 3-pentilo, hexilo, t-hexilo, 4-septilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, 2,6-dimetilfenilo, isopropóxido, terc-butóxido, n-propilamino, n-isopropilamino, n-terc-butilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino o N,N-dipropilamino.

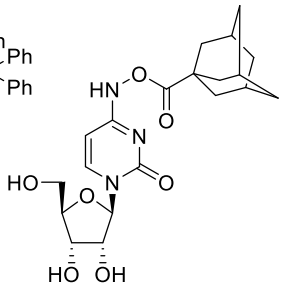
En ciertas formas de realización, un compuesto de la Fórmula XX no es una de las siguientes estructuras:

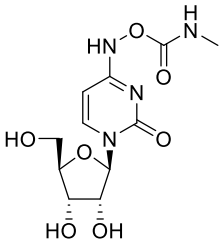


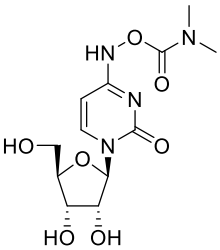


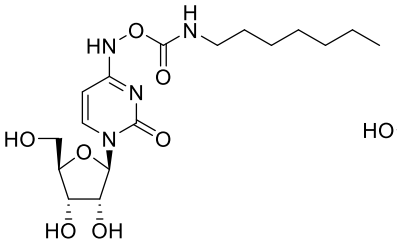


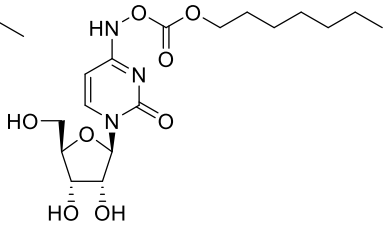


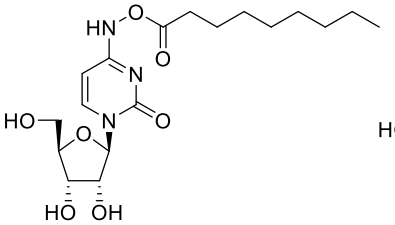


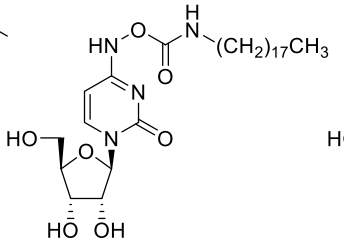


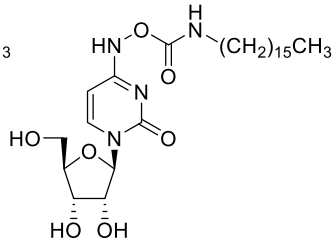


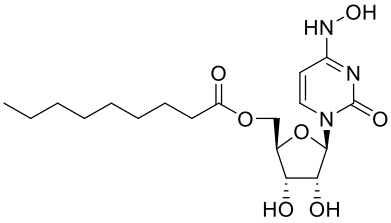


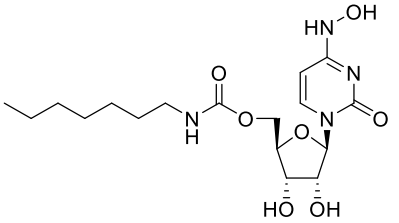


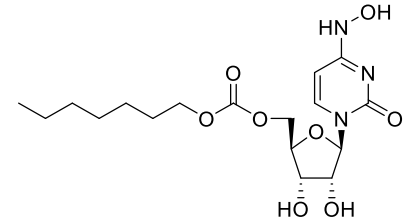


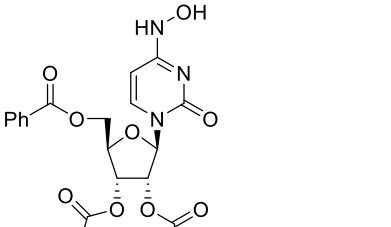


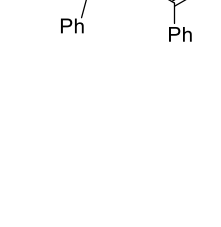


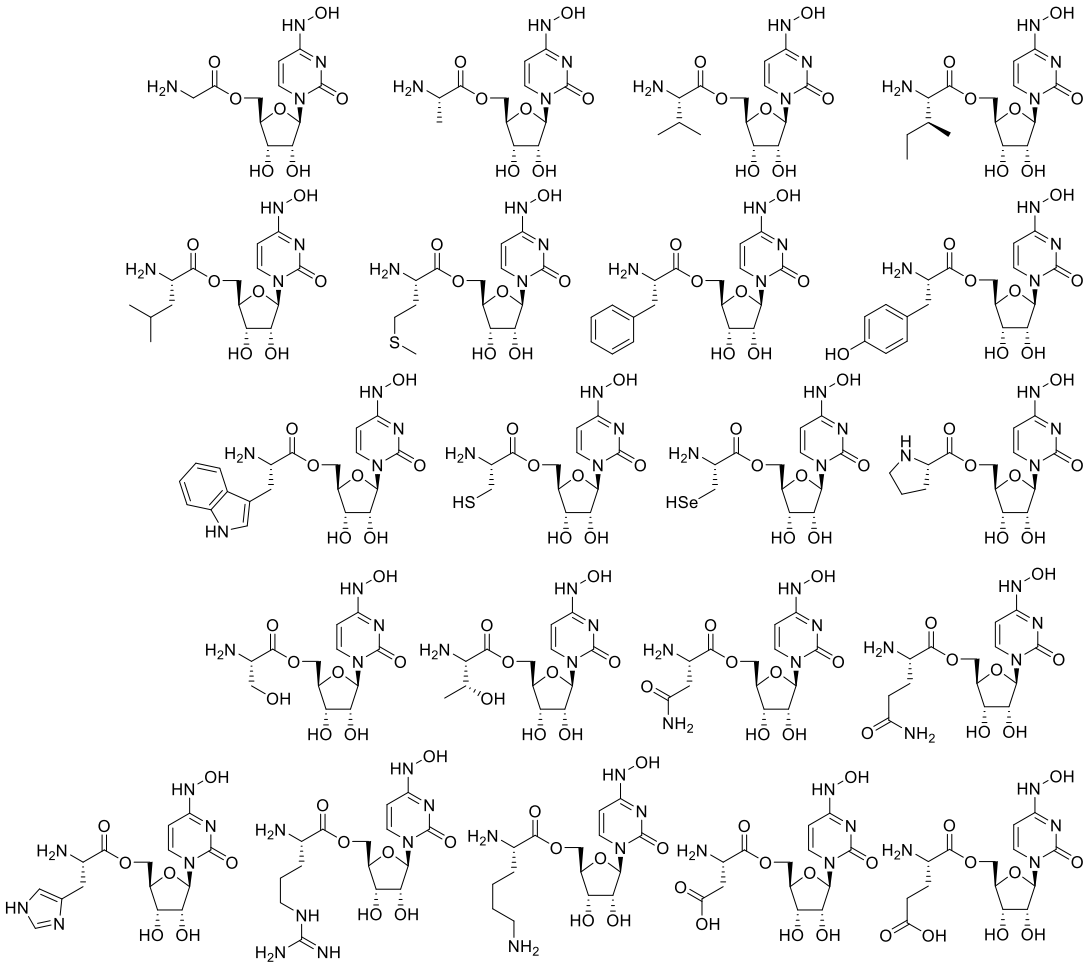






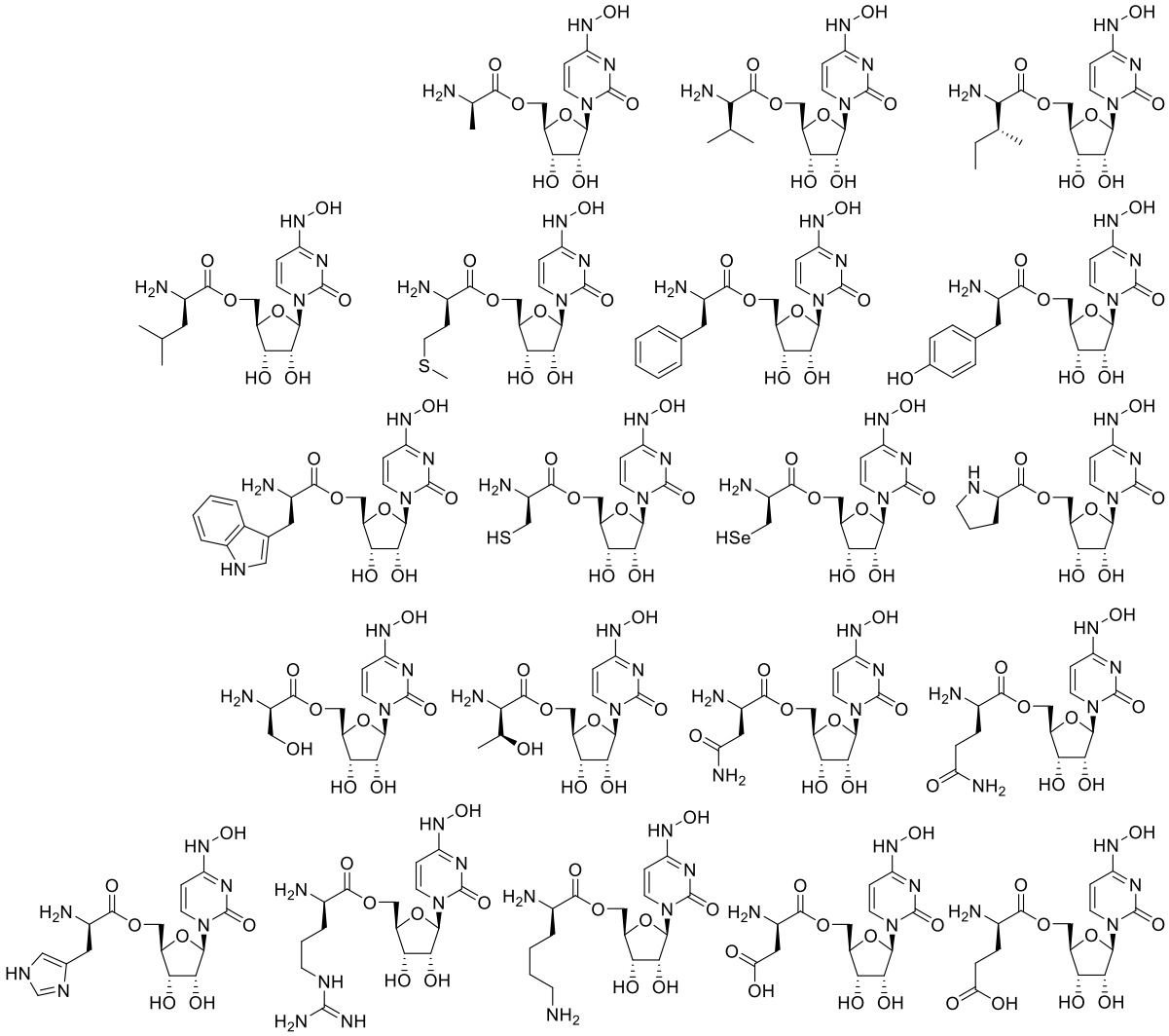






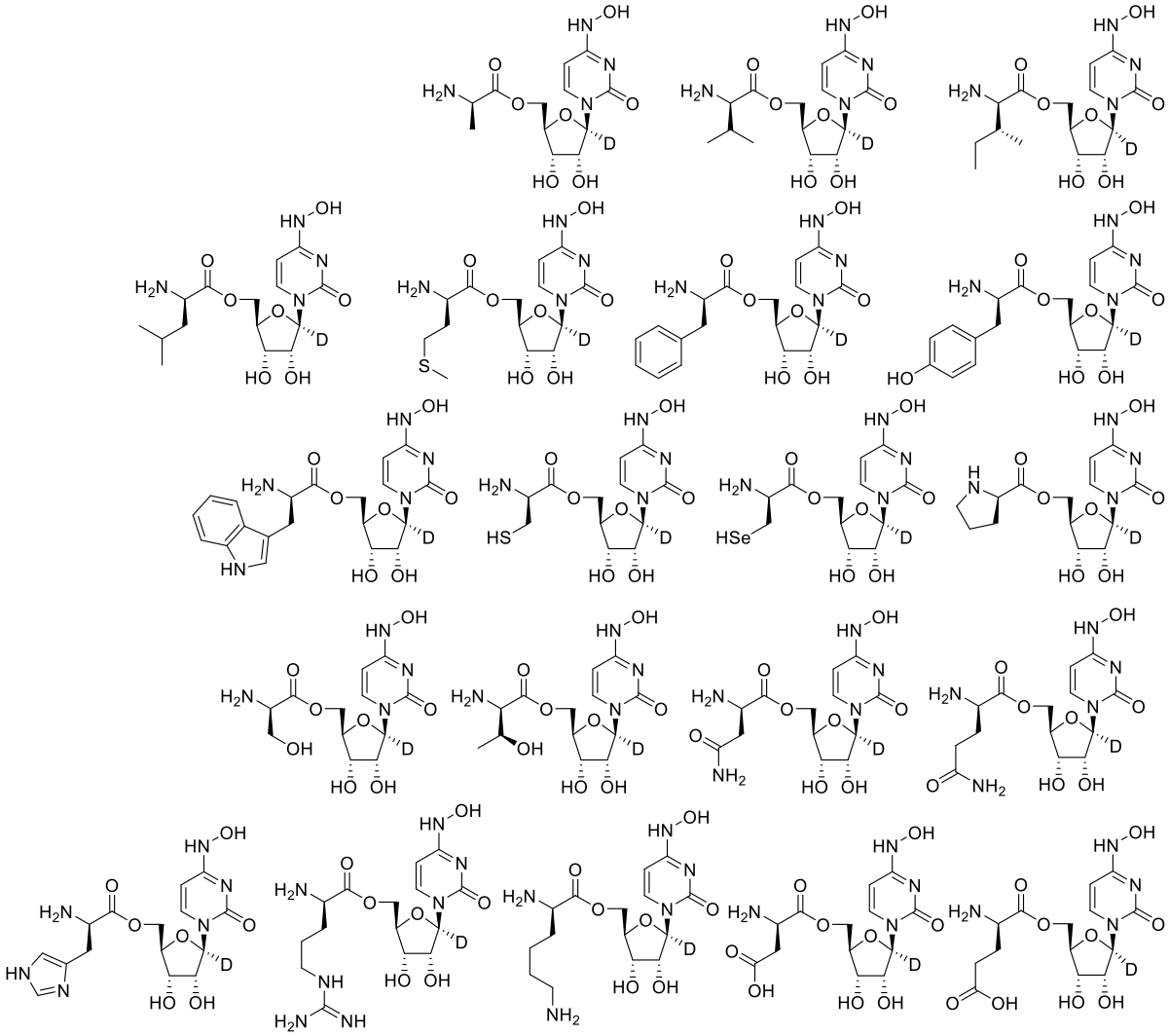
.

En formas de realización ejemplificadas, el compuesto se selecciona de:



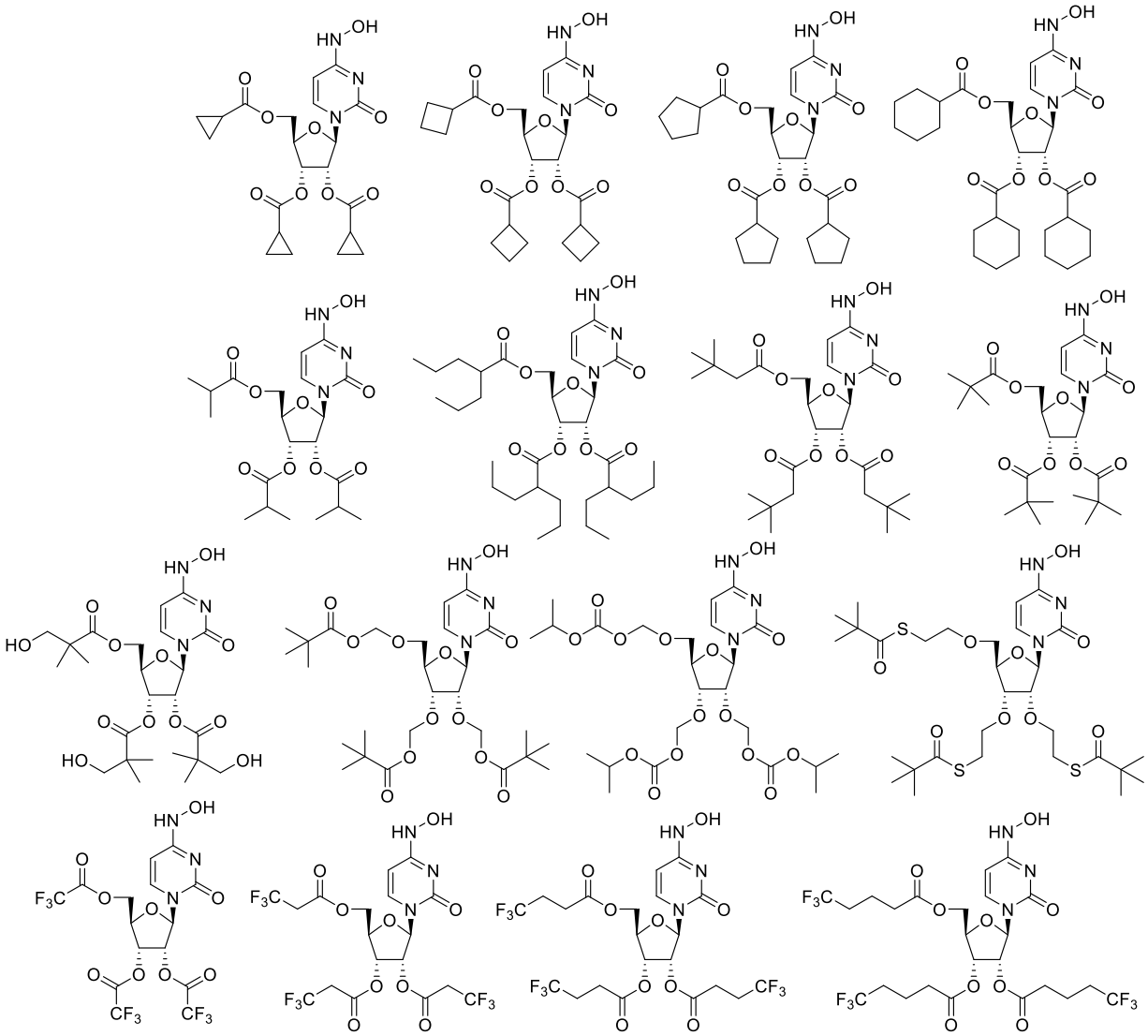
.

En formas de realización ejemplificadas, el compuesto se selecciona de:



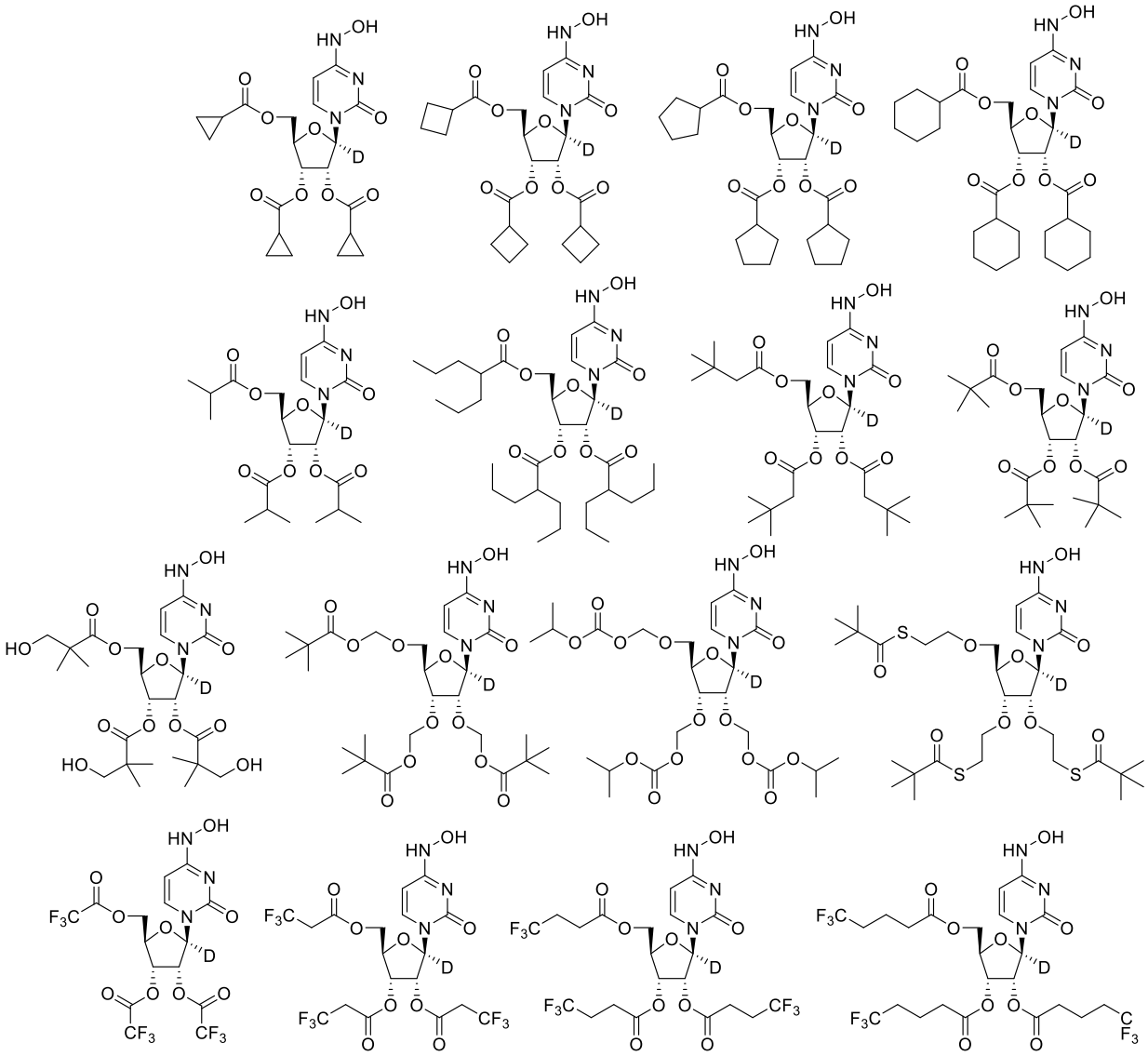
.

En formas de realización ejemplificadas, el compuesto se selecciona de:



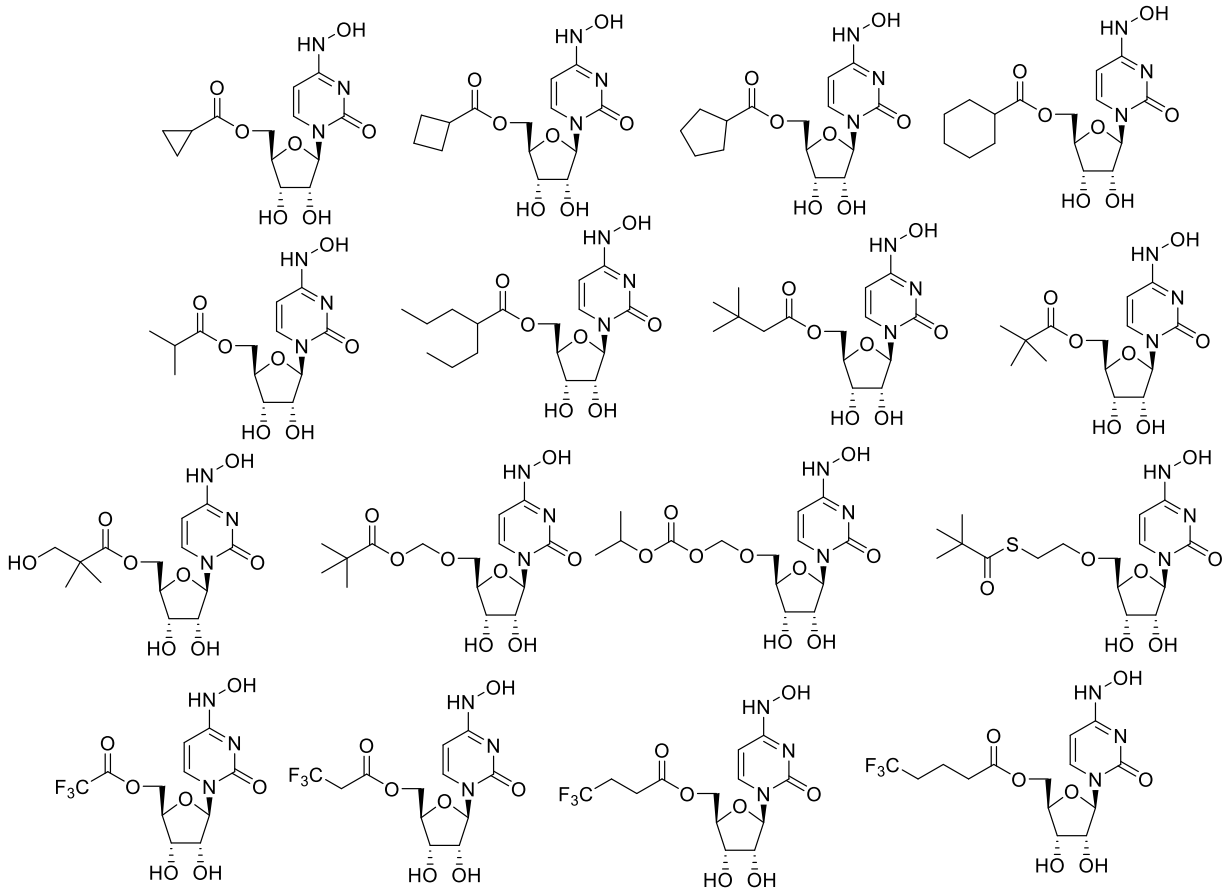
.

En formas de realización ejemplificadas, el compuesto se selecciona de:



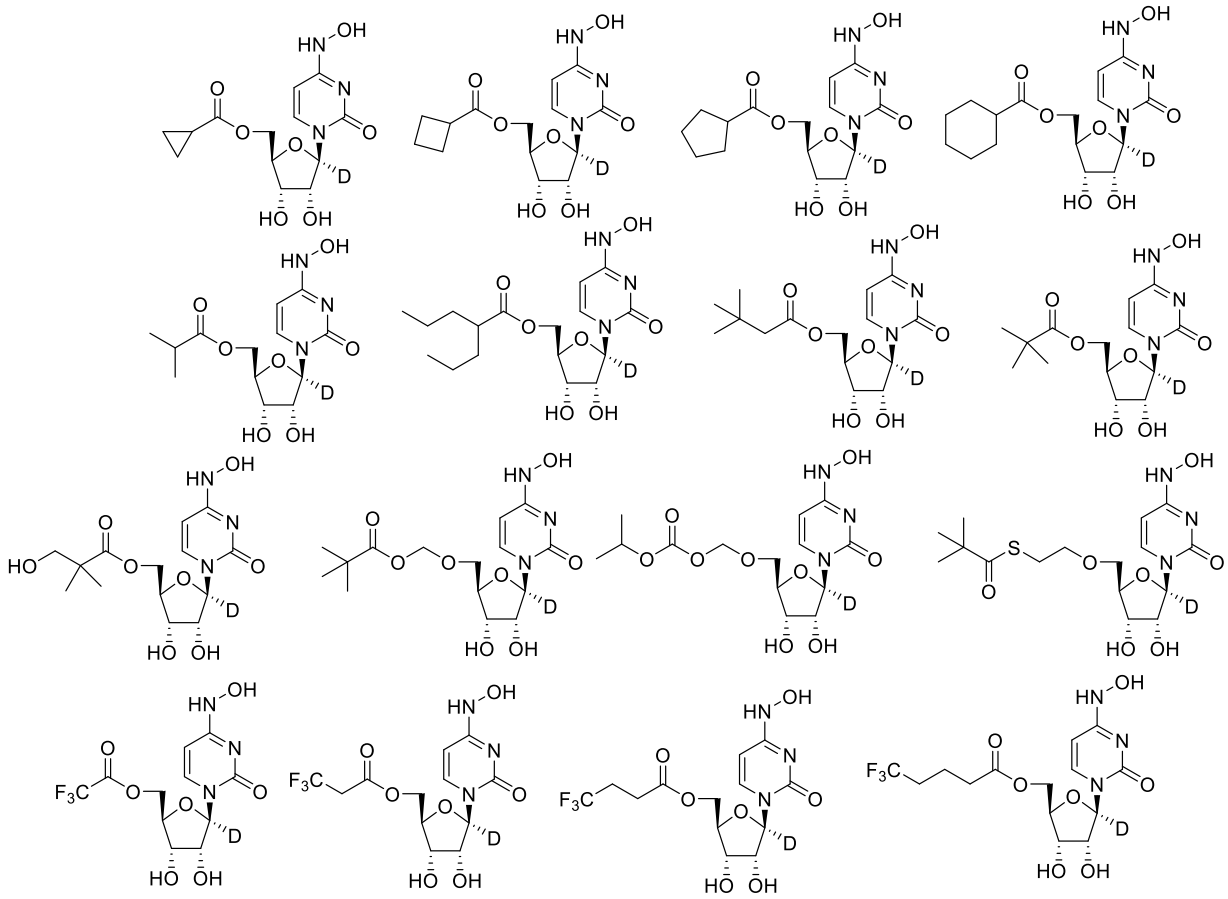
.

En formas de realización ejemplificadas, el compuesto se selecciona de:



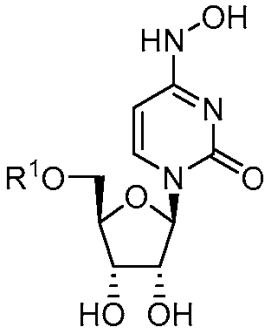
.

En formas de realización ejemplificadas, el compuesto se selecciona de:

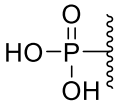
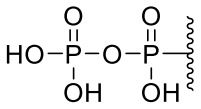
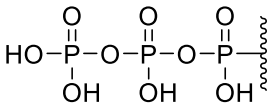
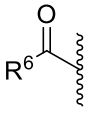


.

En ciertas formas de realización, la revelación se refiere a un compuesto de la Fórmula XXI,



Fórmula XXI

o un tautómero del mismo o una sal farmacéutica o fisiológica del mismo, en la que R^1 es H,  **,**  **,**  **, o**  **, y R^6 es alquilo o carbociclilo. En instancias particlares, R^6 se selecciona de cicloalquilo C_3-C_6, n-alquilo C_3-C_7, y alquilo ramificado C_3-C_7. En instancias más particulares, R^6 es isopropilo.**

Métodos de uso

En ciertas realizaciones, la divulgación se relaciona con métodos para tratar o prevenir una infección viral, que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto o composición farmacéutica divulgada en la presente a un sujeto que lo necesita.

En ciertas realizaciones, la divulgación se relaciona con métodos para tratar o prevenir una infección viral en el sistema nervioso central (SNC), que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto o composición farmacéutica divulgada en la presente a un sujeto que lo necesita.

En ciertas realizaciones, la divulgación se relaciona con métodos para tratar o prevenir una infección por coronavirus en el SNC, que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto o composición farmacéutica divulgada en la presente a un sujeto que lo necesita.

En ciertas realizaciones, la divulgación se relaciona con métodos para tratar o prevenir una infección por SARS-CoV-2 en el SNC, que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto o composición farmacéutica divulgada en la presente a un sujeto que lo necesita.

En ciertas realizaciones, la divulgación se relaciona con métodos para tratar o prevenir una infección viral en el SNC, que comprende administrar una cantidad efectiva de EIDD-1931 a un sujeto que lo necesita.

En ciertas realizaciones, la divulgación se relaciona con métodos para tratar o prevenir una infección por coronavirus en el SNC, que comprende administrar una cantidad efectiva de EIDD-1931 a un sujeto que lo necesita.

En ciertas realizaciones, la divulgación se relaciona con métodos para tratar o prevenir una infección por SARS-CoV-2 en el SNC, que comprende administrar una cantidad efectiva de EIDD-1931 a un sujeto que lo necesita.

En ciertas realizaciones, la divulgación se relaciona con métodos para tratar o prevenir una infección viral en el SNC que comprende administrar una cantidad efectiva de EIDD-2801 a un sujeto que lo necesita.

En ciertas realizaciones, la divulgación se relaciona con métodos para tratar o prevenir una infección por coronavirus en el SNC que comprende administrar una cantidad efectiva de EIDD-2801 a un sujeto que lo necesita.

En ciertas realizaciones, la divulgación se relaciona con métodos para tratar o prevenir una infección por SARS-

CoV-2 en el SNC que comprende administrar una cantidad efectiva de EIDD-2801 a un sujeto que lo necesita.

En ciertas realizaciones, la divulgación se relaciona con métodos para tratar o prevenir una infección viral en el CNS, que comprende administrar una cantidad efectiva de EIDD-2801 a un sujeto que lo necesita.

En ciertas realizaciones, la divulgación se relaciona con métodos para tratar o prevenir una infección por coronavirus en el SNC, que comprende administrar una cantidad efectiva de EIDD-2801 a un sujeto que lo necesita.

En ciertas realizaciones, la divulgación se relaciona con métodos para tratar o prevenir una infección por SARS-CoV-2 en el SNC, que comprende administrar una cantidad efectiva de EIDD-2801 a un sujeto que lo necesita.

En ciertas realizaciones, la divulgación se relaciona con métodos para tratar o prevenir una infección viral en el CNS, que comprende administrar una cantidad efectiva de EIDD-2898 a un sujeto que lo necesita.

En ciertas realizaciones, la divulgación se relaciona con métodos para tratar o prevenir una infección por coronavirus en el SNC, que comprende administrar una cantidad efectiva de EIDD-2898 a un sujeto que lo necesita.

En ciertas realizaciones, la divulgación se relaciona con métodos para tratar o prevenir una infección por SARS-CoV-2 en el SNC, que comprende administrar una cantidad efectiva de EIDD-2898 a un sujeto que lo necesita.

En ciertas realizaciones, la divulgación se relaciona con métodos para tratar o prevenir signos neurológicos de la enfermedad causados por una infección viral en el CNS, que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto o composición farmacéutica divulgada en la presente a un sujeto que lo necesita.

En ciertas realizaciones, la divulgación se relaciona con métodos para tratar o prevenir signos neurológicos de

la enfermedad causados por una infección por coronavirus en el CNS, que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto o composición farmacéutica divulgada en la presente a un sujeto que lo necesita.

En ciertas realizaciones, la divulgación se relaciona con métodos para tratar o prevenir signos neurológicos de enfermedad causados por una infección por SARS-CoV-2 en el CNS, que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto o composición farmacéutica divulgada en la presente a un sujeto que lo necesita.

En ciertas realizaciones, la divulgación se relaciona con métodos para tratar o prevenir signos neurológicos de la enfermedad causados por una infección viral en el CNS, que comprende administrar una cantidad efectiva de EIDD-1931 a un sujeto que lo necesita.

En ciertas realizaciones, la divulgación se relaciona con métodos para tratar o prevenir signos neurológicos de la enfermedad causados por una infección por coronavirus en el CNS, que comprende administrar una cantidad efectiva de EIDD-1931 a un sujeto que lo necesita.

En ciertas realizaciones, la divulgación se relaciona con métodos para tratar o prevenir signos neurológicos de enfermedad causados por una infección por SARS-CoV-2 en el CNS, que comprende administrar una cantidad efectiva de EIDD-1931 a un sujeto que lo necesita.

En ciertas realizaciones, la divulgación se relaciona con métodos para tratar o prevenir signos neurológicos de la enfermedad causados por una infección viral en el CNS, que comprende administrar una cantidad efectiva de EIDD-2801 a un sujeto que lo necesita.

En ciertas realizaciones, la divulgación se relaciona con métodos para tratar o prevenir signos neurológicos de la enfermedad causados por una infección por coronavirus en

el CNS, que comprende administrar una cantidad efectiva de EIDD-2801 a un sujeto que lo necesita.

En ciertas realizaciones, la divulgación se relaciona con métodos para tratar o prevenir signos neurológicos de enfermedad causados por una infección por SARS-CoV-2 en el CNS, que comprende administrar una cantidad efectiva de EIDD-2801 a un sujeto que lo necesita.

En ciertas realizaciones, la divulgación se relaciona con métodos para tratar o prevenir signos neurológicos de la enfermedad causados por una infección viral en el CNS, que comprende administrar una cantidad efectiva de EIDD-2801 a un sujeto que lo necesita.

En ciertas realizaciones, la divulgación se relaciona con métodos para tratar o prevenir signos neurológicos de la enfermedad causados por una infección por coronavirus en el CNS, que comprende administrar una cantidad efectiva de EIDD-2801 a un sujeto que lo necesita.

En ciertas realizaciones, la divulgación se relaciona con métodos para tratar o prevenir signos neurológicos de enfermedad causados por una infección por SARS-CoV-2 en el CNS, que comprende administrar una cantidad efectiva de EIDD-2801 a un sujeto que lo necesita.

En ciertas realizaciones, la divulgación se relaciona con métodos para tratar o prevenir signos neurológicos de la enfermedad causados por una infección viral en el CNS, que comprende administrar una cantidad efectiva de EIDD-2898 a un sujeto que lo necesita.

En ciertas realizaciones, la divulgación se relaciona con métodos para tratar o prevenir signos neurológicos de la enfermedad causados por una infección por coronavirus en el CNS, que comprende administrar una cantidad efectiva de EIDD-2898 a un sujeto que lo necesita.

En ciertas realizaciones, la divulgación se relaciona con métodos para tratar o prevenir signos neurológicos de

enfermedad causados por una infección por SARS-CoV-2 en el CNS, que comprende administrar una cantidad efectiva de EIDD-2898 a un sujeto que lo necesita.

En ciertas realizaciones, el compuesto se administra por inhalación a través de los pulmones.

En algunas realizaciones, el sujeto está en riesgo de presentar síntomas o es diagnosticado con una infección por coronavirus humano, coronavirus del SARS, coronavirus MERS o 2019-nCoV.

En ciertas realizaciones, el sujeto es diagnosticado con gastroenteritis, enfermedad respiratoria aguda, síndrome respiratorio agudo grave, síndrome de fatiga posviral, fiebres hemorrágicas virales, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, o hepatitis.

Formulaciones

En formas de realización de ejemplo, una composición farmacéutica comprende un excipiente aceptable para uso farmacéutico, tal como un portador aceptable para uso farmacéutico, y un compuesto de ejemplo descripto en la presente memoria.

En ciertas formas de realización de ejemplo, la composición farmacéutica comprende, o está en forma de, una sal aceptable para uso farmacéutico, de acuerdo con lo descripto por lo general a continuación. Algunos ejemplos no limitantes, de ácidos orgánicos y/o inorgánicos aceptables para uso farmacéutico adecuados son ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido acético y ácido cítrico, así como también otros ácidos aceptables para uso farmacéutico conocidos *per se* (para los cuales se hace referencia a las referencias mencionadas a continuación).

Cuando los compuestos de ejemplo contienen un grupo ácido así como también un grupo básico, los compuestos

pueden formar sales internas, que también se pueden usar en las composiciones y métodos descriptos en la presente memoria. Cuando un compuesto de ejemplo contiene un heteroátomo donador de hidrógeno (por ej., NH), se contemplan las sales para cubrir los isómeros formados por transferencia de dicho átomo de hidrógeno a un grupo o átomo básico dentro de la molécula.

Las sales aceptables para uso farmacéutico de los compuestos de ejemplo incluyen la adición de ácido y las sales básicas de los mismos. Las sales de adición de ácido adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen sales de acetato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, ciclamato, edisilato, esilato, formato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, hidroyoduro/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato de hidrógeno/fosfato de dihidrógeno, piroglufato, sacarato, estearato, succinato, tanato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato y xinofoato. Las sales básicas adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y zinc. También se pueden formar hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales de hemisulfato y hemicalcio. Para una revisión sobre sales adecuadas, véase el *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use* por Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002), que se incorpora como referencia en la presente memoria.

Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de ejemplo son aquellas que se forman internamente en un compuesto administrado sujeto para el tratamiento o la prevención de enfermedades. Las sales adecuadas incluyen las de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio, manganeso, sales biliares.

Los compuestos de ejemplo se pueden administrar en forma de profármacos. Un profármaco puede incluir un portador unido de manera covalente que libera el fármaco original activo cuando se administra a un sujeto mamífero. Los profármacos se pueden preparar por medio de la modificación de los grupos funcionales presentes en los compuestos de manera tal que las modificaciones se escindan, ya sea en manipulación rutinaria o *in vivo*, a los compuestos originales. Los profármacos incluyen, por ejemplo, compuestos en los que un grupo hidroxilo está unido a cualquier grupo que, cuando se administra a un sujeto, se escinde para formar un grupo hidroxilo libre. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero sin limitación, ésteres, ésteres opcionalmente sustituidos, ésteres ramificados, ésteres ramificados opcionalmente sustituidos, carbonatos, carbonatos opcionalmente sustituidos, carbamatos, carbamatos opcionalmente sustituidos, tioésteres, tioésteres opcionalmente sustituidos, tioésteres ramificados, tioésteres ramificados opcionalmente sustituidos, tiocarbonatos, tiocarbonatos opcionalmente sustituidos, tiocarbonatos de sulfenilo, tiocarbonatos de sulfenilo opcionalmente sustituidos, éster de 2-hidroxipropanoato, éster de 2-hidroxipropanoato opcionalmente sustituido, S-tiocarbonato, S-tiocarbonato opcionalmente sustituido, ditiocarbonatos, ditiocarbonatos opcionalmente sustituidos, tiocarbamatos, tiocarbamatos opcionalmente sustituidos, oximetoxicarbonilo, oximetoxicarbonilo opcionalmente sustituido,

oximetoxicarbonato, oximetoxicarbonato opcionalmente sustituido, oximetoxitiocarbonilo, opcionalmente sustituido oximetoxitiocarbonilo, oximetilcarbonilo, oximetoxitiocarbonilo opcionalmente sustituido, oximetiltiocarbonilo, oximetoxitiocarbonilo opcionalmente sustituido, oximetoxitiocarbonato, oximetoxitiocarbonato opcionalmente sustituido, ésteres de L-aminoácidos, esteres de D-aminoácidos, oximetoxiamino ésteres, ésteres de L-aminoácidos N-sustituidos, ésteres de L-aminoácidos N,N-disustituidos, ésteres de D-aminoácidos N-sustituidos, ésteres de D-aminoácidos N,N-disustituidos, sulfenilo, sulfenilo opcionalmente sustituido, sulfinilo, sulfonilo, sulfito, sulfato, sulfonamida, imidato, imidato opcionalmente sustituido, hidrazonato, hidrazonato opcionalmente sustituido, oximilo, oximilo opcionalmente sustituido, imidinilo, imidinilo opcionalmente sustituido, imidilo, imidilo opcionalmente sustituido, aminal, opcionalmente sustituido aminal, hemiaminal, hemiaminal opcionalmente sustituido, acetal, acetal opcionalmente sustituido, hemiacetal, hemiacetal opcionalmente sustituido, carbonimidato, carbonimidato opcionalmente sustituido, tiocarbonimidato, tiocarbonimidato opcionalmente sustituido, carbonimidilo, carbonimidilo opcionalmente sustituido, carbamimidato, carbamimidato opcionalmente sustituido, carbamimidilo, carbamimidilo opcionalmente sustituido, tioacetal, tioacetal opcionalmente sustituido, S-acil-2-tioetilo, S-acil-2-tioetilo opcionalmente sustituido, (aciloxibencil)éter, éster de (aciloxibencilo), éster de PEG, carbonato de PEG, ésteres de bis-(aciloxibencilo) , ésteres de bis-(aciloxibencilo) opcionalmente sustituidos, ésteres de (aciloxibencilo), ésteres de (aciloxibencilo) opcionalmente sustituidos, o ésteres de BAB, derivados de acetato, formiato y benzoato de grupos funcionales alcohólicos de

los compuestos. Los métodos para estructurar un compuesto como profármacos se pueden encontrar en el libro de Testa y Mayer, *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism*, Wiley (2006). Los profármacos típicos forman el metabolito activo por medio de la transformación del profármaco por enzimas hidrolíticas, la hidrólisis de amida, lactamas, péptidos, ésteres de ácido carboxílico, epóxidos o la escisión de ésteres de ácidos inorgánicos.

En formas de realización de ejemplo, la composición farmacéutica comprende una cantidad efectiva de un compuesto de ejemplo y un portador aceptable para uso farmacéutico. Por lo general, para uso farmacéutico, los compuestos se pueden formular como una preparación farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto y por lo menos un portador, diluyente o excipiente y/o adyuvante aceptable para uso farmacéutico, y de manera opcional uno o más compuestos activos para usos farmacéuticos adicionales. Las preparaciones se pueden preparar de una manera conocida *per se*, que por lo general implica la mezcla de por lo menos un compuesto de acuerdo con la revelación con uno o más portadores aceptables para uso farmacéutico y, si se desea, en combinación con otros compuestos activos para uso farmacéutico, cuando sea necesario bajo condiciones asépticas. Se hace referencia nuevamente a la Patente de los Estados Unidos Núm. 6,372,778, la Patente de los Estados Unidos Núm. 6,369,086, la Patente de los Estados Unidos Núm. 6,369,087 y la Patente de los Estados Unidos 6,372,733 y las referencias adicionales mencionadas con anterioridad, así como también a los manuales estándar, como la última edición de *Remington's Pharmaceutical Sciences*. Las composiciones farmacéuticas reveladas pueden estar en una forma de dosificación unitaria y se pueden empaquetar de manera adecuada, por ejemplo, en una caja, ampolla, vial, botella, bolsita, ampolla o en cualquier

otro portador o contenedor de dosis única o de dosis múltiples adecuado (que se puede etiquetar de manera adecuada); de manera opcional con uno o más folletos que contienen información del producto y/o instrucciones de uso. Por lo general, tales dosificaciones unitarias contendrán de 1 y 1000 mg, y por lo general de 5 y 500 mg, del por lo menos un compuesto de la revelación, por ej., aproximadamente 10, 25, 50, 100, 200, 300, 400, 800 mg por dosificación unitaria.

Los compuestos se pueden administrar por una variedad de vías que incluyen las vías oral, ocular, rectal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular o intranasal, dependiendo principalmente de la preparación específica usada. El compuesto por lo general se administrará en una "cantidad efectiva", por lo que se entiende cualquier cantidad de un compuesto que, tras una administración adecuada, sea suficiente para lograr el efecto terapéutico o profiláctico deseado en el sujeto al que se administra. Por lo general, dependiendo de la afección que se prevenga o trate y la vía de administración, dicha cantidad efectiva por lo general será de 0,01 a 1000 mg por kilogramo de peso corporal del paciente por día, más a menudo de 0,1 a 500 mg, tal como de 1 a 250 mg, por ejemplo, aproximadamente 5, 10, 20, 50, 100, 150, 200 o 250 mg, por kilogramo de peso corporal del paciente por día, que se puede administrar como una dosis diaria única, dividida en una o más dosis diarias. El médico tratante puede determinar las cantidades a administrar, la vía de administración y el régimen de tratamiento adicional, dependiendo de factores tales como la edad, el sexo y el estado general del paciente y la naturaleza y la gravedad de la enfermedad/síntomas a tratar. Se hace referencia nuevamente a la Patente de los Estados Unidos Núm. 6,372,778, la Patente de los Estados

Unidos Núm. 6,369,086, la Patente de los Estados Unidos Núm. 6,369,087 y la Patente de los Estados Unidos 6,372,733 y las referencias adicionales mencionadas con anterioridad, así como también a los manuales estándar, tal como la última edición de *Remington's Pharmaceutical Sciences*.

Dependiendo de la forma de introducción, los compuestos descriptos en la presente memoria se pueden formular de diversas maneras. Las formulaciones que contienen uno o más compuestos se pueden preparar en diversas formas farmacéuticas, tales como gránulos, comprimidos, cápsulas, supositorios, polvos, formulaciones de liberación controlada, suspensiones, emulsiones, cremas, geles, pomadas, ungüentos, lociones o aerosoles y similares. En ciertas formas de realización, las formulaciones se emplean en formas de dosificación sólidas adecuadas para la administración simple, y con preferencia oral, de dosificaciones precisas. Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen, pero no se limitan a, comprimidos, cápsulas de gelatina o sin gelatina blandas o dura y comprimidos alargados. Sin embargo, también se pueden usar formas de dosificación líquidas, tales como soluciones, jarabes, suspensiones, batidos, etc. En otra forma de realización, la formulación se administra por vía tópica. Las formulaciones tópicas adecuadas incluyen, pero no se limitan a, lociones, pomadas, cremas y geles. En una forma de realización, la formulación tópica es un gel. En otra forma de realización, la formulación se administra por vía intranasal.

Las formulaciones que contienen uno o más de los compuestos descriptos en la presente memoria se pueden preparar por el uso de un portador aceptable para uso farmacéutico compuesto de materiales que se consideran seguros y efectivos y se pueden administrar a un individuo sin provocar efectos secundarios biológicos indeseables o

interacciones no deseadas. El portador es todos los componentes presentes en la formulación farmacéutica distintos del componente o los componentes activos. De acuerdo con lo usado por lo general en la presente memoria, el término "portador" incluye, pero no se limita a, diluyentes, aglutinantes, lubricantes, desintegrantes, cargas, agentes modificadores del pH, conservantes, antioxidantes, potenciadores de la solubilidad y composiciones de recubrimiento.

El portador también incluye todos los componentes de la composición de recubrimiento, que pueden incluir plastificantes, pigmentos, colorantes, agentes estabilizantes y deslizantes. Las formulaciones de dosificación de liberación retardada, liberación prolongada y/o liberación pulsátil se pueden preparar de acuerdo con lo descripto en referencias estándar tales como "*Pharmaceutical dosage form tablets*", eds. Liberman *et al.* (Nueva York, Marcel Dekker, Inc., 1989), "*Remington – The science and practice of pharmacy*", 20ª ed., Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2000, y "*Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems*", 6ta edición, Ansel *et al.*, (Media, PA: Williams and Wilkins, 1995). Estas referencias proporcionan información sobre portadores, materiales, equipos y procesos para la preparación de comprimidos y cápsulas y formas de dosificación de liberación retardada de comprimidos, cápsulas y gránulos.

Los ejemplos de materiales de recubrimiento adecuados incluyen, pero no se limitan a, polímeros de celulosa tales como acetato de ftalato de celulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa; ftalato de acetato de polivinilo, polímeros y copolímeros de ácido acrílico, resinas metacrílicas que están disponibles comercialmente

con el nombre comercial EUDRAGIT™ (Roth Pharma, Westerstadt, Alemania), zeína, goma laca y polisacáridos.

De manera adicional, el material de recubrimiento puede contener portadores convencionales tales como plastificantes, pigmentos, colorantes, deslizantes, agentes de estabilización, formadores de poros y tensioactivos.

Los excipientes aceptables para uso farmacéutico opcionales presentes en los comprimidos, perlas, gránulos o partículas que contienen fármacos incluyen, pero no se limitan a, diluyentes, aglutinantes, lubricantes, desintegrantes, colorantes, estabilizantes y tensioactivos. Los diluyentes, también denominados como "cargas", de manera típica son necesarios para aumentar el volumen de una forma de dosificación sólida de manera tal que se proporcione un tamaño práctico para la compresión de comprimidos o la formación de perlas y gránulos. Los diluyentes adecuados incluyen, pero no se limitan a, dihidrato de fosfato dicálcico, sulfato de calcio, lactosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa, celulosa microcristalina, caolín, cloruro de sodio, almidón seco, almidones hidrolizados, almidón pregelatinizado, dióxido de silicona, óxido de titanio, silicato de aluminio y magnesio y azúcar en polvo.

Los aglutinantes se usan para impartir cualidades cohesivas a una formulación de dosificación sólida, y de este modo asegurar que un comprimido o perla o gránulo permanezca intacto después de la formación de las formas de dosificación. Los materiales aglutinantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, almidón, almidón pregelatinizado, gelatina, azúcares (que incluyen sacarosa, glucosa, dextrosa, lactosa, y sorbitol), polietilenglicol, ceras, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, tragacanto, alginato de sodio, celulosa, que incluye hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa,

etilcelulosa y veegum, y polímeros sintéticos tales como copolímeros de ácido acrílico y ácido metacrílico, copolímeros de ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de metilo, copolímeros de metacrilato de aminoalquilo y ácido poliacrílico/ácido polimetacrílico, y polivinilpirrolidona.

Los lubricantes se usan para facilitar la fabricación de comprimidos. Los ejemplos de lubricantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, behenato de glicerol, polietilenglicol, talco y aceite mineral.

Los desintegrantes se usan para facilitar la desintegración o "ruptura" de la forma de dosificación después de la administración, y por lo general incluyen, pero no se limitan a, almidón, almidón glicolato de sodio, carboximetil almidón de sodio, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilcelulosa, almidón pregelatinizado, arcillas, celulosa, alginina, gomas, y polímeros reticulados, tal como PVP reticulado (Polyplasdone XL de GAF Chemical Corp.).

Los estabilizantes se usan para inhibir o retardar las reacciones de descomposición del fármaco que incluyen, a modo de ejemplo, reacciones oxidativas.

Los tensioactivos pueden ser agentes tensioactivos aniónicos, catiónicos, anfóteros o no iónicos. Los tensioactivos aniónicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, aquellos que contienen iones carboxilato, sulfonato y sulfato. Los ejemplos de tensioactivos aniónicos incluyen sodio, potasio, amonio de alquil sulfonatos de cadena larga y alquil aril sulfonatos tales como dodecilbencenosulfonato de sodio; dialquil sulfosuccinatos de sodio, tales como dodecilbencenosulfonato de sodio; dialosulfosuccinatos de sodio, tales como bis-(2-etiltioxil)-sulfosuccinato de

sodio; y alquilsulfatos tales como laurilsulfato de sodio. Los tensioactivos catiónicos incluyen, pero no se limitan a, compuestos de amonio cuaternario tales como cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, bromuro de cetrimonio, cloruro de estearil dimetilbencilamonio, polioxietileno y amina de coco. Los ejemplos de tensioactivos no iónicos incluyen monoestearato de etilenglicol, miristato de propilenglicol, monoestearato de glicerilo, estearato de glicerilo, poligliceril-4-oleato, acilato de sorbitano, acrilato de sacarosa, laurato de PEG-150, monolaurato de PEG-400, monolaurato de polioxietileno, polisorbatos, octilfeniléter de polioxietileno, PEG-1000 cetil éter, polioxietilen tridecil éter, polipropilenglicol butil éter, POLOXAMER™ 401, estearoil monoisopropanolamida y seboamida de polioxietileno hidrogenado. Los ejemplos de tensioactivos anfóteros incluyen N-dodecil-β-alanina de sodio, N-lauril-β-iminodipropionato de sodio, miristoanfoacetato, betaína de laurilo y sulfobetaína de laurilo.

Si se desea, los comprimidos, las perlas, los gránulos o las partículas también pueden contener una cantidad menor de sustancias auxiliares no tóxicas tales como agentes humectantes o emulsionantes, tintes, agentes tamponadores de pH o conservantes.

La concentración del compuesto de ejemplo en un portador, excipiente y/u otras sustancias aceptables para uso farmacéutico puede variar de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100% en peso (porcentaje en peso). Para uso oral, la composición farmacéutica por lo general puede contener de aproximadamente 5 a aproximadamente 100% en peso del material activo. Para otros usos, la composición farmacéutica por lo general puede tener de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 50% en peso del material activo.

Las composiciones descriptas en la presente memoria se pueden formular para liberación modificada o controlada. Los ejemplos de formas de dosificación de liberación controlada incluyen formas de dosificación de liberación prolongada, formas de dosificación de liberación retardada, formas de dosificación de liberación pulsátil y combinaciones de las mismas.

Las formulaciones de liberación prolongada por lo general se preparan como sistemas de difusión u osmóticos, por ejemplo, de acuerdo con lo descripto en "*Remington – The science and practice of pharmacy*" (20ª ed., Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2000). Un sistema de difusión de manera típica consiste en dos tipos de dispositivos, un depósito y una matriz, y es muy conocido y descripto en la técnica. Los dispositivos de matriz por lo general se preparan por medio de la compresión del fármaco con un portador de polímero de disolución lenta en forma de comprimido. Los tres tipos principales de materiales usados en la preparación de dispositivos de matriz son plásticos insolubles, polímeros hidrofílicos y compuestos grasos. Las matrices de plástico incluyen, pero no se limitan a, acrilato de metilo, metacrilato de metilo, cloruro de polivinilo y polietileno. Los polímeros hidrofílicos incluyen, pero no se limitan a, polímeros celulósicos tales como metil y etilcelulosa, hidroxialquilcelulosas tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y carbopol CARBOPOL™ 934, óxidos de polietileno y sus mezclas. Los compuestos grasos incluyen, pero no se limitan a, varias ceras, tales como cera de carnauba y tristearato de glicerilo, y sustancias de tipo cera que incluyen aceite de ricino hidrogenado, aceite vegetal hidrogenado, o mezclas de los mismos.

En ciertas formas de realización preferidas, el material plástico es un polímero acrílico aceptable para

uso farmacéutico, que incluye, pero no se limita a, copolímeros de ácido acrílico y ácido metacrílico, metacrilato de metilo, copolímeros de metacrilato de metilo, metacrilatos de etoxietilo, metacrilato de cianoetilo, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, ácido (poli)acrílico, ácido (poli)metacrílico, copolímero de alquilamina de ácido metacrílico, metacrilato de (poli)metilo, (anhídrido de) ácido (poli)metacrílico, polimetacrilato, poliacrilamida, anhídrido de ácido (poli)metacrílico y copolímeros de metacrilato de glicidilo.

En ciertas formas de realización preferidas, el polímero acrílico está compuesto por uno o más copolímeros de metacrilato de amonio. Los copolímeros de metacrilato de amonio son muy conocidos en la técnica, y se describen en NF XVII como copolímeros completamente polimerizados de ésteres de ácido acrílico y metacrílico con un bajo contenido de grupos de amonio cuaternario.

En una forma de realización preferida, el polímero acrílico es una laca de resina acrílica tal como la que está disponible comercialmente en Rohm Pharma con el nombre comercial EUDRAGIT™. En formas de realización preferidas adicionales, el polímero acrílico comprende una mezcla de dos lacas de resina acrílica disponibles comercialmente en Rohm Pharma con los nombres comerciales EUDRAGIT™ RL30D y EUDRAGIT™ RS30D, respectivamente. EUDRAGIT™ RL30D y EUDRAGIT™ RS30D son copolímeros de ésteres acrílicos y metacrílicos con un bajo contenido de grupos de amonio cuaternario, la relación molar de grupos de amonio a los ésteres (met)acrílicos neutros restantes es 1:20 en EUDRAGIT™ RL30D y 1:40 en EUDRAGIT™ RS30D. El peso molecular medio es de aproximadamente 150,000. EUDRAGIT™ S-100 y EUDRAGIT™ L-100 también son preferidos. Las designaciones de código RL (alta permeabilidad) y RS (baja

permeabilidad) se refieren a las propiedades de permeabilidad de estos agentes. Las mezclas de EUDRAGIT™ RL/RS son insolubles en agua y en líquidos digestivos. Sin embargo, los sistemas multiparticulados formados para incluirlos son hinchables y permeables en soluciones acuosas y fluidos digestivos.

Los polímeros descriptos con anterioridad, tales como EUDRAGIT™ RL/RS, se pueden mezclar en cualquier proporción deseada para obtener finalmente una formulación de liberación sostenida que tenga un perfil de disolución deseable. Se pueden obtener sistemas multiparticulados de liberación sostenida deseables, por ejemplo, de 100% de EUDRAGIT™ RL, 50% de EUDRAGIT™ RL y 50% de EUDRAGIT™ RS, y de 10% de EUDRAGIT™ RL y 90% de EUDRAGIT™ RS. Aquéllos con experiencia en la técnica reconocerán que también se pueden usar otros polímeros acrílicos, tales como, por ejemplo, EUDRAGIT™ L.

De manera alternativa, las formulaciones de liberación prolongada se pueden preparar por el uso de sistemas osmóticos o por medio de la aplicación de un recubrimiento semipermeable a la forma de dosificación. En el último caso, el perfil de liberación del fármaco deseado se puede lograr por medio de la combinación de materiales de recubrimiento de baja permeabilidad y alta permeabilidad en una proporción adecuada.

Los dispositivos con diferentes mecanismos de liberación de fármacos descriptos con anterioridad se pueden combinar en una forma de dosificación final que comprende unidades únicas o múltiples. Los ejemplos de unidades múltiples incluyen, pero no se limitan a, comprimidos de múltiples capas y, cápsulas que contienen comprimidos, perlas o gránulos, etc.Se puede agregar una porción de liberación inmediata al sistema de liberación extendida por medio de la aplicación de una capa de

liberación inmediata sobre el núcleo de liberación extendida por el uso de un proceso de recubrimiento o compresión o en un sistema de unidades múltiples, tal como una cápsula que contiene perlas de liberación extendida e inmediata.

Los comprimidos de liberación prolongada que contienen polímeros hidrofílicos se preparan por medio de técnicas comúnmente conocidas en la técnica, tales como procesos de compresión directa, granulación en húmedo o granulación en seco. Sus formulaciones por lo general incorporan polímeros, diluyentes, aglutinantes y lubricantes, así como también el componente farmacéutico activo. Los diluyentes habituales incluyen sustancias en polvo inertes como tales almidones, celulosa en polvo, en especial celulosa cristalina y microcristalina, azúcares tales como fructosa, manitol y sacarosa, harinas de grano y polvos comestibles similares. Los diluyentes típicos incluyen, por ejemplo, diversos tipos de almidón, lactosa, manitol, caolín, fosfato o sulfato de calcio, sales inorgánicas tales como cloruro de sodio y azúcar en polvo. Los derivados de celulosa en polvo también son útiles. Los aglutinantes de comprimidos típicos incluyen sustancias tales como almidón, gelatina y azúcares tales como lactosa, fructosa y glucosa. También se pueden usar gomas naturales y sintéticas, que incluyen acacia, alginatos, metilcelulosa y polivinilpirrolidona. El polietilenglicol, los polímeros hidrofílicos, la etilcelulosa y las ceras también pueden servir como aglutinantes. Es necesario un lubricante en una formulación de comprimido para evitar que el comprimido y los punzones se peguen en el troquel. El lubricante se elige entre sólidos resbaladizos tales como talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico y aceites vegetales hidrogenados.

Los comprimidos de liberación prolongada que contienen materiales de cera por lo general se preparan por el uso de métodos conocidos en la técnica, tales como un método de mezcla directa, un método de congelación y un método de dispersión acuosa. En el método de congelación, el fármaco se mezcla con un material de cera y se congela por pulverización o se congela y se tamiza y procesa.

Las formulaciones de liberación retardada se crean por medio del recubrimiento una forma de dosificación sólida con una película de polímero, que es insoluble en el ambiente ácido del estómago y soluble en el ambiente neutral del intestino delgado.

Las unidades de dosificación de liberación retardada se pueden preparar, por ejemplo, por medio del recubrimiento de un fármaco o una composición que contiene fármaco con un material de recubrimiento seleccionado. La composición que contiene fármaco puede ser, por ej., un comprimido para su incorporación en una cápsula, un comprimido para su uso como núcleo interno en una forma de dosificación de "núcleo recubierto", o una pluralidad de perlas, partículas o gránulos que contienen fármaco, para su incorporación ya sea en un comprimido o cápsula. Los materiales de recubrimiento preferidos incluyen polímeros bioerosionables, gradualmente hidrolizables, gradualmente solubles en agua y/o enzimáticamente degradables, y pueden ser polímeros "entéricos" convencionales. Los polímeros entéricos, de acuerdo con lo que aquéllos con experiencia en la técnica apreciarán, se vuelven solubles en el entorno de pH más alto del tracto gastrointestinal inferior o se erosionan lentamente a medida que la forma de dosificación pasa a través del tracto gastrointestinal, mientras que los polímeros enzimáticamente degradables son degradados por enzimas bacterianas presentes en el tracto gastrointestinal inferior, en particular en el colon. Los materiales de

recubrimiento adecuados para efectuar la liberación retardada incluyen, pero no se limitan a, polímeros celulósicos tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, acetato de celulosa, acetato ftalato de celulosa, acetato trimelitato de celulosa y carboximetilcelulosa de sodio; polímeros y copolímeros de ácido acrílico, con preferencia formados a partir de ácido acrílico, ácido metacrílico, acrilato de metilo, acrilato de etilo, metacrilato de metilo y/o metacrilato de etilo, y otras resinas metacrílicas que están disponibles comercialmente con el nombre comercial EUDRAGIT™ (Rohm Pharma; Westerstadt, Alemania), incluidas EUDRAGIT™ L30D-55 y L100-55 (soluble a pH 5,5 y superior), EUDRAGIT™ L-100 (soluble a pH 6,0 y superior), EUDRAGIT™ S (soluble a pH 7,0 y superior, como resultado de un mayor grado de esterificación), y EUDRAGIT™ NE, RL y RS (polímeros insolubles en agua que tienen diferentes grados de permeabilidad y capacidad de expansión); polímeros y copolímeros de vinilo tales como polivinilpirrolidona, acetato de vinilo, ftalato de acetato de vinilo, copolímero de ácido crotónico de acetato de vinilo y copolímero de etileno-acetato de vinilo; polímeros enzimáticamente degradables tales como azo polímeros, pectina, quitosano, amilosa y goma guar; zeína y goma laca. También se pueden usar combinaciones de diferentes materiales de recubrimiento. También se pueden aplicar recubrimientos de capas múltiples que utilizan diferentes polímeros.

Aquéllos con experiencia en la técnica pueden determinar con facilidad los pesos de recubrimiento preferidos para materiales de recubrimiento particulares

por medio de la evaluación de los perfiles de liberación individuales para comprimidos, perlas y gránulos preparados con diferentes cantidades de diversos materiales de recubrimiento. Es la combinación de los materiales, el método y la forma de aplicación que produce las características de liberación deseadas, la cual se puede determinar solo a partir de los estudios clínicos.

La composición de recubrimiento puede incluir aditivos convencionales, tales como plastificantes, pigmentos, colorantes, agentes estabilizantes, deslizantes, etc. Normalmente, está presente un plastificante para reducir la fragilidad del recubrimiento, y por lo general representará aproximadamente 10% en peso a 50% en peso relativo al peso seco del polímero. Los ejemplos de plastificantes típicos incluyen polietilenglicol, propilenglicol, triacetina, ftalato de dimetilo, ftalato de dietilo, ftalato de dibutilo, sebacato de dibutilo, citrato de trietilo, citrato de tributilo, acetil citrato de trietilo, aceite de ricino y monoglicéridos acetilados. Un agente estabilizante con preferencia se usa para estabilizar partículas en la dispersión. Los agentes estabilizantes típicos son emulsionantes no iónicos tales como ésteres de sorbitán, polisorbatos y polivinilpirrolidona. Se recomiendan los deslizantes para reducir los efectos de adherencia durante la formación de película y el secado, y por lo general representarán aproximadamente de 25% en peso a 100% en peso del peso del polímero en la solución de recubrimiento. Un deslizador efectivo es el talco. También se pueden usar otros deslizantes tales como el estearato de magnesio y los monoestearatos de glicerol. También se pueden usar pigmentos tales como el dióxido de titanio. También se pueden agregar pequeñas cantidades de un agente antiespumante, tal como una silicona (por ej., simeticona) a la composición de recubrimiento.

La formulación puede proporcionar suministro pulsátil de los uno o más compuestos. Por "pulsátil" se entiende que se liberan una pluralidad de dosis de fármaco a intervalos de tiempo separados. Por lo general, tras la ingestión de la forma de dosificación, la liberación de la dosis inicial es sustancialmente inmediata, es decir, el primer "pulso" de liberación del fármaco ocurre dentro de aproximadamente una hora de la ingestión. Este pulso inicial es seguido por un primer intervalo de tiempo (tiempo de retraso) durante el cual se libera muy poco o nada de fármaco de la forma de dosificación, después de lo cual se libera una segunda dosis. De manera similar, se puede diseñar un segundo intervalo casi sin liberación de fármaco entre el segundo y el tercer pulso de liberación de fármaco. La duración del intervalo de tiempo casi libre de liberación del fármaco variará dependiendo del diseño de la forma de dosificación, por ej., un perfil de dosificación dos veces al día, un perfil de dosificación tres veces al día, etc. Para las formas de dosificación que proporcionan un perfil de dosificación dos veces al día, el intervalo casi libre de liberación de fármaco tiene una duración de aproximadamente 3 horas a 14 horas entre la primera y la segunda dosis. Para las formas de dosificación que proporcionan un perfil de tres veces al día, el intervalo casi libre de liberación de fármaco tiene una duración de aproximadamente 2 horas a 8 horas entre cada una de las tres dosis.

En una forma de realización, el perfil de liberación pulsátil se logra con formas de dosificación que están cerradas y con preferencia cápsulas selladas que albergan por lo menos dos "unidades de dosificación" que contienen fármaco en las que cada unidad de dosificación dentro de la cápsula proporciona un perfil de liberación de fármaco diferente. El control de las unidades de dosificación de liberación retardada se logra por medio de un recubrimiento

de polímero de liberación controlada en la unidad de dosificación, o por medio de la incorporación del agente activo en una matriz de polímero de liberación controlada. Cada unidad de dosificación puede comprender un comprimido oprimido o moldeado, en el que cada comprimido dentro de la cápsula proporciona un perfil de liberación de fármaco diferente. Para las formas de dosificación que imitan un perfil de dosificación de dos veces al día, un primer comprimido libera el fármaco sustancialmente inmediatamente después de la ingestión de la forma de dosificación, mientras que un segundo comprimido libera el fármaco aproximadamente de 3 horas a menos de 14 horas después de la ingestión de la forma de dosificación. Para las formas de dosificación que imitan un perfil de dosificación de tres veces al día, un primer comprimido libera el fármaco sustancialmente inmediatamente después de la ingestión de la forma de dosificación, un segundo comprimido libera el fármaco aproximadamente de 3 horas a menos de 10 horas después de la ingestión de la forma de dosificación, y el tercer comprimido libera fármaco por lo menos 5 horas a aproximadamente 18 horas después de la ingestión de la forma de dosificación. Es posible que la forma de dosificación incluya más de tres comprimidos. Si bien la forma de dosificación por lo general no incluirá más de un tercer comprimido, se pueden usar formas de dosificación que contengan más de tres comprimidos.

De manera alternativa, cada unidad de dosificación en la cápsula puede comprender una pluralidad de perlas, gránulos o partículas que contienen fármaco. Como es conocido en la técnica, las “perlas” que contienen fármacos se refieren a las perlas hechas con fármaco y uno o más excipientes o polímeros. Las perlas que contienen fármaco se pueden producir por medio de la aplicación del fármaco a un soporte inerte, por ej., perlas de azúcar inertes

recubiertas con el fármaco o la creación de un "núcleo" que comprende tanto el fármaco como uno o más excipientes. Como también se sabe, los "gránulos" y "partículas" que contienen fármaco comprenden partículas de fármaco que pueden incluir o no uno o más excipientes o polímeros adicionales. A diferencia de las perlas que contienen fármacos, los gránulos y las partículas no contienen un soporte inerte. Los gránulos por lo general comprenden partículas de fármaco y requieren procesamiento adicional. En general, las partículas son más pequeñas que los gránulos, y no se procesan aún más. Si bien las perlas, los gránulos y las partículas se pueden formular para proporcionar una liberación inmediata, las perlas y los gránulos por lo general se emplean para proporcionar una liberación retardada.

En una forma de realización, el compuesto está formulado para la administración tópica. Las formas de dosificación tópica adecuadas incluyen lociones, cremas, ungüentos y geles. Un "gel" es un sistema semisólido que contiene una dispersión del agente activo, es decir, compuesto, en un vehículo líquido que se vuelve semisólido por la acción de un agente espesante o material polimérico disuelto o suspendido en el vehículo líquido. El líquido puede incluir un componente lipofílico, un componente acuoso o ambos. Algunas emulsiones pueden ser geles o incluir un componente de gel. Sin embargo, algunos geles no son emulsiones porque no contienen una mezcla homogeneizada de componentes inmiscibles. Los métodos para preparar lociones, cremas, pomadas y geles son muy conocidos en la técnica.

Terapias de Combinación

El compuesto descripto en la presente memoria se puede administrar de manera complementaria con otros compuestos

activos. Estos compuestos incluyen, pero no se limitan a, analgésicos, fármacos antiinflamatorios, antipiréticos, antidepresivos, antiepilépticos, antihistamínicos, fármacos antimigrañosos, antimuscarínicos, ansiolíticos, sedantes, hipnóticos, antipsicóticos, broncodilatadores, fármacos contra el asma, fármacos cardiovasculares, corticosteroides, dopaminerógenos, electrolitos, fármacos gastrointestinales, relajantes musculares, agentes nutricionales, vitaminas, parasimpaticomiméticos, estimulantes, anoréxicos, antinarcolépticos y agentes antivirales. En una forma de realización particular, el agente antiviral es un compuesto antiviral que no se dirige al SNC. El término "administración complementaria", de acuerdo con lo usado en la presente memoria, significa que el compuesto se puede administrar en la misma forma de dosificación o en formas de dosificación separadas con uno o más de otros agentes activos. Los agentes activos adicionales se pueden formular para liberación inmediata, liberación controlada o combinaciones de las mismas.

Los ejemplos específicos de compuestos que se pueden administrar de manera complementaria con los compuestos incluyen, pero no se limitan a, aceclofenaco, acetaminofeno, adomexetina, almotriptán, alprazolam, amantadina, amcinonida, aminociclopropano, amitriptilina, amolodipina, amoxapina, anfetamina, aspirina, atomoxetina, azasetron, azatadina, beclometasona, benactizina, benoxaprofeno, bermoprofeno, betametasona, bicifadina, bromocriptina, budesonida, buprenorfina, bupropion, buspirona, butorfanol, butriptilina, cafeína, carbamazepina, carbidopa, carfilzomib, carisoprodol, celecoxib, clordiazepóxido, clorpromazina, salicilato de colina, citalopram, clomipramina, clonazepam, clonidina, clonitaceno, clorazepato, clotiazepam, cloxazolam, clozapina, codeína, corticosterona, cortisona,

ciclobenzaprina, ciproheptadina, demexiptilina, desipramina, desomorfina, dexametasona, dexanabinol, sulfato de dextroanfetamina, dextromoramida, dextropropoxifeno, dezocina, diazepam, dibenzepina, diclofenaco de sodio, diflunisal, dihidrocodeína, dihidroergotamina, dihidromorfina, dimetacrina, divalproxex, dizatriptan, dolasetrón, donepezilo, dotiepina, doxepina, duloxetina, ergotamina, escitalopram, estazolam, etosuximida, etodolaco, femoxetina, fenamatos, fenoprofeno, fentanilo, fludiazepam, fluoxetina, fluphenazina, flurazepam, flurbiprofeno, flutazolam, fluvoxamina, frovatriptán, gabapentina, galantamina, gepirona, ginko bilboa, granisetrón, haloperidol, huperzina A, hidrocodona, hidrocortisona, hidromorfona, hidroxicina, ibuprofeno, imipramina, indiplon, indometacina, indoprofeno, iprindol, ipsapirona, ketaserina, ketoprofeno, ketorolaco, lesopitron, levodopa, lipasa, lofepramina, lorazepam, loxapina, maprotilina, mazindol, ácido mefenámico, melatonina, melitraceno, memantina, meperidina, meprobamato, mesalamina, metapramina, metaxalona, metadona, metadona, metanfetamina, metocarbamol, metildopa, metilfenidato, salicilato de metilo, metisergida, metoclopramida, mianserina, mifepristona, milnacipran, minaprina, mirtazapina, moclobemida, modafinilo (un antinarcoléptico), molindona, morfina, clorhidrato de morfina, nabumetona, nadolol, naproxeno, naratriptán, nefazodona, neurontina, nomifensina, nortriptilina, olanzapina, olsalazina, ondansetrón, opipramol, orfenadrina, oxaflozano, oxaprazina, oxazepam, oxitriptán, oxicodona, oximorfona, pancrelipasa, parecoxib, paroxetina, pemolina, pentazocina, pepsina, perfenazina, fenacetina, fendimetrazina, fenmetrazina, fenilbutazona, fenitoína, fosfatidilserina, pimozida, pirlindol, piroxicam, pizotifeno, pizotilina, polygonum cuspidatum, pramipexol,

prednisolona, prednisona, pregabalina, propanolol, propizepina, propoxifeno, protriptilina, quazepam, quinupramina, reboxitina, reserpina, risperidona, ritanserina, rivastigmina, rizatriptán, rofecoxib, ropinirol, rotigotina, salsalato, sertralina, sibutramina, sildenafilo, sulfasalazina, sulindac, sumatriptán, tacrina, temazepam, tetrabenozina, tiazidas, tioridazina, tiotixeno, tiaprida, tiasipirona, tizanidina, tofenacina, tolmetina, toloxatona, topiramato, tramadol, trazodona, triazolam, trifluoperazina, trimetobenzamida, trimipramina, tropisetrón, valdecoxib, ácido valproico, venlafaxina, viloxazina, vitamina E, zimeldina, ziprasidona, zolmitriptán, zolpidem, zopiclona e isómeros, sales y combinaciones de los mismos.

En ciertas formas de realización, los compuestos de ejemplo y las composiciones farmacéuticas se pueden administrar en combinación con otros agentes antivíricos tales como abacavir, aciclovir, aciclovir, adefovir, amantadina, amprenavir, amplígeno, arbidol, AT-527, atazanavir, atripla, balapiravir, BCX4430/Galidesivir, boceprevir, cidofovir, combivir, daclatasvir, darunavir, dasabuvir, delavirdina, didanosina, ocosanol, edoxudina, efavirenz, emtricitabina, enfuvirtida, entecavir, famciclovir, favipiravir, fomivirsen, fosamprenavir, foscarnet, fosfonet, ganciclovir, GS-5734/Remdesivir, ibacitabina, imunovir, idoxuridina, imiquimod, indinavir, inosina, interferón tipo III, interferón tipo II, interferón tipo I, lamivudina, ledipasvir, lopinavir, lovirida, maraviroc, moroxidina, metisazona, nelfinavir, nevirapina, nexavir, NITD008, ombitasvir, oseltamivir, paritaprevir, peginterferón alfa-2a, penciclovir, peramivir, pleconarilo, podofilotoxina, raltegravir, ribavirina, rimantadina, ritonavir, piramidina, saquinavir, simeprevir, sofosbuvir, estavudina, telaprevir,

telbivudina, tenofovir, tenofovir disoproxilo, Tenofovir Exalidex, tipranavir, trifluridina, trizivir, tromantadina, truvada, valaciclovir, valganciclovir, vicriviroc, vidarabina, viramidina, zalcitabina, zanamivir o zidovudina y combinaciones de los mismos.

En ciertas realizaciones, los ejemplos de compuestos y composiciones farmacéuticas se pueden administrar en combinación con otros agentes tales como cloroquina, fosfato de cloroquina, hidroxicloroquina, sulfato de hidroxicloroquina, Ampligen, APN01, Ganovo, IFX-1, BXT-25, CYNK-001 , Tocilizumab, Leronlimab, Ii-key, COVID-19 S-Trímero, Camrelizumab, timosina, Brilacidin, INO-4800, Prezcobix, cobicistat, mRNA-1273, Arbidol, umifenovir, REGN3048, REGN3051, TNX-1800, fingolimod, metilprednisolona, nitazoxanida, benzopurpina B, C-467929, C-473872, NSC-306711, N-65828, C-21, CGP-42112A, L-163491, xantoangelol o bevacizumab, y sus combinaciones.

En ciertas formas de realización, los compuestos de ejemplo y las composiciones farmacéuticas reveladas en la presente memoria se pueden administrar en combinación con cualquiera de los compuestos revelados en:

WO2003090690A2, WO2003090690A3, WO2003090691A2, WO2003090691A3, WO2004005286A2, WO2004005286A3, WO2004006843A2, WO2004006843A3, WO2004031224A2, WO2004031224A3, WO2004035576A2, WO2004035576A3, WO2004035577A2, WO2004035577A3, WO2004050613A2, WO2004050613A3, WO2004064845A1, WO2004064846A1, WO2004096286A2, WO2004096286A3, WO2004096287A2, WO2004096287A3, WO2004096818A2, WO2004096818A3, WO2004100960A2, WO2005002626A2, WO2005002626A3, WO2005012324A2, WO2005012324A3, WO2005028478A1, WO2005039552A2, WO2005039552A3, WO2005042772A1, WO2005042773A1, WO2005047898A2, WO2005047898A3, WO2005063744A2, WO2005063744A3, WO2005063751A1,

WO2005064008A1, WO2005064008A9, WO2005066189A1,
WO2005070901A2, WO2005070901A3, WO2005072748A1,
WO2005117904A2, WO2005117904A3, WO2006015261A2,
WO2006015261A3, WO2006017044A2, WO2006017044A3,
WO2006020276A2, WO2006020276A3, WO2006033703A1,
WO2006047661A2, WO2006047661A3, WO2006069193A2,
WO2006069193A3, WO2006091905A1, WO2006110157A2,
WO2006110157A3, WO2006110157A9, WO2006125048A2,
WO2006125048A3, WO2007009109A2, WO2007009109A3,
WO2007011658A1, WO2007014174A2, WO2007014174A3,
WO2007014352A2, WO2007014352A3, WO2007079260A1,
WO2007079260A9, WO2007126812A2, WO2007126812A3,
WO2008003149A2, WO2008003149A3, WO2008005519A2,
WO2008005519A3, WO2008005542A2, WO2008005542A3,
WO2008005555A1, WO2008009076A2, WO2008009076A3,
WO2008009077A2, WO2008009077A3, WO2008009078A2,
WO2008009078A3, WO2008009079A2, WO2008009079A3,
WO2008010921A2, WO2008010921A3, WO2008011116A2,
WO2008011116A3, WO2008011117A2, WO2008011117A3,
WO2008013834A1, WO2008016522A2, WO2008016522A3,
WO2008077649A1, WO2008077650A1, WO2008077651A1,
WO2008100447A2, WO2008100447A3, WO2008103949A1,
WO2008133669A2, WO2008133669A3, WO2009005674A2,
WO2009005674A3, WO2009005676A2, WO2009005676A3,
WO2009005677A2, WO2009005677A3, WO2009005687A1,
WO2009005690A2, WO2009005690A3, WO2009005693A1,
WO2009006199A1, WO2009006203A1, WO2009009001A1,
WO2009009001A9, WO2009088719A1, WO2009105513A2,
WO2009105513A3, WO2009132123A1, WO2009132135A1,
WO2010002998A1, WO2010005986A1, WO2010011959A1,
WO2010075127A1, WO2010077613A1, WO2010080389A1,
WO2010093608A1, WO2010132601A1, WO2010151472A1,
WO2010151487A1, WO2010151488A1, WO2011005842A1,
WO2011011303A1, WO2011031669A1, WO2011031965A1,

WO2011035231A1, WO2011049825A1, WO2011079016A1,
WO2011088303A1, WO2011088345A1, WO2011106445A1,
WO2011139820A1, WO2011143105A1, WO2011143106A1,
WO2011146817A1, WO2011150288A1, WO2011156416A1,
WO2011156610A2, WO2011156610A3, WO2011156757A1,
WO2011163518A1, WO2012003497A1, WO2012003498A1,
WO2012012465A1, WO2012012776A1, WO2012037038A1,
WO2012039787A1, WO2012039791A1, WO2012068234A2,
WO2012068234A3, WO2012068535A1, WO2012078915A1,
WO2012087596A1, WO2012088153A1, WO2012088156A1,
WO2012088178A1, WO2012138669A1, WO2012138670A1,
WO2012142523A2, WO2012142523A3, WO2012145728A1,
WO2012151165A1, WO2013006721A1, WO2013006722A1,
WO2013006738A1, WO2013010112A1, WO2013025788A1,
WO2013040492A2, WO2013040492A3, WO2013066748A1,
WO2013075029A1, WO2013082003A1, WO2013090840A1,
WO2013090929A1, WO2013096512A1, WO2013096681A1,
WO2013103724A1, WO2013103738A1, WO2013106732A1,
WO2013115916A1, WO2013116720A1, WO2013116730A1,
WO2013138236A1, WO2013158776A1, WO2013159064A1,
WO2013173488A1, WO2013173492A1, WO2013185090A1,
WO2013185093A1, WO2013185103A1, WO2014008285A1,
WO2014028343A1, WO2014055618A1, WO2014070939A1,
WO2014074620A1, WO2014100323A1, WO2014100500A1,
WO2014110296A1, WO2014110297A1, WO2014110298A1,
WO2014134566A2, WO2014134566A3, WO2014145095A1,
WO2015023893A1, WO2015069939A1, WO2015084741A2,
WO2015084741A3, WO2015099989A1, WO2015100144A1,
WO2015108780A1, WO2015120057A1, WO2015130964A1,
WO2015130966A1, WO2015179448A1, WO2015191526A2,
WO2015191526A3, WO2015191726A1, WO2015191743A1,
WO2015191745A1, WO2015191752A1, WO2015191754A2,
WO2015191754A3, WO2015196137A1, WO2016007765A1,
WO2016018697A1, WO2016028866A1, WO2016033243A1,

WO2016033243A9, WO2016036759A1, WO2016096116A1, WO2016096116A1, WO2016105532A1, WO2016105534A1, WO2016105564A1, WO2016106237A1, WO2016141092A1, WO2016161382A1, WO2016168349A1, WO2016186967A1, WO2016205141A1, WO2017004012A1, WO2017004244A1, WO2017035230A1, WO2017048727A1, WO2017049060A1, WO2017059120A1, WO2017059224A2, WO2017059224A3, WO2017083304A1, WO2017106346A2, WO2017106346A3, WO2017106556A1, WO2017184668A1, WO2017184670A2, WO2017184670A3, WO2017205078A1, WO2017205115A1, WO2017223268A1, WO9015065A1, WO9209705A1, WO9307157A1, WO9310820A1, WO9403467A2, WO9403467A3, WO9424144A2, WO9424144A3, WO9507919A1, WO9507920A1, WO9626933A1, WO9817647A1, WO2009114512, WO2014028756, JP5971830, US20160122374, US20170071964, WO2007075145, WO2005021518, WO2007120160, WO2009119167, WO2013049382, WO2018042343, WO2007067515, EP2112164, WO2009128 WO2018115527 963, WO2009128963, WO2008035894, WO2008060331, WO2007044695, CN1911963, CN1903878, WO2006095180, WO2006086561, CN1664100, CN1660912, WO2006051091, WO2006051091, CN1673231, US20060240551, WO2005054469, WO2005060520, US20050106563, US20050069869, WO2005012360, CN1566155, WO2005007671, WO2005058815, WO2017095875, WO200505824, WO2011072487, WO2016180335, WO2004096852, WO2005097165, US20090053173, CN101942026, CN101173275, CN1648249, US20050004063, JP2007043942, WO2005023083, US20060039926, WO2005081716, WO2015081155, WO2010063685, US20070003577, US20060002947, WO2015042373, WO2017070626, WO2018048937A1, WO2019200005A1, WO2020117966A1, o WO2019173310, cada uno de los cuales se incorpora en la presente como referencia por sus enseñanzas de ejemplos de compuestos y composiciones farmacéuticas que se pueden administrar en combinación con cualquiera de los compuestos descritos en la presente.

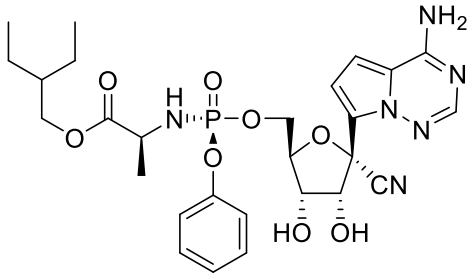
EIDD-1931 y profármacos del mismo, por ejemplo, EIDD-2801, se pueden administrars en combinación con, o formular con, otros agentes antivirales tales como:

- Inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (NRTI)
- Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos (NNRTI)
- Inhibidores de la proteasa (PI)
- Inhibidores de la integrasa (INSTI)
- Inhibidores de fusión (IF)
- Antagonistas de los receptores de quimiocinas
- Inhibidores de entrada.

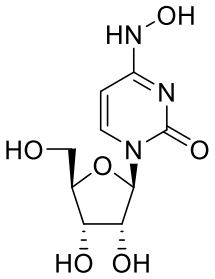
Los ejemplos específicos de agentes incluyen abacavir, aciclovir, aciclovir, adefovir, amantadina, amprenavir, ampligen, arbidol, AT-527, atazanavir, atripla, balapiravir, BCX4430/Galidesivir, boceprevir, cidofovir, combivir, daclatasvir, darunavir, dasabuvir, delavirdina, didanosina, docosanol, edoxudina, efavirenz, emtricitabina, enfuvirtide, entecavir, famciclovir, favipiravir, fomivirsen, fosamprenavir, foscarnet, fosfonet, ganciclovir, GS-5734/remdesivir, ibacitabina, imunovir, idoxuridina, imiquimod, indinavir, inosina, interferón tipo III, interferón tipo II, interferón tipo I, lamivudina, ledipasvir, lopinavir, loviride, maraviroc, moroxidina, metisazona, CD24Fc, nelfinavir, nevirapina, nexavir, NITD008, ombitasvir, oseltamivir, paritaprevir, peginterferon alfa-2a, penciclovir, peramivir, pleconarilo, podofilotoxina , raltegravir, ribavirina, rimantadina, ritonavir, piramidina, saquinavir, simeprevir, sofosbuvir, estavudina, telaprevir, telbivudina, tenofovir, tenofovir disoproxilo, Tenofovir Exalidex, tipranavir, trifluridina, trizivir, tromantadina, truvada, valaciclovir, valganciclovir, vicriviroc, vidarabina, viramidina, zalcitabina, zanamivir, zidovudina, o cloroquina, fosfato

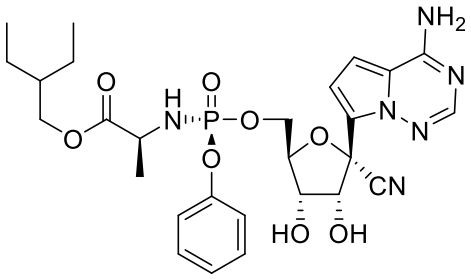
de cloroquina, hidroxichloroquina, sulfato de hidroxicloroquina, Ampligen, APN01, Ganovo, IFX-1, BXT-25, CYNK-001, Tocilizumab, Leronlimab, Ii-key, COVID-19 S-Trimer, Camrelizumab, timosina, Brilacidina, INO-4800, Prezcobix, cobicistat, mRNA-1273, Arbidol, umifenovir, REGN3048, REGN3051, TNX-1800, fingolimod, metilprednisolona, nitazoxanida, benzopurpin B, C-467929, C-473872, NSC-306711, N-65828, C-21, CGP-42112A, L-163491, xantoangelol, bevacizumab, anticuerpos policlonales derivados de pacientes y anticuerpos monoclonales (que incluyen los anticuerpos de pacientes de COVID-19 o anticuerpos monoclonales o policlonales que se unen al SARS-CoV-2), y sus combinaciones. Además, los compuestos de esta invención se pueden combinar con compuestos que son favorables para prevenir el daño pulmonar asociado con COVID-19, que incluyen, por ejemplo inhibidores anti-IL-6 y TNF, que incluyen específicamente, por ejemplo, tocilizumab (Actemra), siltuximab (Silvant), tocilizumab, sarilumab, olokizumab (CDP6038), elsilimomab, BMS-945429 (ALD518), sirukumab (CNTO 136), levilimab (BCD-089), y CPSI-2364 y ALX-0061, ARGX-109, FE301, FM10, infliximab (Remicade), adalimumab (Humira), certolizumab pegol (Cimzia), y golimumab (Simponi), etanercept (Enbrel), CD24Fc, Thalidomide (Immunoprin) y sus derivados lenalidomida (Revlimid) y pomalidomida (Pomalyst, Imnovid), derivados de xantina (por ejemplo, pentoxifilina) y bupropion y 5-HT, alucinógenos agonistas que incluyen (R)-DOI, TCB-2, LSD, y LA-SS-Az.

En formas de realización ejemplificadas, los compuestos de ejemplo y las composiciones farmacéuticas se pueden administrar en combinación con

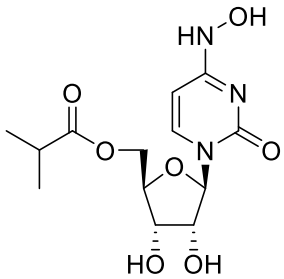


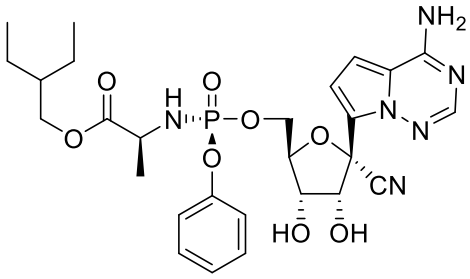
y derivados y profármacos de los mismos.

En formas de realización, 

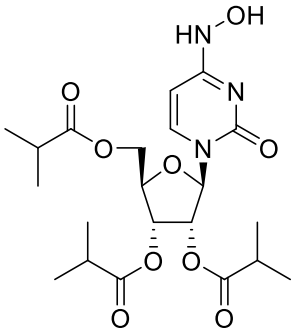
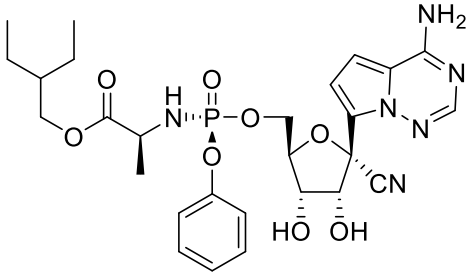
, y derivados y profármacos de los mismos, se pueden administrar en combinación con 

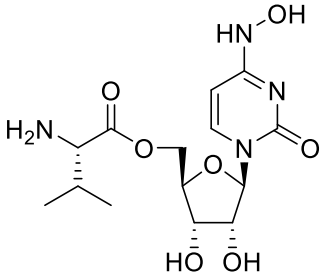
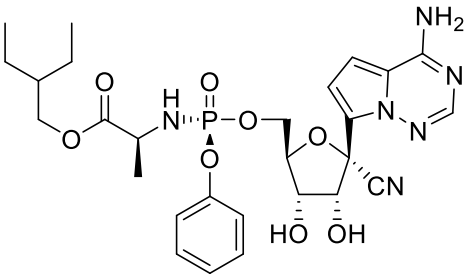
y derivados y profármacos de los mismos.

En formas de realización, 

se puede administrar en combinación con 

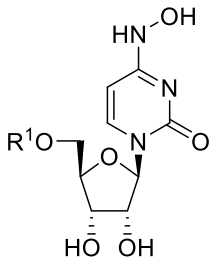
y derivados y profármacos de los mismos.

En formas de realización,  se puede administrar en combinación con  y derivados y profármacos de los mismos.

En formas de realización,  se puede administrar en combinación con  , y derivados y profármacos de los mismos.

Formas de realización específicas

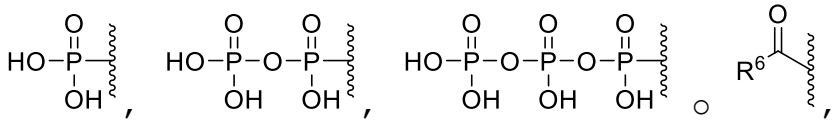
En formas de realización específicas, se revela en la presente una composición farmacéutica para el tratamiento de infección por 2019nCoV/SARS-CoV-2, que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la Fórmula XXI,



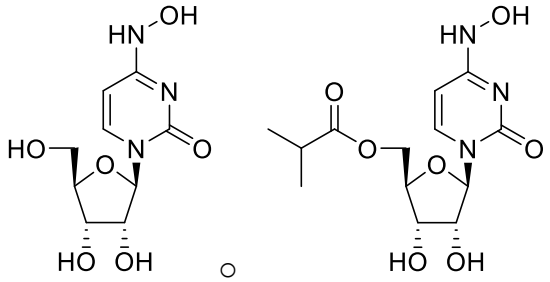
Fórmula XXI

o uno de sus tautómeros o una de sus sales farmacéuticas o sales fisiológicas, en donde

R^1 es H,

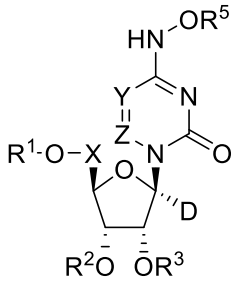


en donde R^6 es alquilo o carbociclilo. En algunos ejemplos, el compuesto puede tener la siguiente estructura,



o uno de sus tautómeros o una de sus sales farmacéuticas o sales fisiológicas.

En otro aspecto, se describe una composición farmacéutica para el tratamiento de infección por 2019nCoV/SARS-CoV-2, que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la Fórmula I,



Fórmula I

o uno de sus tautómeros o una de sus sales farmacéuticas o sales fisiológicas, en donde

X es CH_2, $CHCH_3$, $C(CH_3)_2$, CHF, CF_2 o CD_2;

Y es N o CR';

Z es N o CR";

R' es hidrógeno, deuterio, halógeno, hidroxilo, amino, tiol, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, cicloalquilo, heterociclilo o carbonilo, en donde R' está opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, R^{10};

R" es hidrógeno, deuterio, halógeno, hidroxilo, amino, tiol, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, cicloalquilo, heterociclilo, hidroxilo, tiol o carbonilo, en donde R" está opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, R^{10};

R^1, R^2, R^3 y R^5 están cada uno seleccionados, de modo independiente, de H o junto con el oxígeno al que están unidos forman ésteres opcionalmente sustituidos, ésteres ramificados opcionalmente sustituidos, carbonatos opcionalmente sustituidos, carbamatos opcionalmente sustituidos, tioésteres opcionalmente sustituidos, tioésteres ramificados opcionalmente sustituidos, tiocarbonatos opcionalmente sustituidos, sulfeniltiocarbonatos, sulfeniltiocarbonatos opcionalmente sustituidos, éster de 2-hidroxipropanoato, éster de 2-hidroxipropanoato opcionalmente sustituido, S-tiocarbonato opcionalmente sustituido, ditiocarbonatos opcionalmente sustituidos, tiocarbamatos opcionalmente sustituidos, oximetoxicarbonilo opcionalmente sustituido, oximetoxicarbonato, oximetoxicarbonato opcionalmente sustituido, oximetoxitiocarbonilo opcionalmente sustituido, oximetilcarbonilo opcionalmente sustituido, oximetiltiocarbonilo opcionalmente sustituido, oximetoxitiocarbonato, oximetoxitiocarbonato opcionalmente sustituido, ésteres de L-aminoácidos, ésteres de D-aminoácidos, oximetoxi amino éster, ésteres de L-

aminoácidos N-sustituidos, ésteres de L-aminoácidos N,N-disustituidos, ésteres de D-aminoácidos N-sustituidos, ésteres de D-aminoácidos N,N-disustituidos, sulfenilo opcionalmente sustituido, sulfinilo, sulfonilo, sulfito, sulfato, sulfonamida, imidato opcionalmente sustituido, hidrazonato opcionalmente sustituido, oximilo opcionalmente sustituido, imidinilo opcionalmente sustituido, imidilo opcionalmente sustituido, aminal opcionalmente sustituido, hemiaminal opcionalmente sustituido, acetal opcionalmente sustituido, hemiacetal opcionalmente sustituido, carbonimidato opcionalmente sustituido, tiocarbonimidato opcionalmente sustituido, carbonimidilo opcionalmente sustituido, carbamimidato opcionalmente sustituido, carbamimidilo opcionalmente sustituido, tioacetal opcionalmente sustituido, S-acil-2-tioetilo opcionalmente sustituido, (aciloxibencil)éter, (aciloxibencil)éster, PEG éster, PEG carbonato, bis-(aciloxibencil)ésteres opcionalmente sustituidos, (aciloxibencil)ésteres opcionalmente sustituidos o BAB-ésteres, en donde R^1, R^2, R^3 y R^5 están opcionalmente sustituidos con uno o más, iguales o diferentes, R^{10};

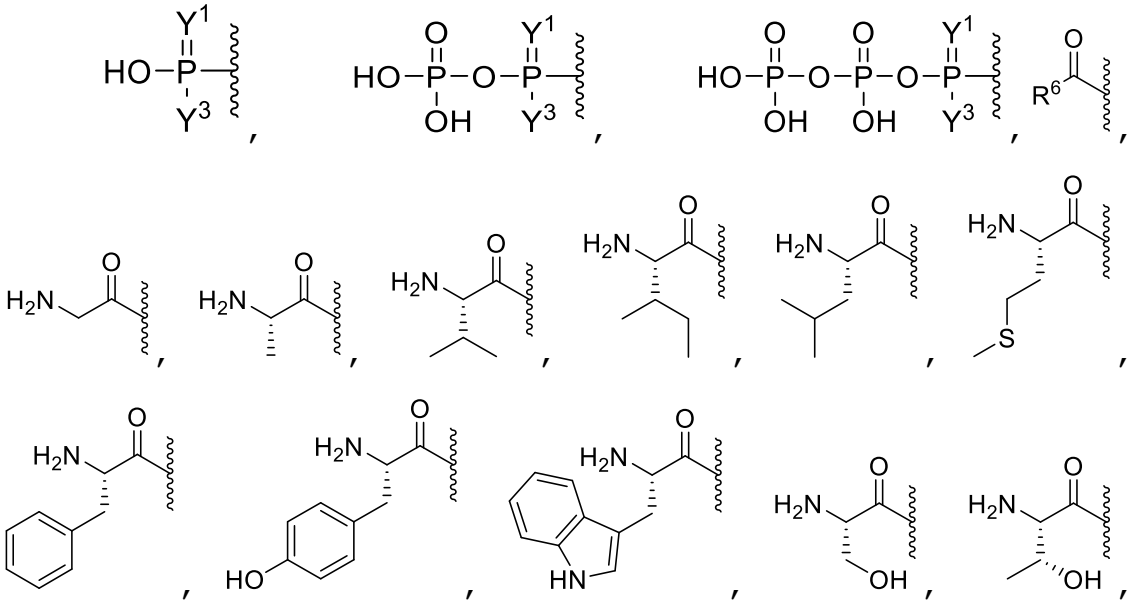
R^{10} es deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, $(alquil)_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro o

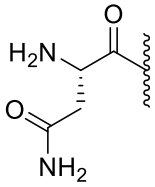
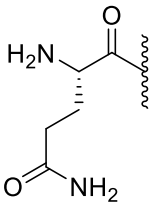
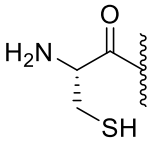
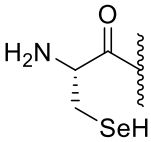
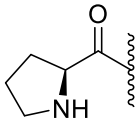
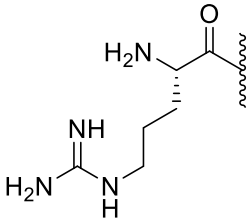
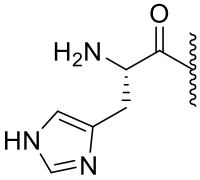
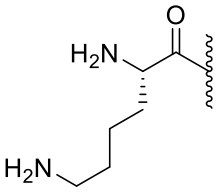
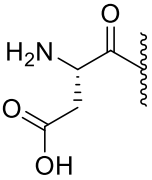
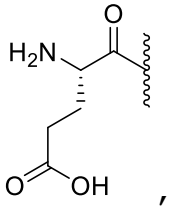
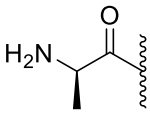
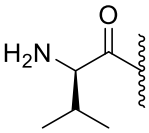
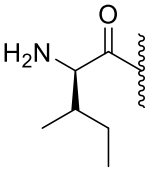
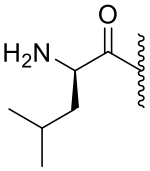
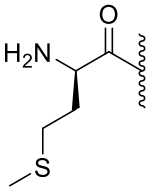
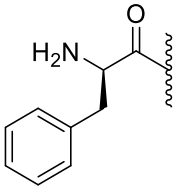
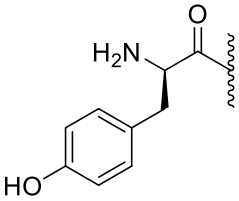
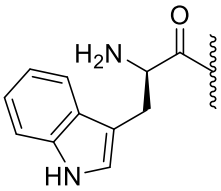
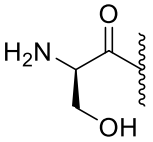
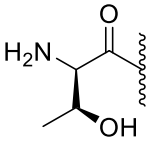
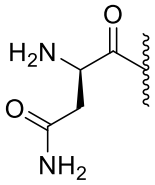
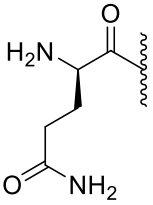
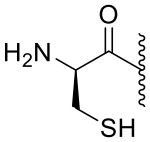
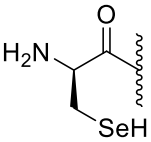
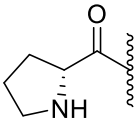
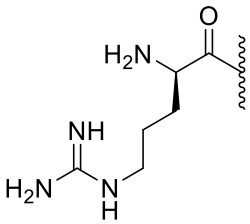
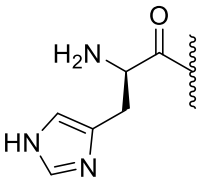
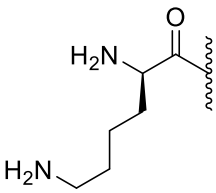
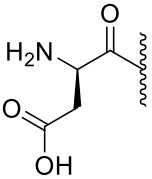
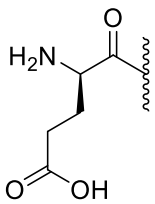
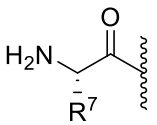
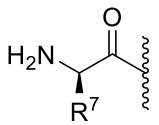
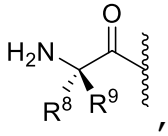
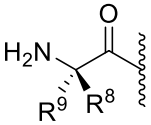
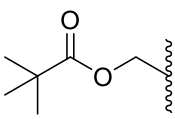
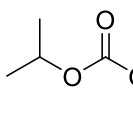
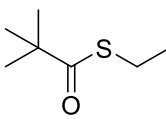
carbonilo, en donde R^{10} está opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, R^{11};

R^{11} es deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, $(alquil)_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro o carbonilo; y

Lípido es un alquilo superior C_{11}–C_{22}, alcoxi superior C_{11}–C_{22}, polietilenglicol o arilo sustituido con un grupo alquilo o un lípido como se describe en el presente documento.

En algunos ejemplos, R^1, R^2, R^3 y R^5 pueden estar seleccionados cada uno, de modo independiente, de H,




,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

;

Y^1 es O o S;

Y^3 es OH o $BH_3^-M^+$, en donde M es Li, Na, K, NH_4, $(CH_3CH_2)_3NH$, $(CH_3CH_2CH_2CH_2)_4N$;

R^6 es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, $(alquil)_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, ciano o lípido, en donde R^6 está opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, R^{10};

R^7 es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, $(alquil)_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro o carbonilo, en donde R^7 está opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, R^{10};

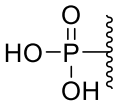
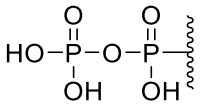
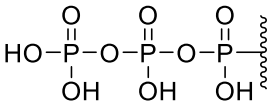
R^8 es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi,

heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)$_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro o carbonilo, en donde R^8 está opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, R^{10};

R^9 es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)$_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro o carbonilo, en donde R^9 está opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, R^{10};

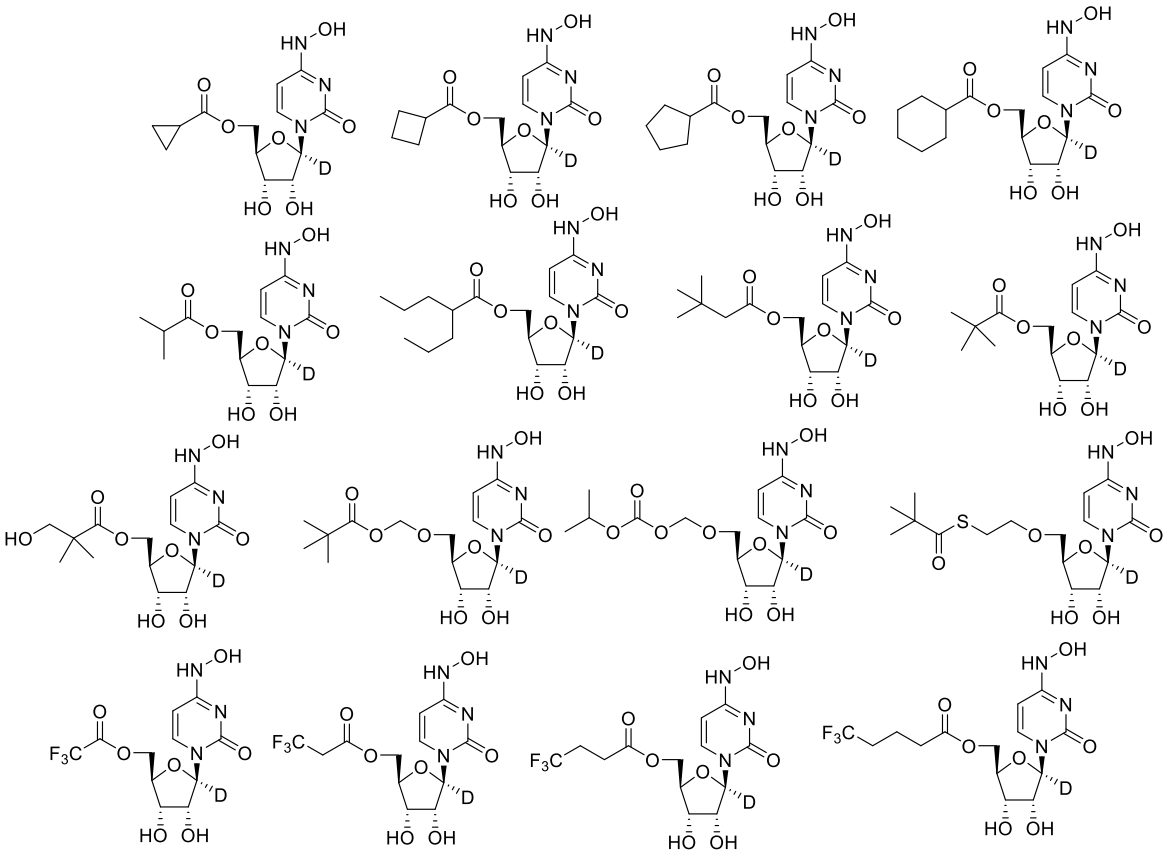
R^7, R^8 y R^9 pueden formar un anillo con el carbono α al que están unidos y el grupo amino unido con el carbono α; y

R^8 y R^9 pueden formar un anillo con el carbono α al que están unidos.

En otros ejemplos, R^1 es hidrógeno,  ,  o  .

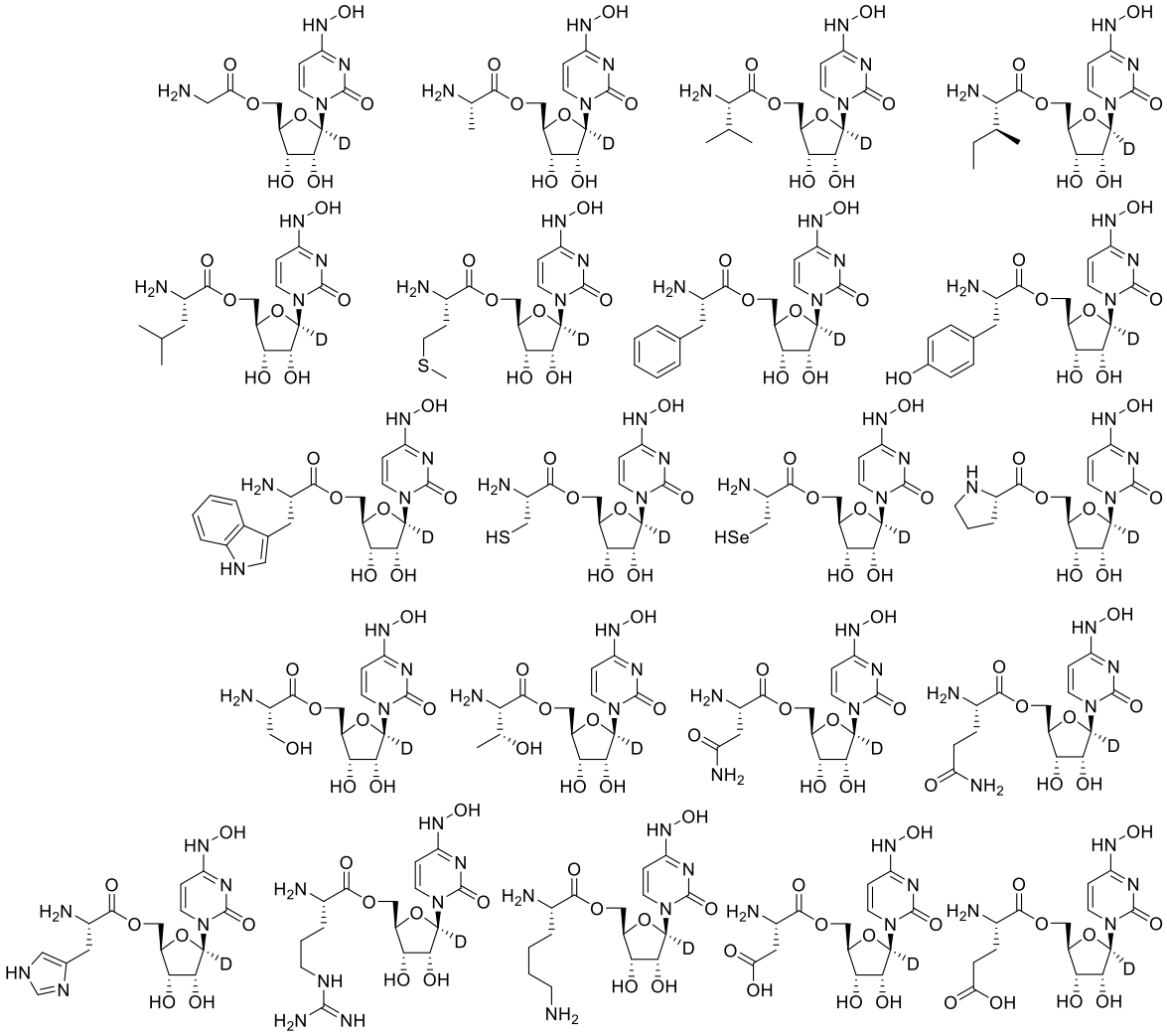
En algunos ejemplos, R′ es metilo, fluoro, hidroximetilo, fluorometilo, difluorometilo,

trifluorometilo, trideuterometilo, tiometilo, carboxílico, formilo, vinilo o etinilo. En algunos ejemplos, R″ es metilo, fluoro, hidroximetilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, trideuterometilo, tiometilo, carboxílico, formilo, vinilo o etinilo. En algunos ejemplos, el compuesto se selecciona de los siguientes:



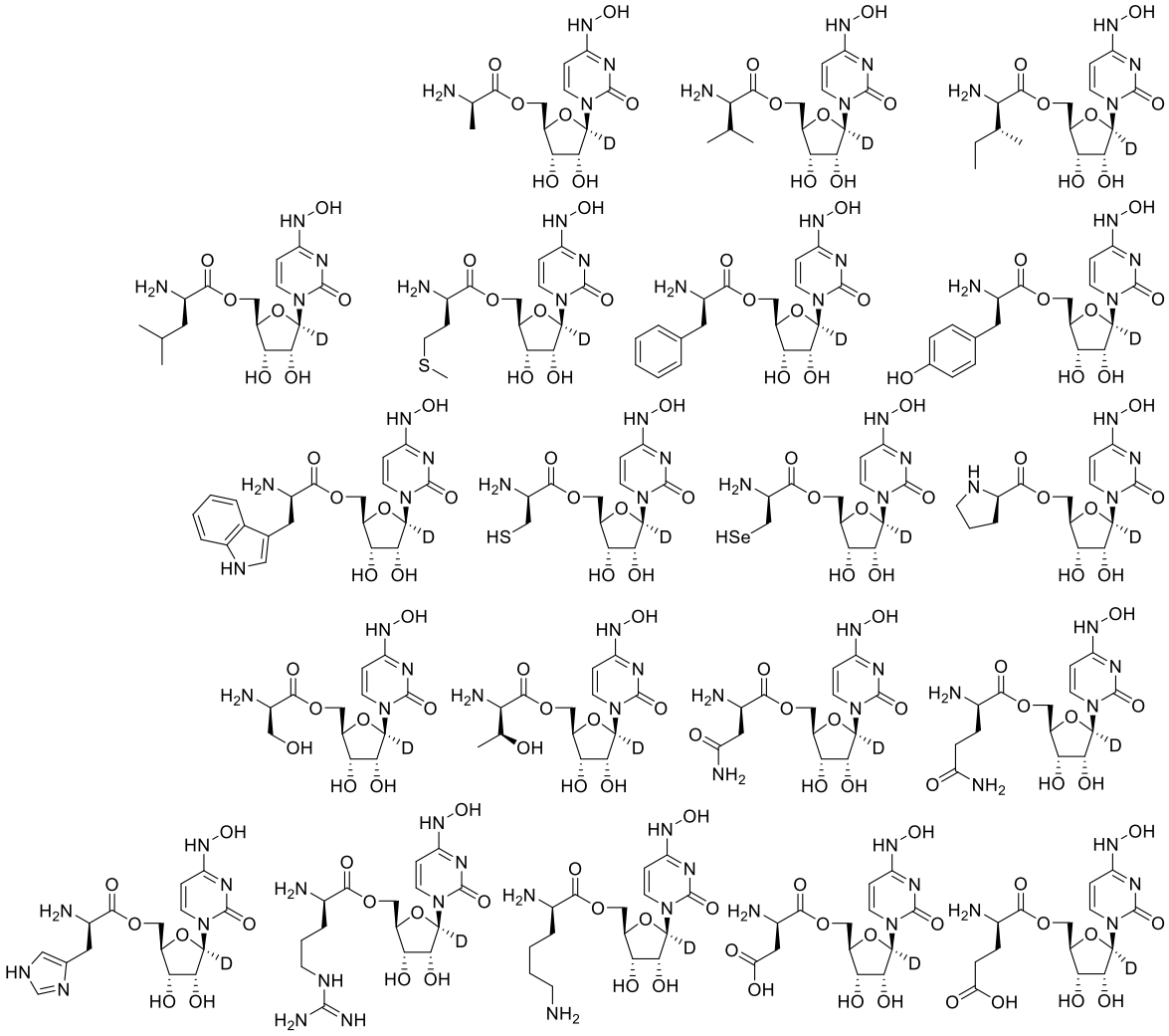
.

En algunos ejemplos, el compuesto se selecciona de los siguientes:



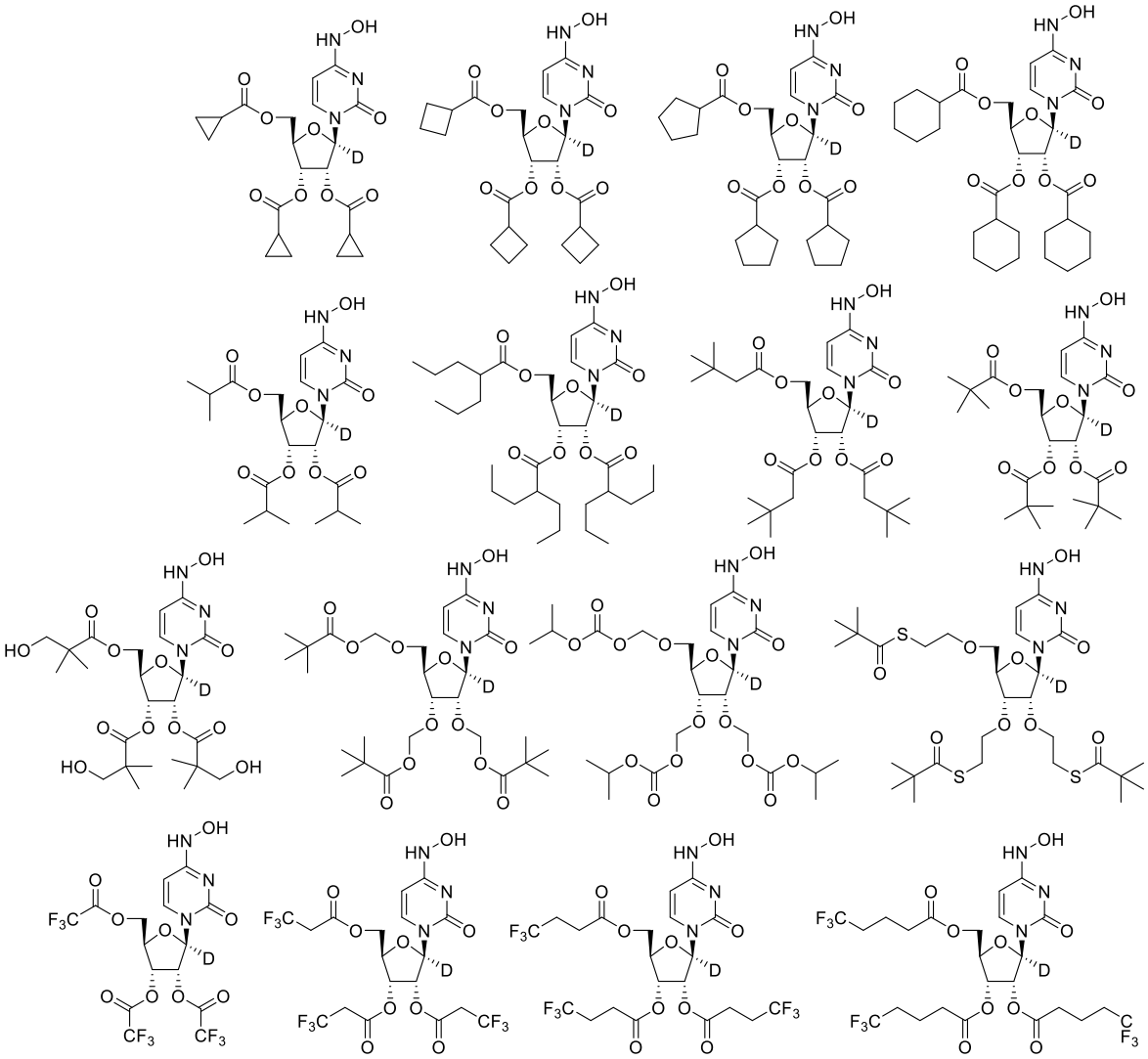
.

En algunos ejemplos, el compuesto se selecciona de los siguientes:



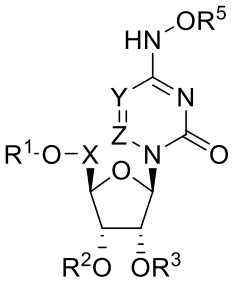
.

En algunos ejemplos, el compuesto se selecciona de los siguientes:



.

También se describe en la presente una composición farmacéutica para el tratamiento de infección por 2019nCoV/SARS-CoV-2, en donde el compuesto es un compuesto de la Fórmula II,



Fórmula II

o uno de sus tautómeros o una de sus sales farmacéuticas o sales fisiológicas, en donde

X es CH_2, $CHCH_3$, $C(CH_3)_2$, CHF, CF_2 o CD_2;

Y es N o CR';

Z es N o CR";

R' es hidrógeno, deuterio, halógeno, hidroxilo, amino, tiol, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, cicloalquilo, heterociclilo o carbonilo, en donde R' está opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, R^{10};

R" es hidrógeno, deuterio, halógeno, hidroxilo, amino, tiol, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, cicloalquilo, heterociclilo, hidroxilo, tiol o carbonilo, en donde R" está opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, R^{10};

R^1, R^2, R^3 y R^5 están cada uno seleccionados, de modo independiente, de H o junto con el oxígeno al que están unidos forman ésteres opcionalmente sustituidos, ésteres ramificados opcionalmente sustituidos, carbonatos opcionalmente sustituidos, carbamatos opcionalmente sustituidos, tioésteres opcionalmente sustituidos, tioésteres ramificados opcionalmente sustituidos, tiocarbonatos opcionalmente sustituidos, sulfeniltiocarbonatos, sulfeniltiocarbonatos opcionalmente sustituidos, éster de 2-hidroxipropanoato, éster de 2-hidroxipropanoato opcionalmente sustituido, S-tiocarbonato opcionalmente sustituido, ditiocarbonatos opcionalmente sustituidos, tiocarbamatos opcionalmente sustituidos, oximetoxicarbonilo opcionalmente sustituido, oximetoxicarbonato, oximetoxicarbonato opcionalmente sustituido, oximetoxitiocarbonilo opcionalmente sustituido, oximetilcarbonilo opcionalmente sustituido, oximetiltiocarbonilo opcionalmente sustituido, oximetoxitiocarbonato, oximetoxitiocarbonato opcionalmente sustituido, ésteres de L-aminoácidos, ésteres de D-aminoácidos, oximetoxi amino éster, ésteres de L-

aminoácidos N-sustituidos, ésteres de L-aminoácidos N,N-disustituidos, ésteres de D-aminoácidos N-sustituidos, ésteres de D-aminoácidos N,N-disustituidos, sulfenilo opcionalmente sustituido, sulfinilo, sulfonilo, sulfito, sulfato, sulfonamida, imidato opcionalmente sustituido, hidrazonato opcionalmente sustituido, oximilo opcionalmente sustituido, imidinilo opcionalmente sustituido, imidilo opcionalmente sustituido, aminal opcionalmente sustituido, hemiaminal opcionalmente sustituido, acetal opcionalmente sustituido, hemiacetal opcionalmente sustituido, carbonimidato opcionalmente sustituido, tiocarbonimidato opcionalmente sustituido, carbonimidilo opcionalmente sustituido, carbamimidato opcionalmente sustituido, carbamimidilo opcionalmente sustituido, tioacetal opcionalmente sustituido, S-acil-2-tioetilo opcionalmente sustituido, (aciloxibencil)éter, (aciloxibencil)éster, PEG éster, PEG carbonato, bis-(aciloxibencil)ésteres opcionalmente sustituidos, (aciloxibencil)ésteres opcionalmente sustituidos o BAB-ésteres, en donde R^1, R^2, R^3 y R^5 están opcionalmente sustituidos con uno o más, iguales o diferentes, R^{10};

con la condición de que R^1, R^2, R^3 y R^5 no sean todos H;

R^{10} es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, $(alquil)_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo,

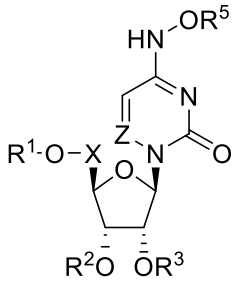
sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro o carbonilo, en donde R^{10} está opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, R^{11};

R^{11} es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, $(alquil)_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro o carbonilo; y

Lípido es un alquilo superior C_{11}–C_{22}, alcoxi superior C_{11}–C_{22}, polietilenglicol o arilo sustituido con un grupo alquilo o un lípido como se describe en el presente documento.

En algunos ejemplos, R’ es metilo, fluoro, hidroximetilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, trideuterometilo, tiometilo, carboxílico, formilo, vinilo o etinilo. En otros ejemplos, R” es metilo, fluoro, hidroximetilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, trideuterometilo, tiometilo, carboxílico, formilo, vinilo o etinilo.

También se describe en la presente una composición farmacéutica para el tratamiento de infección por 2019nCoV/SARS-CoV-2, que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la Fórmula III,



Fórmula III

o uno de sus tautómeros o una de sus sales farmacéuticas o sales fisiológicas, en donde

X es CH_2, $CHCH_3$, $C(CH_3)_2$, CHF, CF_2 o CD_2;

Z es N o CR";

R" es hidrógeno, deuterio, halógeno, hidroxilo, amino, tiol, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, cicloalquilo, heterociclilo, hidroxilo, tiol o carbonilo, en donde R" está opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, R^{10};

R^1, R^2, R^3 y R^5 están cada uno seleccionados, de modo independiente, de H o junto con el oxígeno al que están unidos forman ésteres opcionalmente sustituidos, ésteres ramificados opcionalmente sustituidos, carbonatos opcionalmente sustituidos, carbamatos opcionalmente sustituidos, tioésteres opcionalmente sustituidos, tioésteres ramificados opcionalmente sustituidos, tiocarbonatos opcionalmente sustituidos, sulfeniltiocarbonatos, sulfeniltiocarbonatos opcionalmente sustituidos, éster de 2-hidroxipropanoato, éster de 2-hidroxipropanoato opcionalmente sustituido, S-tiocarbonato opcionalmente sustituido, ditiocarbonatos opcionalmente sustituidos, tiocarbamatos opcionalmente sustituidos, oximetoxicarbonilo opcionalmente sustituido, oximetoxicarbonato, oximetoxicarbonato opcionalmente sustituido, oximetoxitiocarbonilo opcionalmente sustituido, oximetilcarbonilo opcionalmente sustituido, oximetiltiocarbonilo opcionalmente sustituido,

oximetoxitiocarbonato, oximetoxitiocarbonato opcionalmente sustituido, ésteres de L-aminoácidos, ésteres de D-aminoácidos, oximetoxi amino éster, ésteres de L-aminoácidos N-sustituidos, ésteres de L-aminoácidos N,N-disustituidos, ésteres de D-aminoácidos N-sustituidos, ésteres de D-aminoácidos N,N-disustituidos, sulfenilo opcionalmente sustituido, sulfinilo, sulfonilo, sulfito, sulfato, sulfonamida, imidato opcionalmente sustituido, hidrazonato opcionalmente sustituido, oximilo opcionalmente sustituido, imidinilo opcionalmente sustituido, imidilo opcionalmente sustituido, aminal opcionalmente sustituido, hemiaminal opcionalmente sustituido, acetal opcionalmente sustituido, hemiacetal opcionalmente sustituido, carbonimidato opcionalmente sustituido, tiocarbonimidato opcionalmente sustituido, carbonimidilo opcionalmente sustituido, carbamimidato opcionalmente sustituido, carbamimidilo opcionalmente sustituido, tioacetal opcionalmente sustituido, S-acil-2-tioetilo opcionalmente sustituido, (aciloxibencil)éter, (aciloxibencil)éster, PEG éster, PEG carbonato, bis-(aciloxibencil)ésteres opcionalmente sustituidos, (aciloxibencil)ésteres opcionalmente sustituidos o BAB-ésteres, en donde R^1, R^2, R^3 y R^5 están opcionalmente sustituidos con uno o más, iguales o diferentes, R^{10};

con la condición de que R^1, R^2, R^3 y R^5 no sean todos H;

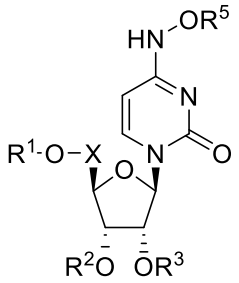
R^{10} es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, $(alquil)_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino,

cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro o carbonilo, en donde R^{10} está opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, R^{11};

R^{11} es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, $(alquil)_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro o carbonilo; y

Lípido es un alquilo superior C_{11}–C_{22}, alcoxi superior C_{11}–C_{22}, polietilenglicol o arilo sustituido con un grupo alquilo o un lípido como se describe en el presente documento. En algunos ejemplos, R″ es metilo, fluoro, hidroximetilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, trideuterometilo, tiometilo, carboxílico, formilo, vinilo o etinilo.

También se describe en la presente una composición farmacéutica para el tratamiento de infección por 2019nCoV/SARS-CoV-2, que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la Fórmula IV,



Fórmula IV

o uno de sus tautómeros o una de sus sales farmacéuticas o sales fisiológicas, en donde

X es $CHCH_3$, $C(CH_3)_2$, CHF, CF_2 o CD_2;

R^1, R^2, R^3 y R^5 están cada uno seleccionados, de modo independiente, de H o junto con el oxígeno al que están unidos forman ésteres opcionalmente sustituidos, ésteres ramificados opcionalmente sustituidos, carbonatos opcionalmente sustituidos, carbamatos opcionalmente sustituidos, tioésteres opcionalmente sustituidos, tioésteres ramificados opcionalmente sustituidos, tiocarbonatos opcionalmente sustituidos, sulfeniltiocarbonatos, sulfeniltiocarbonatos opcionalmente sustituidos, éster de 2-hidroxipropanoato, éster de 2-hidroxipropanoato opcionalmente sustituido, S-tiocarbonato opcionalmente sustituido, ditiocarbonatos opcionalmente sustituidos, tiocarbamatos opcionalmente sustituidos, oximetoxicarbonilo opcionalmente sustituido, oximetoxicarbonato, oximetoxicarbonato opcionalmente sustituido, oximetoxitiocarbonilo opcionalmente sustituido, oximetilcarbonilo opcionalmente sustituido, oximetiltiocarbonilo opcionalmente sustituido, oximetoxitiocarbonato, oximetoxitiocarbonato opcionalmente sustituido, ésteres de L-aminoácidos, ésteres de D-aminoácidos, oximetoxi amino éster, ésteres de L-aminoácidos N-sustituidos, ésteres de L-aminoácidos N,N-disustituidos, ésteres de D-aminoácidos N-sustituidos, ésteres de D-aminoácidos N,N-disustituidos, sulfenilo opcionalmente sustituido, sulfinilo, sulfonilo, sulfito,

sulfato, sulfonamida, imidato opcionalmente sustituido, hidrazonato opcionalmente sustituido, oximilo opcionalmente sustituido, imidinilo opcionalmente sustituido, imidilo opcionalmente sustituido, aminal opcionalmente sustituido, hemiaminal opcionalmente sustituido, acetal opcionalmente sustituido, hemiacetal opcionalmente sustituido, carbonimidato opcionalmente sustituido, tiocarbonimidato opcionalmente sustituido, carbonimidilo opcionalmente sustituido, carbamimidato opcionalmente sustituido, carbamimidilo opcionalmente sustituido, tioacetal opcionalmente sustituido, S-acil-2-tioetilo opcionalmente sustituido, (aciloxibencil)éter, (aciloxibencil)éster, PEG éster, PEG carbonato, bis-(aciloxibencil)ésteres opcionalmente sustituidos, (aciloxibencil)ésteres opcionalmente sustituidos o BAB-ésteres, en donde R^1, R^2, R^3 y R^5 están opcionalmente sustituidos con uno o más, iguales o diferentes, R^{10};

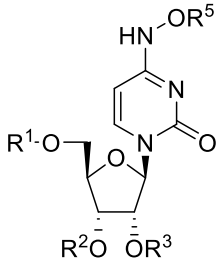
con la condición de que R^1, R^2, R^3 y R^5 no sean todos H;

R^{10} es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, $(alquil)_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro o carbonilo, en donde R^{10} está opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, R^{11};

R^{11} es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)$_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro o carbonilo; y

Lípido es un alquilo superior C_{11}–C_{22}, alcoxi superior C_{11}–C_{22}, polietilenglicol o arilo sustituido con un grupo alquilo o un lípido como se describe en el presente documento.

También se describe en la presente una composición farmacéutica para el tratamiento de infección por 2019nCoV/SARS-CoV-2, que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la Fórmula V,



Fórmula V

o uno de sus tautómeros o una de sus sales farmacéuticas o sales fisiológicas, en donde

R^1, R^2, R^3 y R^5 junto con el oxígeno al que están unidos forman están cada uno seleccionados, de modo independiente, de los siguientes: ésteres opcionalmente sustituidos, ésteres ramificados opcionalmente sustituidos, carbonatos opcionalmente sustituidos, carbamatos

opcionalmente sustituidos, tioésteres opcionalmente sustituidos, tioésteres ramificados opcionalmente sustituidos, tiocarbonatos opcionalmente sustituidos, sulfeniltiocarbonatos, sulfeniltiocarbonatos opcionalmente sustituidos, éster de 2-hidroxipropanoato, éster de 2-hidroxipropanoato opcionalmente sustituido, S-tiocarbonato opcionalmente sustituido, ditiocarbonatos opcionalmente sustituidos, tiocarbamatos opcionalmente sustituidos, oximetoxicarbonilo opcionalmente sustituido, oximetoxicarbonato, oximetoxicarbonato opcionalmente sustituido, oximetoxitiocarbonilo opcionalmente sustituido, oximetilcarbonilo opcionalmente sustituido, oximetiltiocarbonilo opcionalmente sustituido, oximetoxitiocarbonato, oximetoxitiocarbonato opcionalmente sustituido, ésteres de L-aminoácidos, ésteres de D-aminoácidos, oximetoxi amino éster, ésteres de L-aminoácidos N-sustituidos, ésteres de L-aminoácidos N,N-disustituidos, ésteres de D-aminoácidos N-sustituidos, ésteres de D-aminoácidos N,N-disustituidos, sulfenilo opcionalmente sustituido, sulfinilo, sulfonilo, sulfito, sulfato, sulfonamida, imidato opcionalmente sustituido, hidrazonato opcionalmente sustituido, oximilo opcionalmente sustituido, imidinilo opcionalmente sustituido, imidilo opcionalmente sustituido, aminal opcionalmente sustituido, hemiaminal opcionalmente sustituido, acetal opcionalmente sustituido, hemiacetal opcionalmente sustituido, carbonimidato opcionalmente sustituido, tiocarbonimidato opcionalmente sustituido, carbonimidilo opcionalmente sustituido, carbamimidato opcionalmente sustituido, carbamimidilo opcionalmente sustituido, tioacetal opcionalmente sustituido, S-acil-2-tioetilo opcionalmente sustituido, (aciloxibencil)éter, (aciloxibencil)éster, PEG éster, PEG carbonato, bis-(aciloxibencil)ésteres opcionalmente sustituidos, (aciloxibencil)ésteres

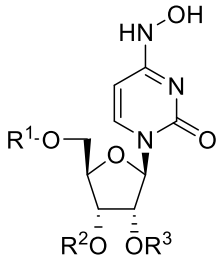
opcionalmente sustituidos o BAB-ésteres, en donde R^1, R^2, R^3 y R^5 están opcionalmente sustituidos con uno o más, iguales o diferentes, R^{10};

R^{10} es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, $(alquil)_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro o carbonilo, en donde R^{10} está opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, R^{11};

R^{11} es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, $(alquil)_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro o carbonilo; y

Lípido es un alquilo superior C_{11}-C_{22}, alcoxi superior C_{11}-C_{22}, polietilenglicol o arilo sustituido con un grupo alquilo o un lípido como se describe en el presente documento.

También se describe en la presente una composición farmacéutica para el tratamiento de infección por 2019nCoV/SARS-CoV-2, que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la Fórmula VI,



Fórmula VI

o uno de sus tautómeros o una de sus sales farmacéuticas o sales fisiológicas, en donde

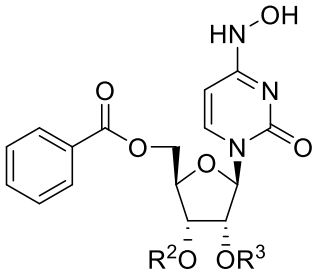
R^1, R^2 y R^3, junto con el oxígeno al que están unidos, están cada uno seleccionados, de modo independiente, de los siguientes: carbonatos opcionalmente sustituidos, carbamatos opcionalmente sustituidos, tioésteres opcionalmente sustituidos, tioésteres ramificados opcionalmente sustituidos, tiocarbonatos opcionalmente sustituidos, sulfeniltiocarbonatos, sulfeniltiocarbonatos opcionalmente sustituidos, éster de 2-hidroxipropanoato, éster de 2-hidroxipropanoato opcionalmente sustituido, S-tiocarbonato opcionalmente sustituido, ditiocarbonatos opcionalmente sustituidos, tiocarbamatos opcionalmente sustituidos, oximetoxicarbonilo opcionalmente sustituido, oximetoxicarbonato, oximetoxicarbonato opcionalmente sustituido, oximetoxitiocarbonilo opcionalmente sustituido, oximetilcarbonilo opcionalmente sustituido, oximetiltiocarbonilo opcionalmente sustituido, oximetoxitiocarbonato, oximetoxitiocarbonato opcionalmente sustituido, ésteres de L-aminoácidos, ésteres de D-aminoácidos, ésteres de L-aminoácidos N-sustituidos, ésteres de L-aminoácidos N,N-disustituidos, ésteres de D-aminoácidos N-sustituidos, ésteres de D-aminoácidos N,N-

disustituidos, oximetoxi amino éster, sulfenilo opcionalmente sustituido, sulfinilo, sulfonilo, sulfito, sulfato, sulfonamida, imidato opcionalmente sustituido, hidrazonato opcionalmente sustituido, oximilo opcionalmente sustituido, imidinilo opcionalmente sustituido, imidilo opcionalmente sustituido, aminal opcionalmente sustituido, hemiaminal opcionalmente sustituido, acetal opcionalmente sustituido, hemiacetal opcionalmente sustituido, carbonimidato opcionalmente sustituido, tiocarbonimidato opcionalmente sustituido, carbonimidilo opcionalmente sustituido, carbamimidato opcionalmente sustituido, carbamimidilo opcionalmente sustituido, tioacetal opcionalmente sustituido, S-acil-2-tioetilo opcionalmente sustituido, (aciloxibencil)éter, (aciloxibencil)éster, PEG éster, PEG carbonato, bis-(aciloxibencil)ésteres opcionalmente sustituidos, (aciloxibencil)ésteres opcionalmente sustituidos o BAB-ésteres, en donde R^1, R^2 y R^3 están opcionalmente sustituidos con uno o más, iguales o diferentes, R^{10};

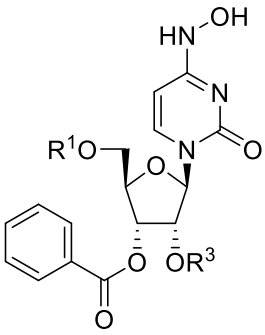
R^{10} es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, $(alquil)_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro o carbonilo, en donde R^{10} está opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, R^{11};

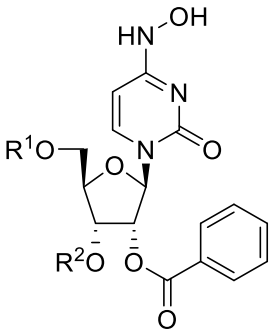
R^{11} es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, $(alquil)_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro o carbonilo; y

Lípido es un alquilo superior C_{11}–C_{22}, alcoxi superior C_{11}–C_{22}, polietilenglicol o arilo sustituido con un grupo alquilo o un lípido como se describe en el presente documento. En algunos ejemplos, el compuesto tiene la fórmula VIa–f,



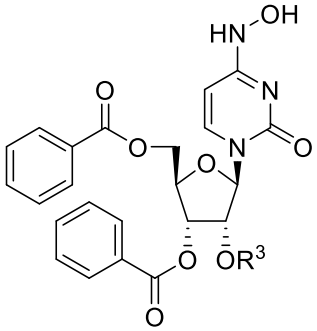
Fórmula VIa

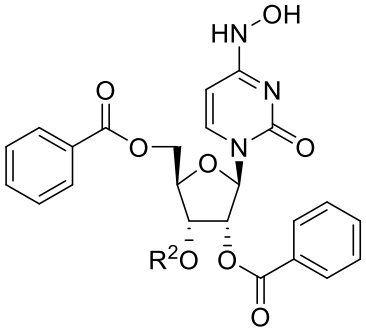


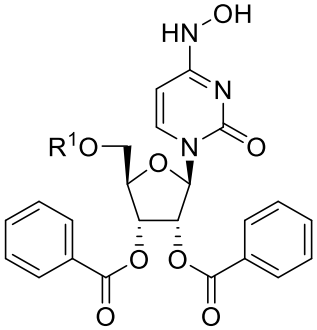


Fórmula VIb

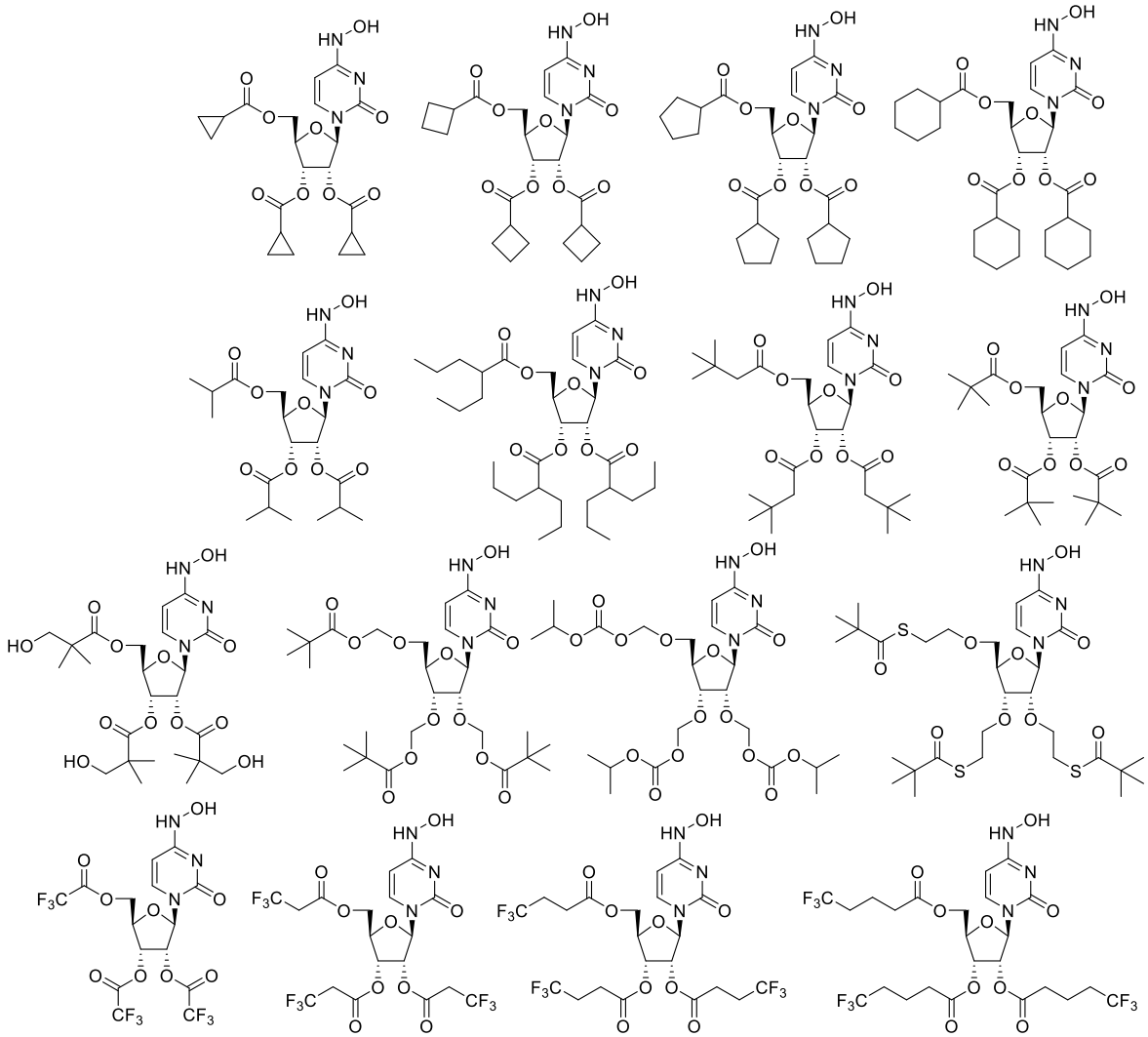
Fórmula Vic





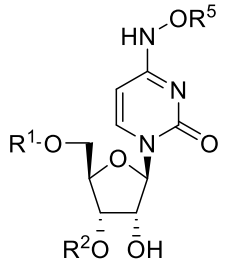


Fórmula VId **Fórmula VIe** **Fórmula VIf**. En otros ejemplos, el compuesto se selecciona de los siguientes:



.

También se describe en la presente una composición farmacéutica para el tratamiento de infección por 2019nCoV/SARS-CoV-2, que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la Fórmula VII,



Fórmula VII

o uno de sus tautómeros o una de sus sales farmacéuticas o sales fisiológicas, en donde

R^1, R^2 y R^5, junto con el oxígeno al que están unidos, están cada uno seleccionados, de modo independiente, de los siguientes: ésteres opcionalmente sustituidos, ésteres ramificados opcionalmente sustituidos, carbonatos opcionalmente sustituidos, carbamatos opcionalmente sustituidos, tioésteres opcionalmente sustituidos, tioésteres ramificados opcionalmente sustituidos, tiocarbonatos opcionalmente sustituidos, sulfeniltiocarbonatos, sulfeniltiocarbonatos opcionalmente sustituidos, éster de 2-hidroxipropanoato, éster de 2-hidroxipropanoato opcionalmente sustituido, S-tiocarbonato opcionalmente sustituido, ditiocarbonatos opcionalmente sustituidos, tiocarbamatos opcionalmente sustituidos, oximetoxicarbonilo opcionalmente sustituido, oximetoxicarbonato, oximetoxicarbonato opcionalmente sustituido, oximetoxitiocarbonilo opcionalmente sustituido, oximetilcarbonilo opcionalmente sustituido, oximetiltiocarbonilo opcionalmente sustituido, oximetoxitiocarbonato, oximetoxitiocarbonato opcionalmente sustituido, ésteres de L-aminoácidos, ésteres de D-aminoácidos, oximetoxi amino éster, ésteres de L-aminoácidos N-sustituidos, ésteres de L-aminoácidos N,N-disustituidos, ésteres de D-aminoácidos N-sustituidos, ésteres de D-aminoácidos N,N-disustituidos, sulfenilo opcionalmente sustituido, sulfinilo, sulfonilo, sulfito, sulfato, sulfonamida, imidato opcionalmente sustituido, hidrazonato opcionalmente sustituido, oximilo opcionalmente sustituido, imidinilo opcionalmente sustituido, imidilo opcionalmente sustituido, aminal opcionalmente sustituido, hemiaminal opcionalmente sustituido, acetal opcionalmente sustituido, hemiacetal opcionalmente sustituido, carbonimidato opcionalmente sustituido, tiocarbonimidato opcionalmente sustituido, carbonimidilo opcionalmente sustituido, carbamimidato opcionalmente sustituido,

carbamimidilo opcionalmente sustituido, tioacetal opcionalmente sustituido, S-acil-2-tioetilo opcionalmente sustituido, (aciloxibencil)éter, (aciloxibencil)éster, PEG éster, PEG carbonato, bis-(aciloxibencil)ésteres opcionalmente sustituidos, (aciloxibencil)ésteres opcionalmente sustituidos o BAB-ésteres, en donde R^1, R^2 y R^5 están opcionalmente sustituidos con uno o más, iguales o diferentes, R^{10};

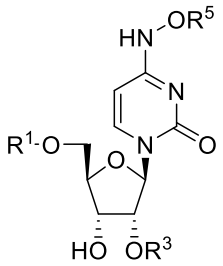
R^{10} es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, $(alquil)_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro o carbonilo, en donde R^{10} está opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, R^{11};

R^{11} es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, $(alquil)_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo,

sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro o carbonilo; y

Lípido es un alquilo superior C_{11}–C_{22}, alcoxi superior C_{11}–C_{22}, polietilenglicol o arilo sustituido con un grupo alquilo o un lípido como se describe en el presente documento.

También se describe en la presente una composición farmacéutica para el tratamiento de infección por 2019nCoV/SARS-CoV-2, que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la Fórmula VIII,



Fórmula VIII

o uno de sus tautómeros o una de sus sales farmacéuticas o sales fisiológicas, en donde

R^1, R^3 y R^5, junto con el oxígeno al que están unidos, están cada uno seleccionados, de modo independiente, de los siguientes: ésteres opcionalmente sustituidos, ésteres ramificados opcionalmente sustituidos, carbonatos opcionalmente sustituidos, carbamatos opcionalmente sustituidos, tioésteres opcionalmente sustituidos, tioésteres ramificados opcionalmente sustituidos, tiocarbonatos opcionalmente sustituidos, sulfeniltiocarbonatos, sulfeniltiocarbonatos opcionalmente sustituidos, éster de 2-hidroxipropanoato, éster de 2-hidroxipropanoato opcionalmente sustituido, S-tiocarbonato opcionalmente sustituido, ditiocarbonatos opcionalmente sustituidos, tiocarbamatos opcionalmente sustituidos, oximetoxicarbonilo opcionalmente sustituido, oximetoxicarbonato, oximetoxicarbonato opcionalmente

sustituido, oximetoxitiocarbonilo opcionalmente sustituido, oximetilcarbonilo opcionalmente sustituido, oximetiltiocarbonilo opcionalmente sustituido, oximetoxitiocarbonato, oximetoxitiocarbonato opcionalmente sustituido, ésteres de L-aminoácidos, ésteres de D-aminoácidos, oximetoxi amino éster, ésteres de L-aminoácidos N-sustituidos, ésteres de L-aminoácidos N,N-disustituidos, ésteres de D-aminoácidos N-sustituidos, ésteres de D-aminoácidos N,N-disustituidos, sulfenilo opcionalmente sustituido, sulfinilo, sulfonilo, sulfito, sulfato, sulfonamida, imidato opcionalmente sustituido, hidrazonato opcionalmente sustituido, oximilo opcionalmente sustituido, imidinilo opcionalmente sustituido, imidilo opcionalmente sustituido, aminal opcionalmente sustituido, hemiaminal opcionalmente sustituido, acetal opcionalmente sustituido, hemiacetal opcionalmente sustituido, carbonimidato opcionalmente sustituido, tiocarbonimidato opcionalmente sustituido, carbonimidilo opcionalmente sustituido, carbamimidato opcionalmente sustituido, carbamimidilo opcionalmente sustituido, tioacetal opcionalmente sustituido, S-acil-2-tioetilo opcionalmente sustituido, (aciloxibencil)éter, (aciloxibencil)éster, PEG éster, PEG carbonato, bis-(aciloxibencil)ésteres opcionalmente sustituidos, (aciloxibencil)ésteres opcionalmente sustituidos o BAB-ésteres, en donde R^1, R^3 y R^5 están opcionalmente sustituidos con uno o más, iguales o diferentes, R^{10};

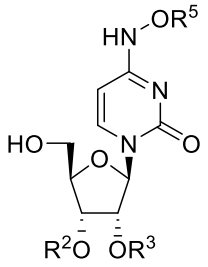
R^{10} es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, $(alquil)_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino,

arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro o carbonilo, en donde R^{10} está opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, R^{11};

R^{11} es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, $(alquil)_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro o carbonilo; y

Lípido es un alquilo superior C_{11}–C_{22}, alcoxi superior C_{11}–C_{22}, polietilenglicol o arilo sustituido con un grupo alquilo o un lípido como se describe en el presente documento.

También se describe en la presente una composición farmacéutica para el tratamiento de infección por 2019nCoV/SARS-CoV-2, que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la Fórmula IX,



Fórmula IX

o uno de sus tautómeros o una de sus sales farmacéuticas o sales fisiológicas, en donde

R^2, R^3 y R^5, junto con el oxígeno al que están unidos, están cada uno seleccionados, de modo independiente, de los siguientes: ésteres opcionalmente sustituidos, ésteres ramificados opcionalmente sustituidos, carbonatos opcionalmente sustituidos, carbamatos opcionalmente sustituidos, tioésteres opcionalmente sustituidos, tioésteres ramificados opcionalmente sustituidos, tiocarbonatos opcionalmente sustituidos, sulfeniltiocarbonatos, sulfeniltiocarbonatos opcionalmente sustituidos, éster de 2-hidroxipropanoato, éster de 2-hidroxipropanoato opcionalmente sustituido, S-tiocarbonato opcionalmente sustituido, ditiocarbonatos opcionalmente sustituidos, tiocarbamatos opcionalmente sustituidos, oximetoxicarbonilo opcionalmente sustituido, oximetoxicarbonato, oximetoxicarbonato opcionalmente sustituido, oximetoxitiocarbonilo opcionalmente sustituido, oximetilcarbonilo opcionalmente sustituido, oximetiltiocarbonilo opcionalmente sustituido, oximetoxitiocarbonato, oximetoxitiocarbonato opcionalmente sustituido, ésteres de L-aminoácidos, ésteres de D-aminoácidos, oximetoxi amino éster, ésteres de L-aminoácidos N-sustituidos, ésteres de L-aminoácidos N,N-disustituidos, ésteres de D-aminoácidos N-sustituidos, ésteres de D-aminoácidos N,N-disustituidos, sulfenilo opcionalmente sustituido, sulfinilo, sulfonilo, sulfito, sulfato, sulfonamida, imidato opcionalmente sustituido, hidrazonato opcionalmente sustituido, oximilo opcionalmente sustituido, imidinilo opcionalmente sustituido, imidilo opcionalmente sustituido, aminal opcionalmente sustituido, hemiaminal opcionalmente sustituido, acetal opcionalmente sustituido, hemiacetal opcionalmente sustituido,

carbonimidato opcionalmente sustituido, tiocarbonimidato opcionalmente sustituido, carbonimidilo opcionalmente sustituido, carbamimidato opcionalmente sustituido, carbamimidilo opcionalmente sustituido, tioacetal opcionalmente sustituido, S-acil-2-tioetilo opcionalmente sustituido, (aciloxibencil)éter, (aciloxibencil)éster, PEG éster, PEG carbonato, bis-(aciloxibencil)ésteres opcionalmente sustituidos, (aciloxibencil)ésteres opcionalmente sustituidos o BAB-ésteres, en donde R^2, R^3 y R^5 están opcionalmente sustituidos con uno o más, iguales o diferentes, R^{10};

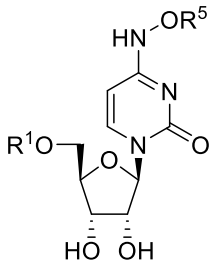
R^{10} es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, $(alquil)_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro o carbonilo, en donde R^{10} está opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, R^{11};

R^{11} es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, $(alquil)_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio,

heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro o carbonilo; y

Lípido es un alquilo superior C_{11}–C_{22}, alcoxi superior C_{11}–C_{22}, polietilenglicol o arilo sustituido con un grupo alquilo o un lípido como se describe en el presente documento.

También se describe en la presente una composición farmacéutica para el tratamiento de infección por 2019nCoV/SARS-CoV-2, que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la Fórmula X,



Fórmula X

o uno de sus tautómeros o una de sus sales farmacéuticas o sales fisiológicas, en donde

–O–R^1 y –O–R^5 están cada uno seleccionados, de modo independiente, de los siguientes: ésteres opcionalmente sustituidos, ésteres ramificados opcionalmente sustituidos, carbonatos opcionalmente sustituidos, carbamatos opcionalmente sustituidos, tioésteres opcionalmente sustituidos, tioésteres ramificados opcionalmente sustituidos, tiocarbonatos opcionalmente sustituidos, sulfeniltiocarbonatos, sulfeniltiocarbonatos opcionalmente sustituidos, éster de 2-hidroxipropanoato, éster de 2-hidroxipropanoato opcionalmente sustituido, S-tiocarbonato opcionalmente sustituido, ditiocarbonatos opcionalmente sustituidos, tiocarbamatos opcionalmente sustituidos, oximetoxicarbonilo opcionalmente sustituido, oximetoxicarbonato, oximetoxicarbonato opcionalmente

sustituido, oximetoxitiocarbonilo opcionalmente sustituido, oximetilcarbonilo opcionalmente sustituido, oximetiltiocarbonilo opcionalmente sustituido, oximetoxitiocarbonato, oximetoxitiocarbonato opcionalmente sustituido, ésteres de L-aminoácidos, ésteres de D-aminoácidos, oximetoxi amino éster, ésteres de L-aminoácidos N-sustituidos, ésteres de L-aminoácidos N,N-disustituidos, ésteres de D-aminoácidos N-sustituidos, ésteres de D-aminoácidos N,N-disustituidos, sulfenilo opcionalmente sustituido, sulfinilo, sulfonilo, sulfito, sulfato, sulfonamida, imidato opcionalmente sustituido, hidrazonato opcionalmente sustituido, oximilo opcionalmente sustituido, imidinilo opcionalmente sustituido, imidilo opcionalmente sustituido, aminal opcionalmente sustituido, hemiaminal opcionalmente sustituido, acetal opcionalmente sustituido, hemiacetal opcionalmente sustituido, carbonimidato opcionalmente sustituido, tiocarbonimidato opcionalmente sustituido, carbonimidilo opcionalmente sustituido, carbamimidato opcionalmente sustituido, carbamimidilo opcionalmente sustituido, tioacetal opcionalmente sustituido, S-acil-2-tioetilo opcionalmente sustituido, (aciloxibencil)éter, (aciloxibencil)éster, PEG éster, PEG carbonato, bis-(aciloxibencil)ésteres opcionalmente sustituidos, (aciloxibencil)ésteres opcionalmente sustituidos o BAB-ésteres, en donde R^1 y R^5 están opcionalmente sustituidos con uno o más, iguales o diferentes, R^{10};

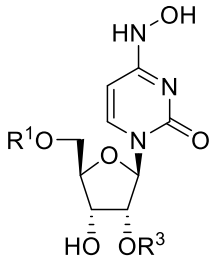
R^{10} es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, $(alquil)_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino,

arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro o carbonilo, en donde R^{10} está opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, R^{11};

R^{11} es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, $(alquil)_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro o carbonilo; y

Lípido es un alquilo superior C_{11}–C_{22}, alcoxi superior C_{11}–C_{22}, polietilenglicol o arilo sustituido con un grupo alquilo o un lípido como se describe en el presente documento.

También se describe en la presente una composición farmacéutica para el tratamiento de infección por 2019nCoV/SARS-CoV-2, que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la Fórmula XI,



Fórmula XI

o uno de sus tautómeros o una de sus sales farmacéuticas o sales fisiológicas, en donde

$-O-R^1$ y $-O-R^3$ están cada uno seleccionados, de modo independiente, de los siguientes: ésteres opcionalmente sustituidos, ésteres ramificados opcionalmente sustituidos, carbonatos opcionalmente sustituidos, carbamatos opcionalmente sustituidos, tioésteres opcionalmente sustituidos, tioésteres ramificados opcionalmente sustituidos, tiocarbonatos opcionalmente sustituidos, sulfeniltiocarbonatos, sulfeniltiocarbonatos opcionalmente sustituidos, éster de 2-hidroxipropanoato, éster de 2-hidroxipropanoato opcionalmente sustituido, S-tiocarbonato opcionalmente sustituido, ditiocarbonatos opcionalmente sustituidos, tiocarbamatos opcionalmente sustituidos, oximetoxicarbonilo opcionalmente sustituido, oximetoxicarbonato, oximetoxicarbonato opcionalmente sustituido, oximetoxitiocarbonilo opcionalmente sustituido, oximetilcarbonilo opcionalmente sustituido, oximetiltiocarbonilo opcionalmente sustituido, oximetoxitiocarbonato, oximetoxitiocarbonato opcionalmente sustituido, ésteres de L-aminoácidos, ésteres de D-aminoácidos, oximetoxi amino éster, ésteres de L-aminoácidos N-sustituidos, ésteres de L-aminoácidos N,N-disustituidos, ésteres de D-aminoácidos N-sustituidos, ésteres de D-aminoácidos N,N-disustituidos, sulfenilo opcionalmente sustituido, sulfinilo, sulfonilo, sulfito, sulfato, sulfonamida, imidato opcionalmente sustituido, hidrazonato opcionalmente sustituido, oximilo opcionalmente sustituido, imidinilo opcionalmente sustituido, imidilo opcionalmente sustituido, aminal opcionalmente sustituido, hemiaminal opcionalmente sustituido, acetal opcionalmente sustituido, hemiacetal opcionalmente sustituido, carbonimidato opcionalmente sustituido, tiocarbonimidato

opcionalmente sustituido, carbonimidilo opcionalmente sustituido, carbamimidato opcionalmente sustituido, carbamimidilo opcionalmente sustituido, tioacetal opcionalmente sustituido, S-acil-2-tioetilo opcionalmente sustituido, (aciloxibencil)éter, (aciloxibencil)éster, PEG éster, PEG carbonato, bis-(aciloxibencil)ésteres opcionalmente sustituidos, (aciloxibencil)ésteres opcionalmente sustituidos o BAB-ésteres, en donde R^1 y R^3 están opcionalmente sustituidos con uno o más, iguales o diferentes, R^{10};

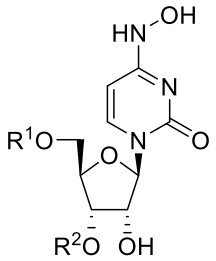
R^{10} es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, $(alquil)_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro o carbonilo, en donde R^{10} está opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, R^{11};

R^{11} es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, $(alquil)_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio,

heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro o carbonilo; y

Lípido es un alquilo superior C_{11}–C_{22}, alcoxi superior C_{11}–C_{22}, polietilenglicol o arilo sustituido con un grupo alquilo o un lípido como se describe en el presente documento.

También se describe en la presente una composición farmacéutica para el tratamiento de infección por 2019nCoV/SARS-CoV-2, que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la Fórmula XII,



Fórmula XII

o uno de sus tautómeros o una de sus sales farmacéuticas o sales fisiológicas, en donde

$-O-R^1$ y $-O-R^2$ están cada uno seleccionados, de modo independiente, de los siguientes: ésteres opcionalmente sustituidos, ésteres ramificados opcionalmente sustituidos, carbonatos opcionalmente sustituidos, carbamatos opcionalmente sustituidos, tioésteres opcionalmente sustituidos, tioésteres ramificados opcionalmente sustituidos, tiocarbonatos opcionalmente sustituidos, sulfeniltiocarbonatos, sulfeniltiocarbonatos opcionalmente sustituidos, éster de 2-hidroxipropanoato, éster de 2-hidroxipropanoato opcionalmente sustituido, S-tiocarbonato opcionalmente sustituido, ditiocarbonatos opcionalmente sustituidos, tiocarbamatos opcionalmente sustituidos, oximetoxicarbonilo opcionalmente sustituido, oximetoxicarbonato, oximetoxicarbonato opcionalmente

sustituido, oximetoxitiocarbonilo opcionalmente sustituido, oximetilcarbonilo opcionalmente sustituido, oximetiltiocarbonilo opcionalmente sustituido, oximetoxitiocarbonato, oximetoxitiocarbonato opcionalmente sustituido, ésteres de L-aminoácidos, ésteres de D-aminoácidos, oximetoxi amino éster, ésteres de L-aminoácidos N-sustituidos, ésteres de L-aminoácidos N,N-disustituidos, ésteres de D-aminoácidos N-sustituidos, ésteres de D-aminoácidos N,N-disustituidos, sulfenilo opcionalmente sustituido, sulfinilo, sulfonilo, sulfito, sulfato, sulfonamida, imidato opcionalmente sustituido, hidrazonato opcionalmente sustituido, oximilo opcionalmente sustituido, imidinilo opcionalmente sustituido, imidilo opcionalmente sustituido, aminal opcionalmente sustituido, hemiaminal opcionalmente sustituido, acetal opcionalmente sustituido, hemiacetal opcionalmente sustituido, carbonimidato opcionalmente sustituido, tiocarbonimidato opcionalmente sustituido, carbonimidilo opcionalmente sustituido, carbamimidato opcionalmente sustituido, carbamimidilo opcionalmente sustituido, tioacetal opcionalmente sustituido, S-acil-2-tioetilo opcionalmente sustituido, (aciloxibencil)éter, (aciloxibencil)éster, PEG éster, PEG carbonato, bis-(aciloxibencil)ésteres opcionalmente sustituidos, (aciloxibencil)ésteres opcionalmente sustituidos o BAB-ésteres, en donde R^1 y R^2 están opcionalmente sustituidos con uno o más, iguales o diferentes, R^{10};

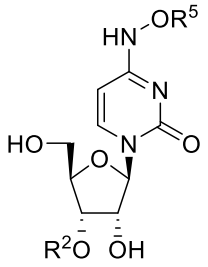
R^{10} es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, $(alquil)_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino,

arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro o carbonilo, en donde R^{10} está opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, R^{11};

R^{11} es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, $(alquil)_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro o carbonilo; y

Lípido es un alquilo superior C_{11}–C_{22}, alcoxi superior C_{11}–C_{22}, polietilenglicol o arilo sustituido con un grupo alquilo o un lípido como se describe en el presente documento.

También se describe en la presente una composición farmacéutica para el tratamiento de infección por 2019nCoV/SARS-CoV-2, que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la Fórmula XIII,



Fórmula XIII

o uno de sus tautómeros o una de sus sales farmacéuticas o sales fisiológicas, en donde

$-O-R^2$ y $-O-R^5$ están cada uno seleccionados, de modo independiente, de los siguientes: ésteres opcionalmente sustituidos, ésteres ramificados opcionalmente sustituidos, carbonatos opcionalmente sustituidos, carbamatos opcionalmente sustituidos, tioésteres opcionalmente sustituidos, tioésteres ramificados opcionalmente sustituidos, tiocarbonatos opcionalmente sustituidos, sulfeniltiocarbonatos, sulfeniltiocarbonatos opcionalmente sustituidos, éster de 2-hidroxipropanoato, éster de 2-hidroxipropanoato opcionalmente sustituido, S-tiocarbonato opcionalmente sustituido, ditiocarbonatos opcionalmente sustituidos, tiocarbamatos opcionalmente sustituidos, oximetoxicarbonilo opcionalmente sustituido, oximetoxicarbonato, oximetoxicarbonato opcionalmente sustituido, oximetoxitiocarbonilo opcionalmente sustituido, oximetilcarbonilo opcionalmente sustituido, oximetiltiocarbonilo opcionalmente sustituido, oximetoxitiocarbonato, oximetoxitiocarbonato opcionalmente sustituido, ésteres de L-aminoácidos, ésteres de D-aminoácidos, oximetoxi amino éster, ésteres de L-aminoácidos N-sustituidos, ésteres de L-aminoácidos N,N-disustituidos, ésteres de D-aminoácidos N-sustituidos, ésteres de D-aminoácidos N,N-disustituidos, sulfenilo opcionalmente sustituido, sulfinilo, sulfonilo, sulfito, sulfato, sulfonamida, imidato opcionalmente sustituido, hidrazonato opcionalmente sustituido, oximilo opcionalmente sustituido, imidinilo opcionalmente sustituido, imidilo opcionalmente sustituido, aminal opcionalmente sustituido, hemiaminal opcionalmente sustituido, acetal opcionalmente sustituido, hemiacetal opcionalmente sustituido, carbonimidato opcionalmente sustituido, tiocarbonimidato

opcionalmente sustituido, carbonimidilo opcionalmente sustituido, carbamimidato opcionalmente sustituido, carbamimidilo opcionalmente sustituido, tioacetal opcionalmente sustituido, S-acil-2-tioetilo opcionalmente sustituido, bis-(aciloxibencil)ésteres opcionalmente sustituidos, (aciloxibencil)ésteres opcionalmente sustituidos o BAB-ésteres, en donde R^2 y R^5 están opcionalmente sustituidos con uno o más, iguales o diferentes, R^{10};

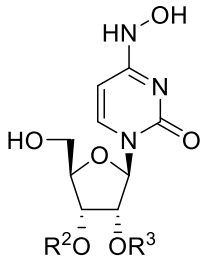
R^{10} es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, $(alquil)_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro o carbonilo, en donde R^{10} está opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, R^{11};

R^{11} es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, $(alquil)_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo,

sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro o carbonilo; y

Lípido es un alquilo superior C_{11}–C_{22}, alcoxi superior C_{11}–C_{22}, polietilenglicol o arilo sustituido con un grupo alquilo o un lípido como se describe en el presente documento.

También se describe en la presente una composición farmacéutica para el tratamiento de infección por 2019nCoV/SARS-CoV-2, que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la Fórmula XIV,



Fórmula XIV

o uno de sus tautómeros o una de sus sales farmacéuticas o sales fisiológicas, en donde

$-O-R^2$ y $-O-R^3$ están cada uno seleccionados, de modo independiente, de los siguientes: ésteres opcionalmente sustituidos, ésteres ramificados opcionalmente sustituidos, carbonatos opcionalmente sustituidos, carbamatos opcionalmente sustituidos, tioésteres opcionalmente sustituidos, tioésteres ramificados opcionalmente sustituidos, tiocarbonatos opcionalmente sustituidos, sulfeniltiocarbonatos, sulfeniltiocarbonatos opcionalmente sustituidos, éster de 2-hidroxipropanoato, éster de 2-hidroxipropanoato opcionalmente sustituido, S-tiocarbonato opcionalmente sustituido, ditiocarbonatos opcionalmente sustituidos, tiocarbamatos opcionalmente sustituidos, oximetoxicarbonilo opcionalmente sustituido, oximetoxicarbonato, oximetoxicarbonato opcionalmente sustituido, oximetoxitiocarbonilo opcionalmente sustituido,

oximetilcarbonilo opcionalmente sustituido, oximetiltiocarbonilo opcionalmente sustituido, oximetoxitiocarbonato, oximetoxitiocarbonato opcionalmente sustituido, ésteres de L-aminoácidos, ésteres de D-aminoácidos, oximetoxi amino éster, ésteres de L-aminoácidos N-sustituidos, ésteres de L-aminoácidos N,N-disustituidos, ésteres de D-aminoácidos N-sustituidos, ésteres de D-aminoácidos N,N-disustituidos, sulfenilo opcionalmente sustituido, sulfinilo, sulfonilo, sulfito, sulfato, sulfonamida, imidato opcionalmente sustituido, hidrazonato opcionalmente sustituido, oximilo opcionalmente sustituido, imidinilo opcionalmente sustituido, imidilo opcionalmente sustituido, aminal opcionalmente sustituido, hemiaminal opcionalmente sustituido, acetal opcionalmente sustituido, hemiacetal opcionalmente sustituido, carbonimidato opcionalmente sustituido, tiocarbonimidato opcionalmente sustituido, carbonimidilo opcionalmente sustituido, carbamimidato opcionalmente sustituido, carbamimidilo opcionalmente sustituido, tioacetal opcionalmente sustituido, S-acil-2-tioetilo opcionalmente sustituido, (aciloxibencil)éter, (aciloxibencil)éster, PEG éster, PEG carbonato, bis-(aciloxibencil)ésteres opcionalmente sustituidos, (aciloxibencil)ésteres opcionalmente sustituidos o BAB-ésteres, en donde R^2 y R^3 están opcionalmente sustituidos con uno o más, iguales o diferentes, R^{10};

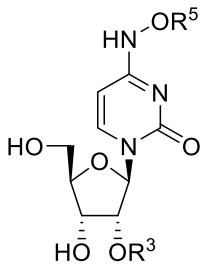
R^{10} es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, $(alquil)_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino,

cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro o carbonilo, en donde R^{10} está opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, R^{11};

R^{11} es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, $(alquil)_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro o carbonilo; y

Lípido es un alquilo superior C_{11}–C_{22}, alcoxi superior C_{11}–C_{22}, polietilenglicol o arilo sustituido con un grupo alquilo o un lípido como se describe en el presente documento.

También se describe en la presente una composición farmacéutica para el tratamiento de infección por 2019nCoV/SARS-CoV-2, que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la Fórmula XV,



Fórmula XV

o uno de sus tautómeros o una de sus sales farmacéuticas o sales fisiológicas, en donde

$-O-R^3$ y $-O-R^5$ están cada uno seleccionados, de modo independiente, de los siguientes: ésteres opcionalmente sustituidos, ésteres ramificados opcionalmente sustituidos, carbonatos opcionalmente sustituidos, carbamatos opcionalmente sustituidos, tioésteres opcionalmente sustituidos, tioésteres ramificados opcionalmente sustituidos, tiocarbonatos opcionalmente sustituidos, sulfeniltiocarbonatos, sulfeniltiocarbonatos opcionalmente sustituidos, éster de 2-hidroxipropanoato, éster de 2-hidroxipropanoato opcionalmente sustituido, S-tiocarbonato opcionalmente sustituido, ditiocarbonatos opcionalmente sustituidos, tiocarbamatos opcionalmente sustituidos, oximetoxicarbonilo opcionalmente sustituido, oximetoxicarbonato, oximetoxicarbonato opcionalmente sustituido, oximetoxitiocarbonilo opcionalmente sustituido, oximetilcarbonilo opcionalmente sustituido, oximetiltiocarbonilo opcionalmente sustituido, oximetoxitiocarbonato, oximetoxitiocarbonato opcionalmente sustituido, ésteres de L-aminoácidos, ésteres de D-aminoácidos, oximetoxi amino éster, ésteres de L-aminoácidos N-sustituidos, ésteres de L-aminoácidos N,N-disustituidos, ésteres de D-aminoácidos N-sustituidos, ésteres de D-aminoácidos N,N-disustituidos, sulfenilo opcionalmente sustituido, sulfinilo, sulfonilo, sulfito, sulfato, sulfonamida, imidato opcionalmente sustituido, hidrazonato opcionalmente sustituido, oximilo opcionalmente sustituido, imidinilo opcionalmente sustituido, imidilo opcionalmente sustituido, aminal opcionalmente sustituido, hemiaminal opcionalmente sustituido, acetal opcionalmente sustituido, hemiacetal opcionalmente sustituido, carbonimidato opcionalmente sustituido, tiocarbonimidato opcionalmente sustituido, carbonimidilo opcionalmente

sustituido, carbamimidato opcionalmente sustituido, carbamimidilo opcionalmente sustituido, tioacetal opcionalmente sustituido, S-acil-2-tioetilo opcionalmente sustituido, (aciloxibencil)éter, (aciloxibencil)éster, PEG éster, PEG carbonato, bis-(aciloxibencil)ésteres opcionalmente sustituidos, (aciloxibencil)ésteres opcionalmente sustituidos o BAB-ésteres, en donde R^3 y R^5 están opcionalmente sustituidos con uno o más, iguales o diferentes, R^{10};

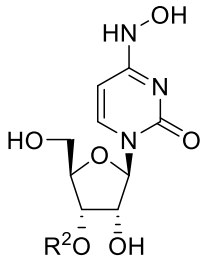
R^{10} es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, $(alquil)_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro o carbonilo, en donde R^{10} está opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, R^{11};

R^{11} es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, $(alquil)_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo,

sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro o carbonilo; y

Lípido es un alquilo superior C_{11}–C_{22}, alcoxi superior C_{11}–C_{22}, polietilenglicol o arilo sustituido con un grupo alquilo o un lípido como se describe en el presente documento.

También se describe en la presente una composición farmacéutica para el tratamiento de infección por 2019nCoV/SARS-CoV-2, que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la Fórmula XVI,



Fórmula XVI

o uno de sus tautómeros o una de sus sales farmacéuticas o sales fisiológicas, en donde

$-O-R^2$ se selecciona de los siguientes: ésteres opcionalmente sustituidos, ésteres ramificados opcionalmente sustituidos, carbonatos opcionalmente sustituidos, carbamatos opcionalmente sustituidos, tioésteres opcionalmente sustituidos, tioésteres ramificados opcionalmente sustituidos, tiocarbonatos opcionalmente sustituidos, sulfeniltiocarbonatos, sulfeniltiocarbonatos opcionalmente sustituidos, éster de 2-hidroxipropanoato, éster de 2-hidroxipropanoato opcionalmente sustituido, S-tiocarbonato opcionalmente sustituido, ditiocarbonatos opcionalmente sustituidos, tiocarbamatos opcionalmente sustituidos, oximetoxicarbonilo opcionalmente sustituido, oximetoxicarbonato, oximetoxicarbonato opcionalmente sustituido, oximetoxitiocarbonilo opcionalmente sustituido,

oximetilcarbonilo opcionalmente sustituido, oximetiltiocarbonilo opcionalmente sustituido, oximetoxitiocarbonato, oximetoxitiocarbonato opcionalmente sustituido, ésteres de L-aminoácidos, ésteres de D-aminoácidos, oximetoxi amino éster, ésteres de L-aminoácidos N-sustituidos, ésteres de L-aminoácidos N,N-disustituidos, ésteres de D-aminoácidos N-sustituidos, ésteres de D-aminoácidos N,N-disustituidos, sulfenilo opcionalmente sustituido, sulfinilo, sulfonilo, sulfito, sulfato, sulfonamida, imidato opcionalmente sustituido, hidrazonato opcionalmente sustituido, oximilo opcionalmente sustituido, imidinilo opcionalmente sustituido, imidilo opcionalmente sustituido, aminal opcionalmente sustituido, hemiaminal opcionalmente sustituido, acetal opcionalmente sustituido, hemiacetal opcionalmente sustituido, carbonimidato opcionalmente sustituido, tiocarbonimidato opcionalmente sustituido, carbonimidilo opcionalmente sustituido, carbamimidato opcionalmente sustituido, carbamimidilo opcionalmente sustituido, tioacetal opcionalmente sustituido, S-acil-2-tioetilo opcionalmente sustituido, (aciloxibencil)éter, (aciloxibencil)éster, PEG éster, PEG carbonato, bis-(aciloxibencil)ésteres opcionalmente sustituidos, (aciloxibencil)ésteres opcionalmente sustituidos o BAB-ésteres, en donde R^2 están opcionalmente sustituidos con uno o más, iguales o diferentes, R^{10};

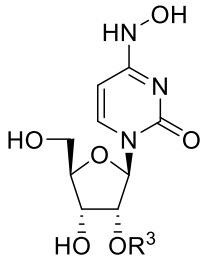
R^{10} es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, $(alquil)_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino,

cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro o carbonilo, en donde R^{10} está opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, R^{11};

R^{11} es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, $(alquil)_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro o carbonilo; y

Lípido es un alquilo superior C_{11}–C_{22}, alcoxi superior C_{11}–C_{22}, polietilenglicol o arilo sustituido con un grupo alquilo o un lípido como se describe en el presente documento.

También se describe en la presente una composición farmacéutica para el tratamiento de infección por 2019nCoV/SARS-CoV-2, que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la Fórmula XVII,



Fórmula XVII

o uno de sus tautómeros o una de sus sales farmacéuticas o sales fisiológicas, en donde

$-O-R^3$ se selecciona de los siguientes: ésteres opcionalmente sustituidos, ésteres ramificados opcionalmente sustituidos, carbonatos opcionalmente sustituidos, carbamatos opcionalmente sustituidos, tioésteres opcionalmente sustituidos, tioésteres ramificados opcionalmente sustituidos, tiocarbonatos opcionalmente sustituidos, sulfeniltiocarbonatos, sulfeniltiocarbonatos opcionalmente sustituidos, éster de 2-hidroxipropanoato, éster de 2-hidroxipropanoato opcionalmente sustituido, S-tiocarbonato opcionalmente sustituido, ditiocarbonatos opcionalmente sustituidos, tiocarbamatos opcionalmente sustituidos, oximetoxicarbonilo opcionalmente sustituido, oximetoxicarbonato, oximetoxicarbonato opcionalmente sustituido, oximetoxitiocarbonilo opcionalmente sustituido, oximetilcarbonilo opcionalmente sustituido, oximetiltiocarbonilo opcionalmente sustituido, oximetoxitiocarbonato, oximetoxitiocarbonato opcionalmente sustituido, ésteres de L-aminoácidos, ésteres de D-aminoácidos, oximetoxi amino éster, ésteres de L-aminoácidos N-sustituidos, ésteres de L-aminoácidos N,N-disustituidos, ésteres de D-aminoácidos N-sustituidos, ésteres de D-aminoácidos N,N-disustituidos, sulfenilo opcionalmente sustituido, sulfinilo, sulfonilo, sulfito, sulfato, sulfonamida, imidato opcionalmente sustituido, hidrazonato opcionalmente sustituido, oximilo opcionalmente sustituido, imidinilo opcionalmente sustituido, imidilo opcionalmente sustituido, aminal opcionalmente sustituido, hemiaminal opcionalmente sustituido, acetal opcionalmente sustituido, hemiacetal opcionalmente sustituido, carbonimidato opcionalmente sustituido, tiocarbonimidato opcionalmente sustituido, carbonimidilo opcionalmente

sustituido, carbamimidato opcionalmente sustituido, carbamimidilo opcionalmente sustituido, tioacetal opcionalmente sustituido, S-acil-2-tioetilo opcionalmente sustituido, (aciloxibencil)éter, (aciloxibencil)éster, PEG éster, PEG carbonato, bis-(aciloxibencil)ésteres opcionalmente sustituidos, (aciloxibencil)ésteres opcionalmente sustituidos o BAB-ésteres, en donde R^3 están opcionalmente sustituidos con uno o más, iguales o diferentes, R^{10};

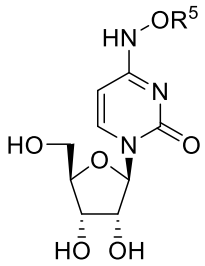
R^{10} es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, $(alquil)_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro o carbonilo, en donde R^{10} está opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, R^{11};

R^{11} es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, $(alquil)_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo,

sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro o carbonilo; y

Lípido es un alquilo superior C_{11}–C_{22}, alcoxi superior C_{11}–C_{22}, polietilenglicol o arilo sustituido con un grupo alquilo o un lípido como se describe en el presente documento.

También se describe en la presente una composición farmacéutica para el tratamiento de infección por 2019nCoV/SARS-CoV-2, que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la Fórmula XIX,



Fórmula XIX

o uno de sus tautómeros o una de sus sales farmacéuticas o sales fisiológicas, en donde

$-O-R^5$ se selecciona de los siguientes: tioésteres opcionalmente sustituidos, tioésteres ramificados opcionalmente sustituidos, tiocarbonatos opcionalmente sustituidos, sulfeniltiocarbonatos, sulfeniltiocarbonatos opcionalmente sustituidos, éster de 2-hidroxipropanoato, éster de 2-hidroxipropanoato opcionalmente sustituido, S-tiocarbonato opcionalmente sustituido, ditiocarbonatos opcionalmente sustituidos, tiocarbamatos opcionalmente sustituidos, oximetoxicarbonilo opcionalmente sustituido, oximetoxicarbonato, oximetoxicarbonato opcionalmente sustituido, oximetoxitiocarbonilo opcionalmente sustituido, oximetilcarbonilo opcionalmente sustituido, oximetiltiocarbonilo opcionalmente sustituido, oximetoxitiocarbonato, oximetoxitiocarbonato opcionalmente sustituido, ésteres de L-aminoácidos, ésteres de D-

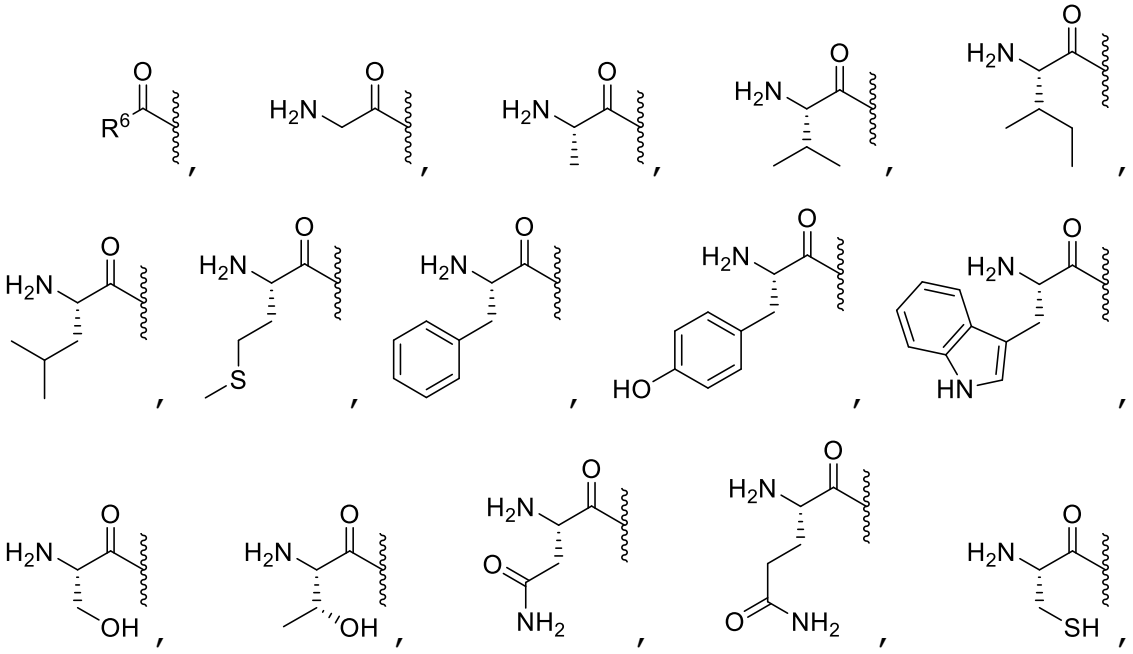
aminoácidos, oximetoxi amino éster, ésteres de L-aminoácidos N-sustituidos, ésteres de L-aminoácidos N,N-disustituidos, ésteres de D-aminoácidos N-sustituidos, ésteres de D-aminoácidos N,N-disustituidos, sulfenilo opcionalmente sustituido, sulfinilo, sulfonilo, sulfito, sulfato, sulfonamida, imidato opcionalmente sustituido, hidrazonato opcionalmente sustituido, oximilo opcionalmente sustituido, imidinilo opcionalmente sustituido, imidilo opcionalmente sustituido, aminal opcionalmente sustituido, hemiaminal opcionalmente sustituido, acetal opcionalmente sustituido, hemiacetal opcionalmente sustituido, carbonimidato opcionalmente sustituido, tiocarbonimidato opcionalmente sustituido, carbonimidilo opcionalmente sustituido, carbamimidato opcionalmente sustituido, carbamimidilo opcionalmente sustituido, tioacetal opcionalmente sustituido, S-acil-2-tioetilo opcionalmente sustituido, (aciloxibencil)éter, (aciloxibencil)éster, PEG éster, PEG carbonato, bis-(aciloxibencil)ésteres opcionalmente sustituidos, (aciloxibencil)ésteres opcionalmente sustituidos o BAB-ésteres, en donde R^5 están opcionalmente sustituidos con uno o más, iguales o diferentes, R^{10};

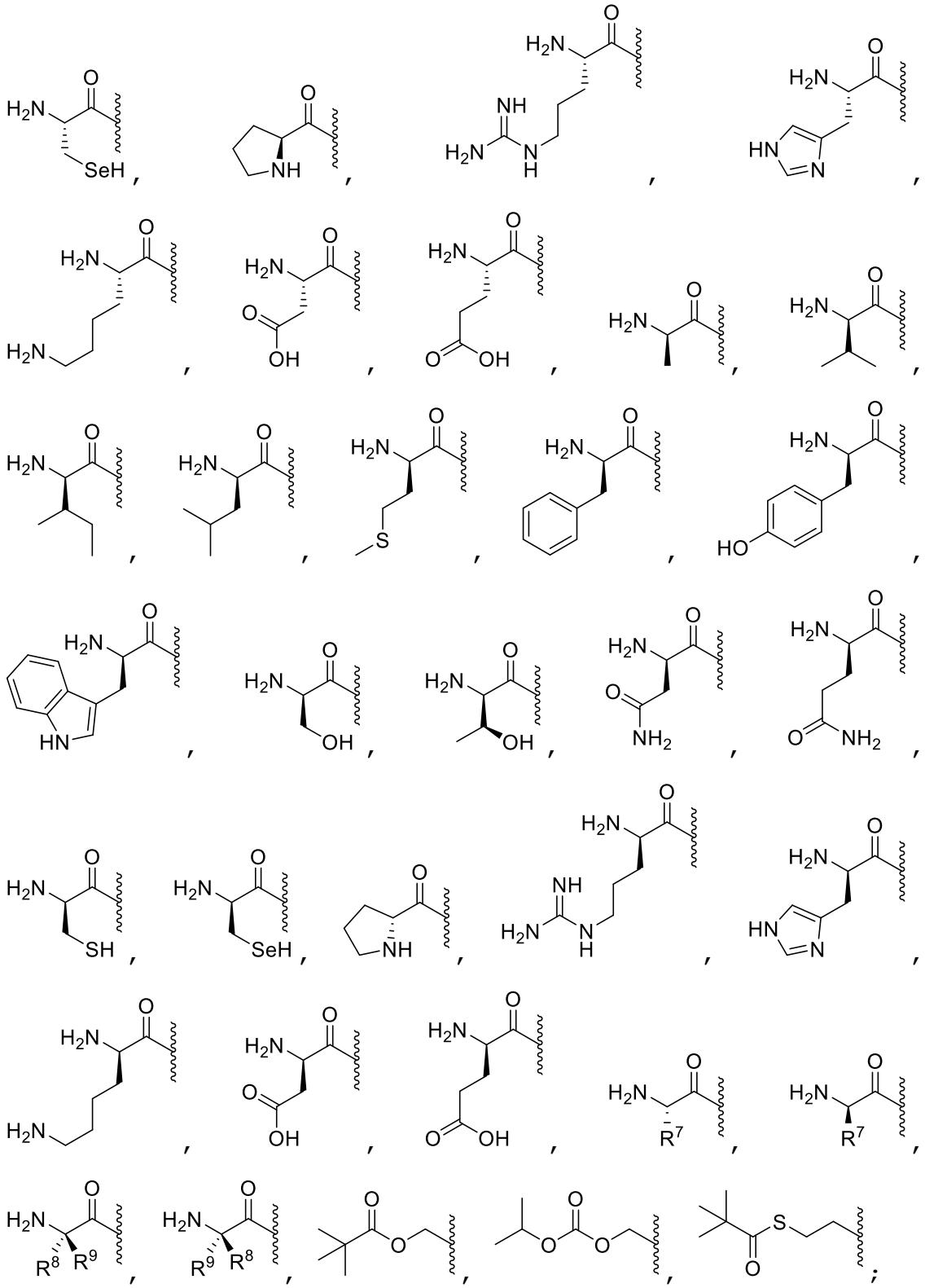
R^{10} es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, $(alquil)_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro o

carbonilo, en donde R^{10} está opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, R^{11};

R^{11} es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, $(alquil)_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro o carbonilo; y

Lípido es un alquilo superior C_{11}–C_{22}, alcoxi superior C_{11}–C_{22}, polietilenglicol o arilo sustituido con un grupo alquilo o un lípido como se describe en el presente documento. En algunos ejemplos, R^5 se selecciona de los siguientes:





R^6 es hidrógeno, C_2-C_7 n-alquilo, opcionalmente sustituidos C_8 n-alquilo, C_9-C_{22} n-alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, C_3-C_9 cicloalquilo, C_{11}-C_{22} cicloalquilo, opcionalmente sustituidos C_{10} cicloalquilo,

cicloalquenilo, –O(C_1–C_6 n–alquilo), –O(opcionalmente sustituidos C_7 n–alquilo), –O(C_8–C_{21} n–alquilo), –O(alquilo ramificado), carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, –N(C_2–C_{21} n–alquilo)$_2$, –N(opcionalmente sustituidos C_1 alquil)$_2$, –NH(opcionalmente sustituidos C_1 alquilo), –NH(C_2–C_6 n–alquilo), –NH(opcionalmente sustituidos C_7 n–alquilo), –NH(C_8–C_{15} n–alquilo), –NH(opcionalmente sustituidos C_{16} n–alquilo), –NH(C_{17} n–alquilo), –NH(opcionalmente sustituidos C_{18} n–alquilo), –NH(C_{19}–C_{21} n–alquilo), –NH(alquilo ramificado), –N(alquilo ramificado)$_2$, carbociclamino, heterocarbociclamino, opcionalmente sustituidos arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, ciano o lípido, en donde R^6 está opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, R^{10};

R^7 es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)$_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro o carbonilo, en donde R^7 está opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, R^{10};

R^8 es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo,

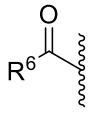
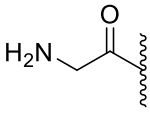
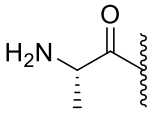
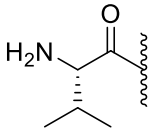
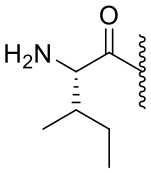
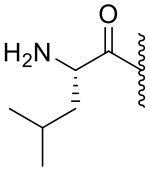
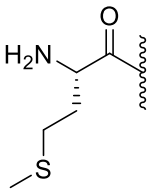
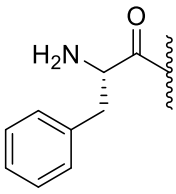
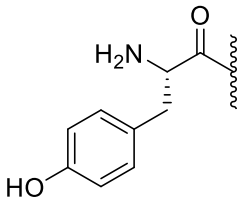
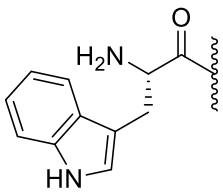
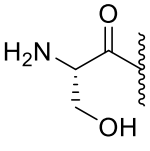
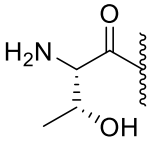
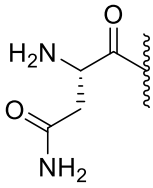
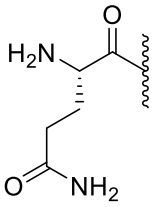
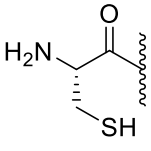
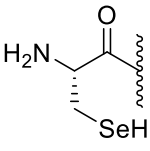
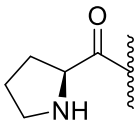
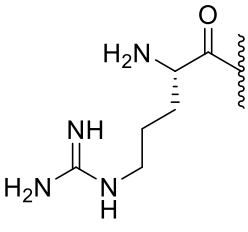
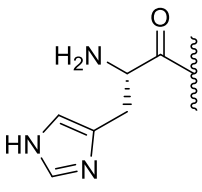
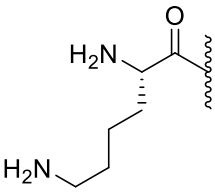
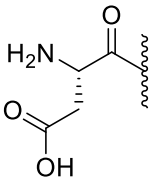
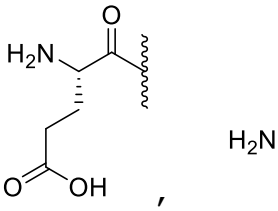
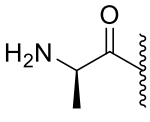
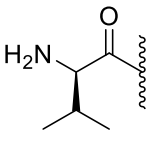
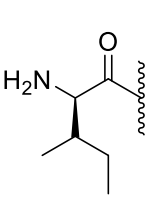
carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)$_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro o carbonilo, en donde R^8 está opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, R^{10};

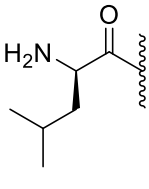
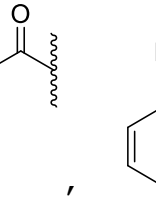
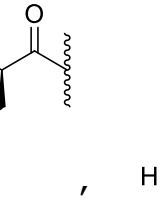
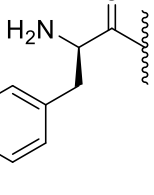
R^9 es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)$_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro o carbonilo, en donde R^9 está opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, R^{10};

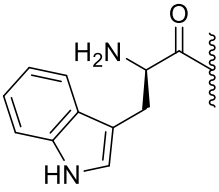
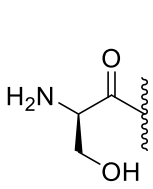
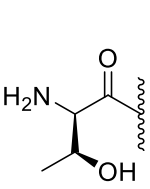
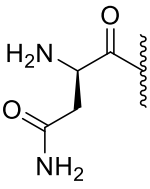
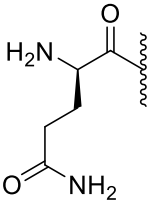
R^7, R^8 y R^9 pueden formar un anillo con el carbono α al que están unidos y el grupo amino unido con el carbono α; y

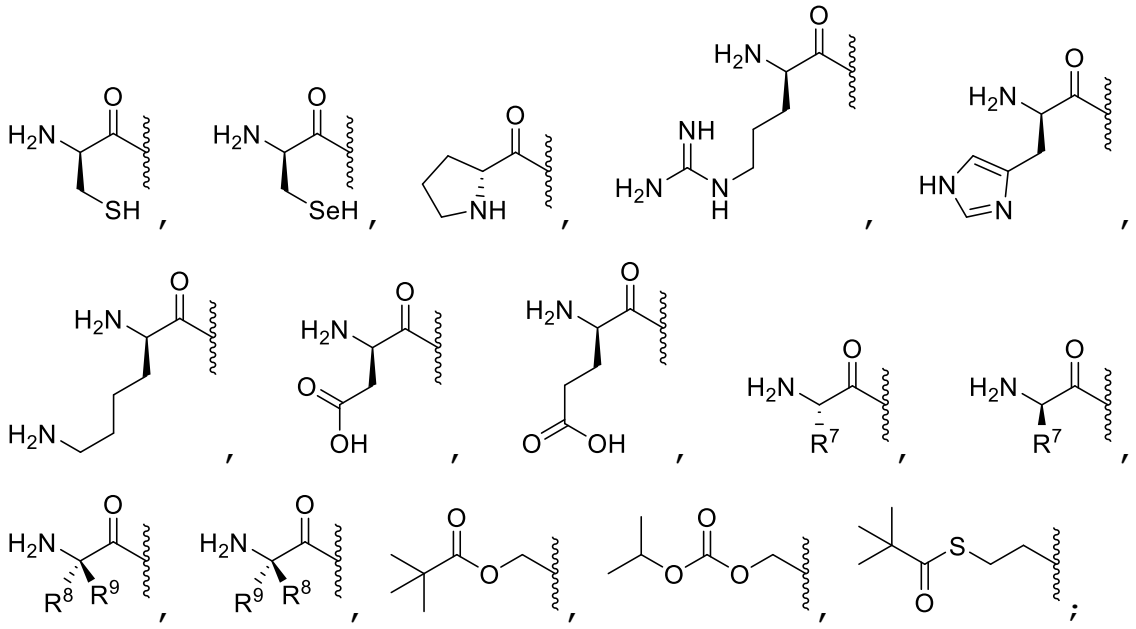
R^8 y R^9 pueden formar un anillo con el carbono α al que están unidos.

En algunos ejemplos de los compuestos revelados en la presente, R^1, R^2, R^3 y R^5 están cada uno seleccionados, de modo independiente, de H,



con la condición de que R^1, R^2, R^3 y R^5 no sean todos H;

R^6 es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)$_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, ciano o lípido, en donde R^6 está opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, R^{10};

R^7 es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)$_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino,

cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro o carbonilo, en donde R^7 está opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, R^{10};

R^8 es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, $(alquil)_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro o carbonilo, en donde R^8 está opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, R^{10};

R^9 es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, $(alquil)_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro o carbonilo, en donde R^9 está opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, R^{10};

R^7, R^8 y R^9 pueden formar un anillo con el carbono α al que están unidos y el grupo amino unido con el carbono α;

R^8 y R^9 pueden formar un anillo con el carbono α al que están unidos;

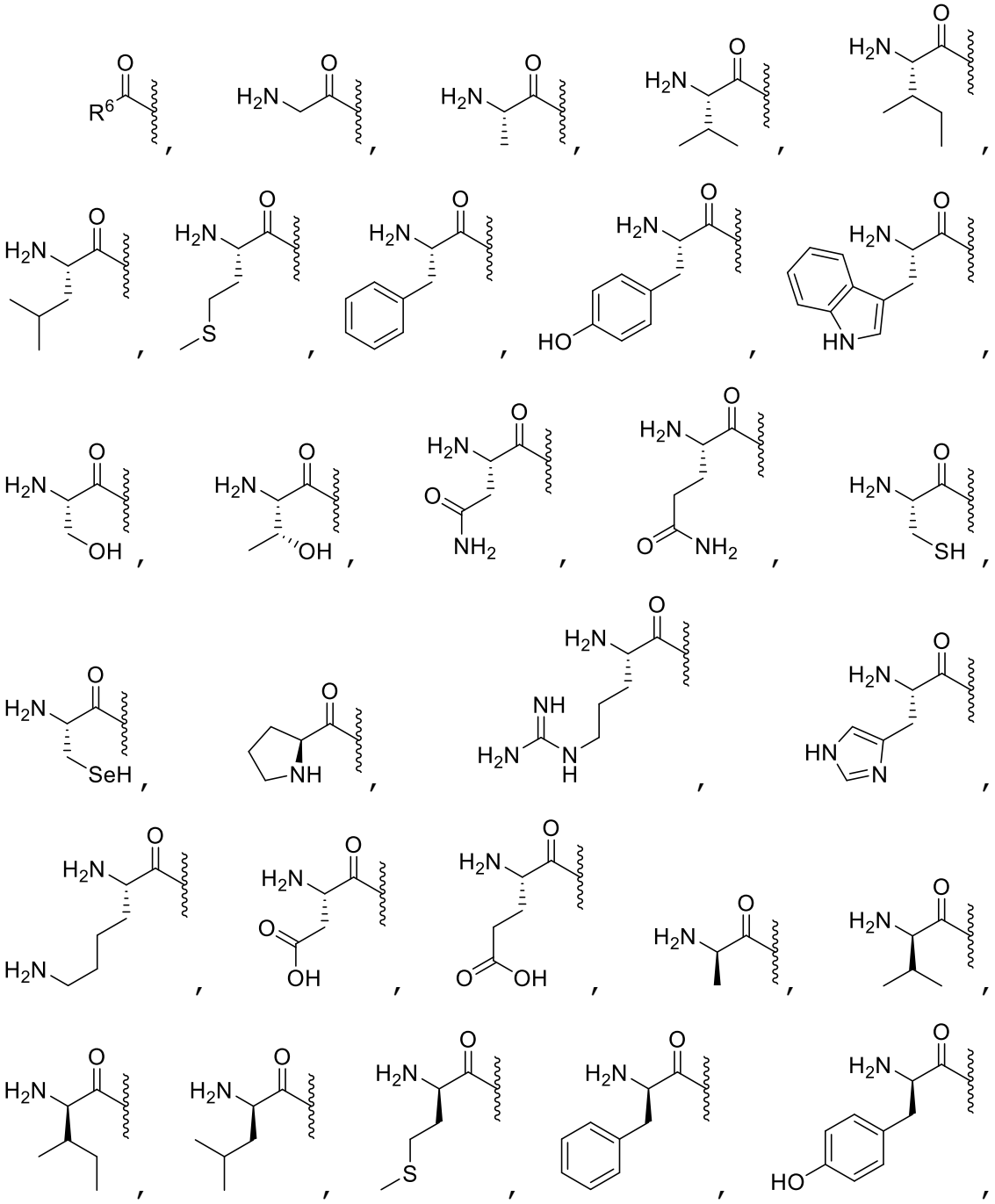
R^{10} es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)$_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro o carbonilo, en donde R^{10} está opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, R^{11};

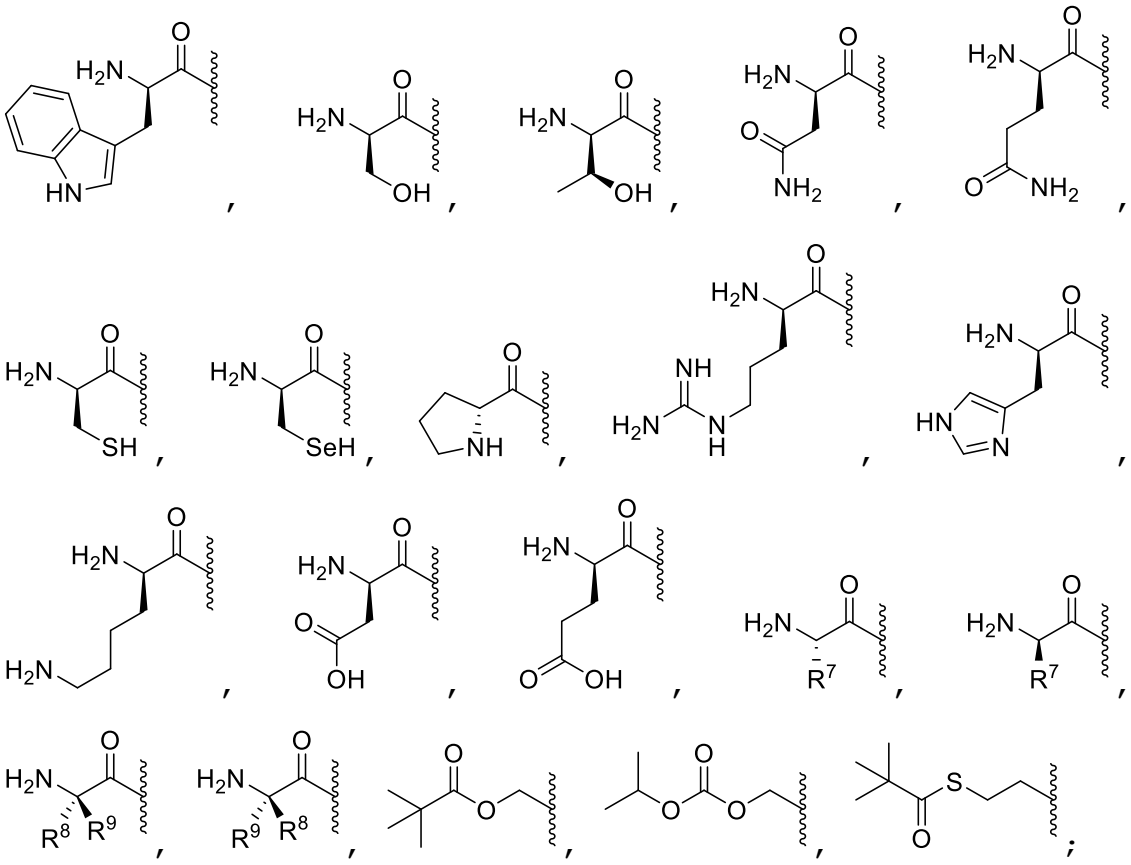
R^{11} es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)$_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro o carbonilo; y

Lípido es un alquilo superior C_{11}–C_{22}, alcoxi superior C_{11}–C_{22}, polietilenglicol o arilo sustituido con un grupo

alquilo o un lípido como se describe en el presente documento.

En otros ejemplos de compuestos revelados en la presente, R^1, R^2 y R^3 están cada uno seleccionados, de modo independiente, de los siguientes:





R^6 es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, opcionalmente sustituidos fenilo, opcionalmente sustituidos arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)$_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, ciano o lípido, en donde R^6 está opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, R^{10};

R^7 es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi,

heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)$_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro o carbonilo, en donde R^7 está opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, R^{10};

R^8 es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)$_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro o carbonilo, en donde R^8 está opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, R^{10};

R^9 es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)$_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo,

sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro o carbonilo, en donde R^9 está opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, R^{10};

R^7, R^8 y R^9 pueden formar un anillo con el carbono α al que están unidos y el grupo amino unido con el carbono α;

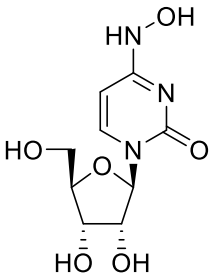
R^8 y R^9 pueden formar un anillo con el carbono α al que están unidos;

R^{10} es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, $(alquil)_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro o carbonilo, en donde R^{10} está opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, R^{11};

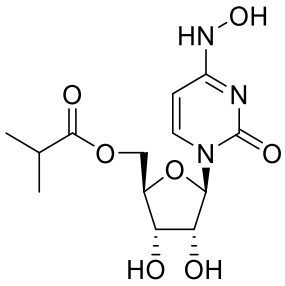
R^{11} es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, $(alquil)_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro o carbonilo; y

Lípido es un alquilo superior C_{11}-C_{22}, alcoxi superior C_{11}-C_{22}, polietilenglicol o arilo sustituido con un grupo alquilo o un lípido como se describe en el presente documento.

También se describe en el presente documento una composición farmacéutica para el tratamiento de COVID-19, que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto con la siguiente estructura:



o

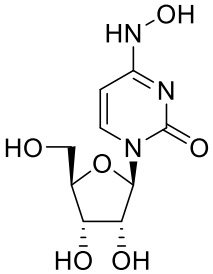


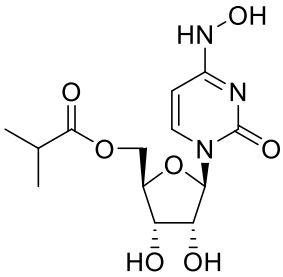
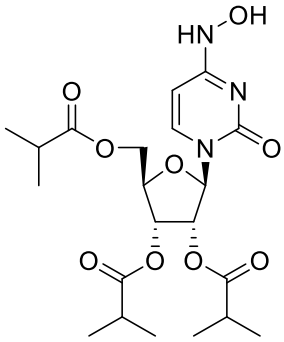
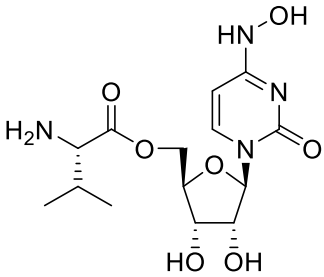
o uno de sus tautómeros o una de sus sales farmacéuticas o sales fisiológicas.

Además, se describen composiciones farmacéuticas de compuestos revelados en la presente, además que comprende un propelente. El propulsor puede ser aire comprimido, etanol, nitrógeno, dióxido de carbono, óxido nitroso, hidrofluoroalcanos (HFA), 1,1,1,2,-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano o combinaciones de los mismos. También se describe un recipiente presurizado que comprende una composición farmacéutica como se describe en el presente documento. El recipiente puede ser un spray de bomba manual, un inhalador, un inhalador dosificador, un inhalador de polvo seco, un nebulizador, un nebulizador de malla vibratoria, un nebulizador de chorro o un nebulizador de ondas ultrasónicas.

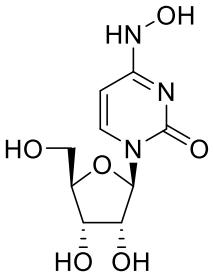
También se describe en la presente un método para tratar o prevenir la infección por 2019nCoV/SARS-CoV-2, que comprende administrar una cantidad efectiva de una composición como se describe en el presente documento a un paciente que la necesite. El método de tratamiento o

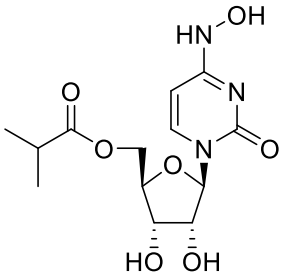
prevención de la infección por 2019nCoV/SARS-CoV-2 puede comprender la administración de una cantidad efectiva de un compuesto que tenga la estructura:

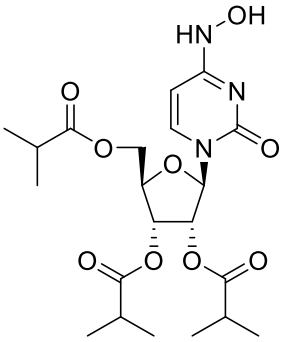



, 
, 
, o uno de sus tautómeros o una de sus sales farmacéuticas o sales fisiológicas, al paciente.

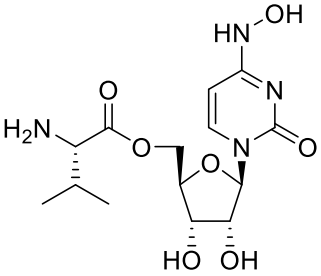
También se describe en la presente un método de tratamiento o prevención de COVID en un paciente que lo necesita que comprende la administración de una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende un compuesto con la estructura:



,


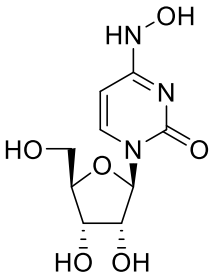
,


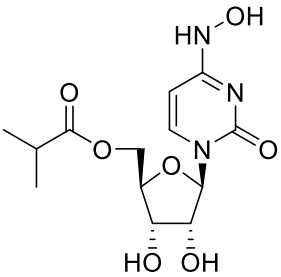
o

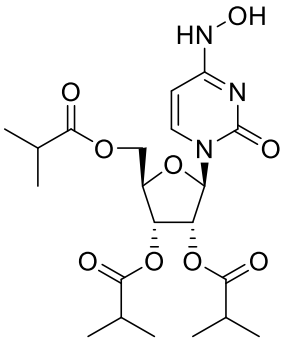


o uno de sus tautómeros o sales farmacéuticas o fisiológicas, el paciente.

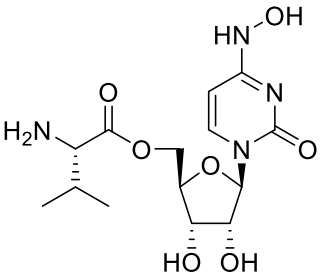
También se describe en la presente una composición farmacéutica como se revela en la presente que comprende un compuesto con la estructura:



,


,


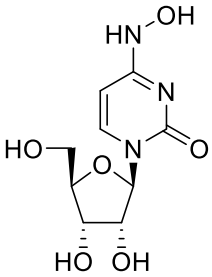
o

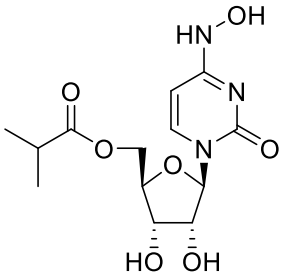


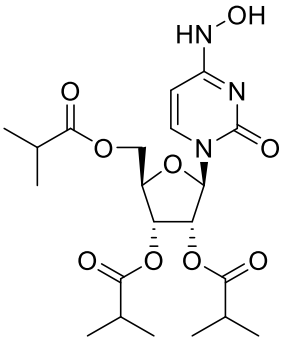
o uno de sus tautómeros o sales farmacéuticas o fisiológicas; un excipiente farmacéuticamente aceptable o uno de sus tautómeros o una de sus sales farmacéuticas o sales fisiológicas; que también comprende uno o más agentes antivirales, tales como abacavir, aciclovir, aciclovir, adefovir, amantadina,

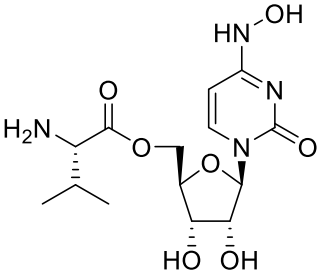
amprenavir, ampligen, arbidol, atazanavir, atripla, balapiravir, BCX4430/Galidesivir, boceprevir, cidofovir, combivir, daclatasvir, darunavir, dasabuvir, delavirdina, didanosina, docosanol, edoxudina, efavirenz, emtricitabina, enfuvirtida, entecavir, famciclovir, favipiravir, fomivirsen, fosamprenavir, foscarnet, fosfonet, ganciclovir, GS-5734/Remdesivir, ibacitabina, imunovir, idoxuridina, imiquimod, indinavir, inosina, interferón de tipo III, interferón de tipo II, interferón de tipo I, lamivudina, ledipasvir, lopinavir, lovirida, maraviroc, moroxidina, metisazona, nelfinavir, nevirapina, nexavir, NITD008, ombitasvir, oseltamivir, paritaprevir, peginterferón alfa-2a, penciclovir, peramivir, pleconarilo, podofilotoxina, raltegravir, ribavirina, rimantadina, ritonavir, piramidina, saquinavir, simeprevir, sofosbuvir, estavudina, telaprevir, telbivudina, tenofovir, tenofovir disoproxilo, Tenofovir Exalidex, tipranavir, trifluridina, trizivir, tromantadina truvada, valaciclovir, valganciclovir, vicriviroc, vidarabina, viramidina zalcitabina, zanamivir o zidovudina y combinaciones de ellos.

También se describe en la presente una composición farmacéutica para el tratamiento de infección por 2019nCoV/SARS-CoV-2, que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto con la siguiente estructura:



,


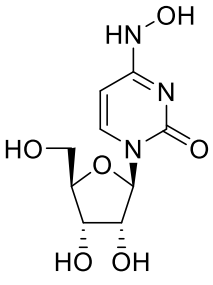
,


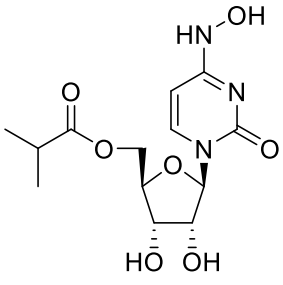
o


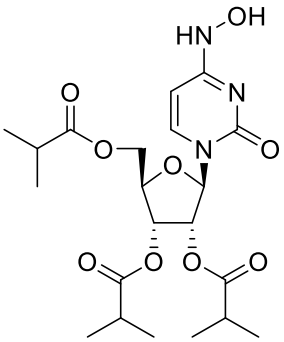
o uno de sus tautómeros o una de sus sales farmacéuticas o sales fisiológicas y uno o más agentes antivirales seleccionados del grupo que consiste en abacavir, aciclovir, aciclovir, adefovir, amantadina, amprenavir, ampligen, arbidol, atazanavir, atripla, balapiravir, Galidesivir, boceprevir, cidofovir, combivir, daclatasvir, darunavir, dasabuvir, delavirdina, didanosina, docosanol, edoxudina, efavirenz, emtricitabina, enfuvirtide, entecavir, famciclovir, favipiravir, fomivirsen, fosamprenavir, foscarnet, fosfonet, ganciclovir, Remdesivir, ibacitabina, imunovir, idoxuridina, imiquimod, indinavir, inosine, interferón de tipo III, interferón de tipo II, interferón de tipo I, lamivudina, ledipasvir, lopinavir, lovirida, maraviroc, moroxidina, metisazona, nelfinavir, nevirapina, nexavir, NITD008, ombitasvir, oseltamivir, paritaprevir, peginterferón alfa-2a, penciclovir, peramivir, pleconarilo, podofilotoxina, raltegravir, ribavirin, rimantadina, ritonavir, piramidina, saquinavir, simeprevir, sofosbuvir, estavudina, telaprevir, telbivudina, tenofovir, tenofovir disoproxilo, Tenofovir Exalidex, tipranavir, trifluridina, trizivir, tromantadina, truvada, valaciclovir, valganciclovir, vicriviroc, vidarabina, viramidina,

zalcitabina, zanamivir y zidovudina y combinaciones de ellos.

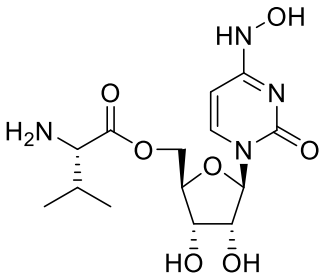
También se describe en la presente a compuesto para el tratamiento de infección por 2019nCoV/SARS-CoV-2, en donde el compuesto es:



,


,


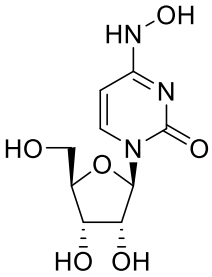
o

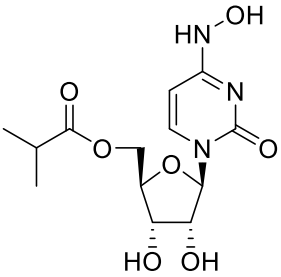


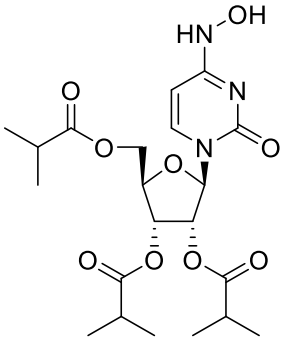
o uno de sus tautómeros o una de sus sales farmacéuticas o sales fisiológicas y uno o más agentes antivirales seleccionados del grupo consisting de abacavir, aciclovir, aciclovir, adefovir, amantadina, amprenavir, ampligen, arbidol, atazanavir, atripla, balapiravir, Galidesivir, boceprevir, cidofovir, combivir, daclatasvir, darunavir, dasabuvir, delavirdina, didanosina, docosanol, edoxudina, efavirenz, emtricitabina, enfuvirtide, entecavir, famciclovir, favipiravir, fomivirsen, fosamprenavir, foscarnet, fosfonet, ganciclovir, Remdesivir, ibacitabina, imunovir, idoxuridina, imiquimod, indinavir, inosine, interferón de tipo III, interferón de tipo II, interferón de tipo I, lamivudina, ledipasvir, lopinavir, lovirida, maraviroc, moroxidina, metisazona, nelfinavir, nevirapina, nexavir, NITD008, ombitasvir, oseltamivir, paritaprevir, peginterferón alfa-2a, penciclovir, peramivir, pleconarilo, podofilotoxina, raltegravir, ribavirin, rimantadina,

ritonavir, piramidina, saquinavir, simeprevir, sofosbuvir, estavudina, telaprevir, telbivudina, tenofovir, tenofovir disoproxilo, Tenofovir Exalidex, tipranavir, trifluridina, trizivir, tromantadina, truvada, valaciclovir, valganciclovir, vicriviroc, vidarabina, viramidina, zalcitabina, zanamivir y zidovudina y combinaciones de ellos.

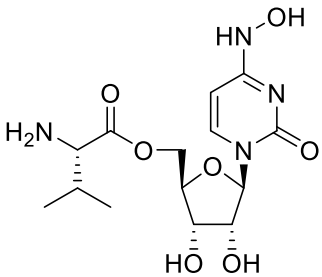
También se describe una composición farmacéutica para el tratamiento de COVID-19, que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto con la siguiente estructura:



,


,


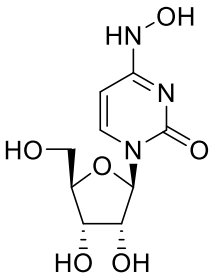
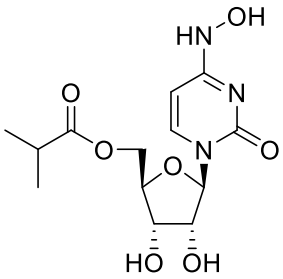
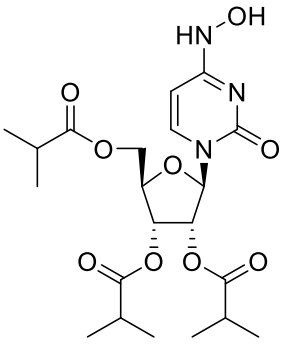
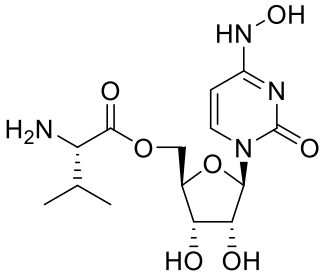
o



o uno de sus tautómeros o una de sus sales farmacéuticas o sales fisiológicas y uno o más agentes antivirales seleccionados del grupo consisting de abacavir, aciclovir, aciclovir, adefovir, amantadina, amprenavir, ampligen, arbidol, atazanavir, atripla, balapiravir, Galidesivir, boceprevir, cidofovir, combivir, daclatasvir, darunavir, dasabuvir, delavirdina, didanosina, docosanol, edoxudina, efavirenz, emtricitabina, enfuvirtide, entecavir, famciclovir, favipiravir, fomivirsen, fosamprenavir, foscarnet, fosfonet, ganciclovir, Remdesivir, ibacitabina, imunovir, idoxuridina, imiquimod, indinavir, inosine, interferón de

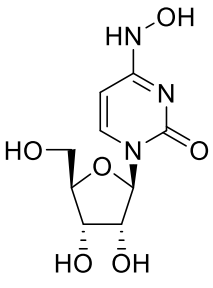
tipo III, interferón de tipo II, interferón de tipo I, lamivudina, ledipasvir, lopinavir, lovirida, maraviroc, moroxidina, metisazona, nelfinavir, nevirapina, nexavir, NITD008, ombitasvir, oseltamivir, paritaprevir, peginterferón alfa-2a, penciclovir, peramivir, pleconarilo, podofilotoxina, raltegravir, ribavirin, rimantadina, ritonavir, piramidina, saquinavir, simeprevir, sofosbuvir, estavudina, telaprevir, telbivudina, tenofovir, tenofovir disoproxilo, Tenofovir Exalidex, tipranavir, trifluridina, trizivir, tromantadina, truvada, valaciclovir, valganciclovir, vicriviroc, vidarabina, viramidina, zalcitabina, zanamivir y zidovudina y combinaciones de ellos.

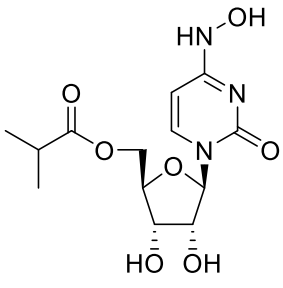
También se describe a compuesto para el tratamiento de COVID-19, en donde el compuesto es:

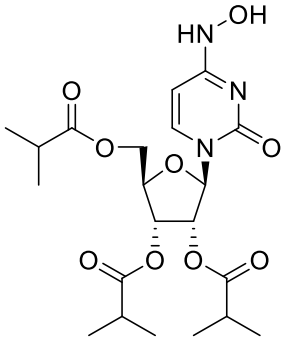

,

,

o

o uno de sus tautómeros o una de sus sales farmacéuticas o sales fisiológicas y uno o más agentes antivirales seleccionados del grupo consisting de abacavir, aciclovir, aciclovir, adefovir, amantadina, amprenavir, ampligen, arbidol, atazanavir, atripla, balapiravir, Galidesivir, boceprevir, cidofovir, combivir, daclatasvir, darunavir, dasabuvir, delavirdina, didanosina, docosanol, edoxudina, efavirenz, emtricitabina,

enfuvirtide, entecavir, famciclovir, favipiravir, fomivirsen, fosamprenavir, foscarnet, fosfonet, ganciclovir, Remdesivir, ibacitabina, imunovir, idoxuridina, imiquimod, indinavir, inosine, interferón de tipo III, interferón de tipo II, interferón de tipo I, lamivudina, ledipasvir, lopinavir, lovirida, maraviroc, moroxidina, metisazona, nelfinavir, nevirapina, nexavir, NITD008, ombitasvir, oseltamivir, paritaprevir, peginterferón alfa-2a, penciclovir, peramivir, pleconarilo, podofilotoxina, raltegravir, ribavirin, rimantadina, ritonavir, piramidina, saquinavir, simeprevir, sofosbuvir, estavudina, telaprevir, telbivudina, tenofovir, tenofovir disoproxilo, Tenofovir Exalidex, tipranavir, trifluridina, trizivir, tromantadina, truvada, valaciclovir, valganciclovir, vicriviroc, vidarabina, viramidina, zalcitabina, zanamivir y zidovudina y combinaciones de ellos.

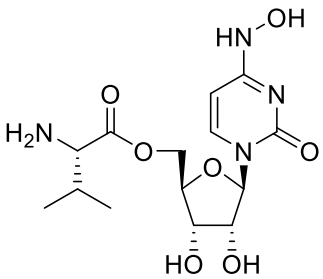
También se describe un método de tratamiento de una infección por 2019nCoV/SARS-CoV-2, que comprende una administración de una cantidad eficaz de un compuesto con la siguiente estructura:



,




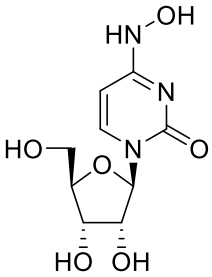
o

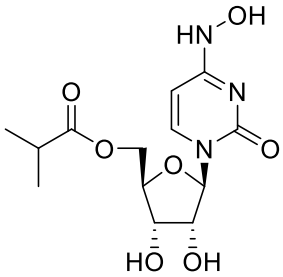


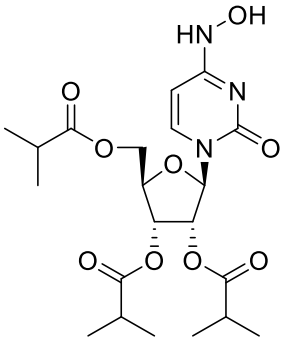
o uno de sus tautómeros o una de sus sales farmacéuticas o sales fisiológicas y uno o más

agentes antivirales seleccionados del grupo consisting de abacavir, aciclovir, aciclovir, adefovir, amantadina, amprenavir, ampligen, arbidol, atazanavir, atripla, balapiravir, Galidesivir, boceprevir, cidofovir, combivir, daclatasvir, darunavir, dasabuvir, delavirdina, didanosina, docosanol, edoxudina, efavirenz, emtricitabina, enfuvirtide, entecavir, famciclovir, favipiravir, fomivirsen, fosamprenavir, foscarnet, fosfonet, ganciclovir, Remdesivir, ibacitabina, imunovir, idoxuridina, imiquimod, indinavir, inosine, interferón de tipo III, interferón de tipo II, interferón de tipo I, lamivudina, ledipasvir, lopinavir, lovirida, maraviroc, moroxidina, metisazona, nelfinavir, nevirapina, nexavir, NITD008, ombitasvir, oseltamivir, paritaprevir, peginterferón alfa-2a, penciclovir, peramivir, pleconarilo, podofilotoxina, raltegravir, ribavirin, rimantadina, ritonavir, piramidina, saquinavir, simeprevir, sofosbuvir, estavudina, telaprevir, telbivudina, tenofovir, tenofovir disoproxilo, Tenofovir Exalidex, tipranavir, trifluridina, trizivir, tromantadina, truvada, valaciclovir, valganciclovir, vicriviroc, vidarabina, viramidina, zalcitabina, zanamivir y zidovudina y combinaciones de ellos.

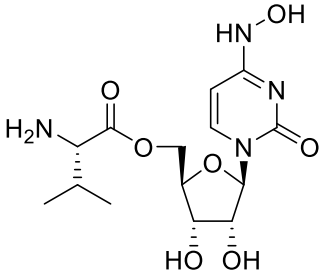
También se describe en la presente un método de tratamiento de COVID-19, que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto con la siguiente estructura:



,


,


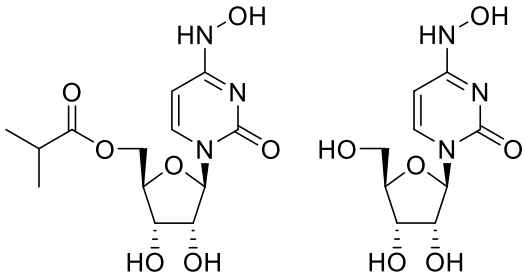
o



o uno de sus tautómeros o una de sus sales farmacéuticas o sales fisiológicas y uno o más agentes antivirales seleccionados del grupo consisting de abacavir, aciclovir, aciclovir, adefovir, amantadina, amprenavir, ampligen, arbidol, atazanavir, atripla, balapiravir, Galidesivir, boceprevir, cidofovir, combivir, daclatasvir, darunavir, dasabuvir, delavirdina, didanosina, docosanol, edoxudina, efavirenz, emtricitabina, enfuvirtide, entecavir, famciclovir, favipiravir, fomivirsen, fosamprenavir, foscarnet, fosfonet, ganciclovir, Remdesivir, ibacitabina, imunovir, idoxuridina, imiquimod, indinavir, inosine, interferón de tipo III, interferón de tipo II, interferón de tipo I, lamivudina, ledipasvir, lopinavir, lovirida, maraviroc, moroxidina, metisazona, nelfinavir, nevirapina, nexavir, NITD008, ombitasvir, oseltamivir, paritaprevir, peginterferón alfa-2a, penciclovir, peramivir, pleconarilo, podofilotoxina, raltegravir, ribavirin, rimantadina, ritonavir, piramidina, saquinavir, simeprevir, sofosbuvir, estavudina, telaprevir, telbivudina, tenofovir, tenofovir disoproxilo, Tenofovir Exalidex, tipranavir, trifluridina, trizivir, tromantadina, truvada, valaciclovir, valganciclovir, vicriviroc, vidarabina, viramidina,

zalcitabina, zanamivir y zidovudina y combinaciones de ellos.

También se describe un método de tratamiento o prevención de infecciones causadas por 2019-nCoV/SARS-CoV-2 que comprende la administración a un huésped que necesita una cantidad eficaz de un compuesto o composición como se revela en la presente. En algunos ejemplos, el compuesto puede ser



o uno de sus tautómeros o una de sus sales farmacéuticas o sales fisiológicas.

También se describe un método de tratamiento de una infección viral del SNC en un paciente, que comprende la administración al paciente que tiene la infección viral del SNC de una cantidad eficaz de una composición o compuesto como se revela en la presente. La infección viral del SNC puede ser 2019-nCoV/SARS-CoV-2.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos se exponen a continuación para ilustrar las composiciones, métodos y resultados de acuerdo con el objeto descrito. Se considera que estos ejemplos no incluyen todos los aspectos del tema descrito en la presente, sino más bien ilustrar métodos, composiciones y resultados representativos. Se consideran que estos ejemplos no excluyen los equivalentes y variaciones de la

presente invención, que son evidentes para los expertos en la materia.

Se han realizado esfuerzos para asegurar la exactitud con respecto a los números (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.), pero se deben tener en cuenta algunos errores y desviaciones. A menos que se indique lo contrario, las partes son partes en peso. Existen numerosas variaciones y combinaciones de condiciones de reacción, por ejemplo, concentraciones de componentes, temperaturas, presiones y otros rangos y condiciones de reacción que se pueden usar para optimizar la pureza y el rendimiento del producto obtenido del proceso descrito. Solo se requerirá experimentación razonable y rutinaria para optimizar tales condiciones de proceso.

Todas las reacciones químicas se realizaron en material de vidrio secado en estufa en atmósfera de nitrógeno, excepto donde se indique lo contrario. Los productos químicos y los solventes eran de grado reactivo y se compraron a proveedores comerciales (por lo general, Aldrich, Fisher, Acros, Carbosynth Limited y Oakwood Chemical) y se usaron tal como se recibieron, excepto cuando se indique lo contrario. En particular, EIDD-1910, EIDD-1993 y EIDD-2003 se compraron a Carbosynth Limited. Los solventes utilizados para las reacciones (tetrahidrofurano, metanol, acetonitrilo, diclorometano, tolueno, piridina, dimetilformamida) fueron ≥99,9 % anhidros en todos los casos. Todas las reacciones fueron seguidas por cromatografía en capa fina hasta su finalización, a menos que se indique lo contrario. El análisis de cromatografía en capa fina se realizó en gel de sílice, usando iluminación con una lámpara UV (254 nm) o tinción con $KMnO_4$ y calentamiento. La cromatografía en columna flash manual se realizó con gel de sílice RediSep Rf de 40-60 micrones (tamaño de partícula 60 Å), adquirido

de Teledyne Isco, como fase estacionaria. La cromatografía en columna flash de gradiente automatizada se realizó en un Teledyne Isco CombiFlash Companion; las separaciones de fase normal se realizaron con gel de sílice RediSep Rf preempaquetado como fase estacionaria, y las separaciones de fase inversa se realizaron con fase estacionaria RediSep Rf C18 High Performance Gold preempaquetada. Las purificaciones de trifosfato se realizaron mediante cromatografía de intercambio iónico, con DEAE (dietilaminoetil) Sephadex A-25 como fase estacionaria y TEAB acuoso (bicarbonato de trietilamonio) como fase móvil.

Los espectros de ^{1}H RMN se midieron en un instrumento Varian de 400 MHz y se procesaron usando el software MestReNova, versión 9,0,1. Los desplazamientos químicos se midieron en relación con el pico de solvente apropiado: CDCl3 (δ 7,27), dimetilsulfóxido-d_6 (δ 2,50), CD_3OD (δ 3,31), D_2O (δ 4,79). Se utilizaron las siguientes abreviaturas para describir el acoplamiento: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuarteto, p = penteto, m = multiplete, br = ancho. Los espectros de ^{13}C RMN se midieron en un instrumento Varian a 100 MHz con desplazamientos químicos relativos al pico de solvente adecuado: $CDCl_3$ (δ 77,0), dimetilsulfóxido-d6 (δ 39,5), CD_3OD (δ 49,0). Los espectros de ^{19}F se midieron en un instrumento Varian a 376 MHz y los espectros de ^{31}P se midieron en un instrumento Varian a 162 MHz. Los desplazamientos químicos para espectros de ^{19}F, espectros de ^{31}P y espectros de ^{13}C (solo en D_2O) se calibraron mediante el software MestReNova utilizando una función de referencia absoluta para el espectro de ^{1}H RMN correspondiente en el mismo solvente.

La cromatografía líquida/espectrometría de masas nominal (baja resolución) se realizó con un Agilent 1200 serie LC (detector de absorción UV a 254 nm), con una

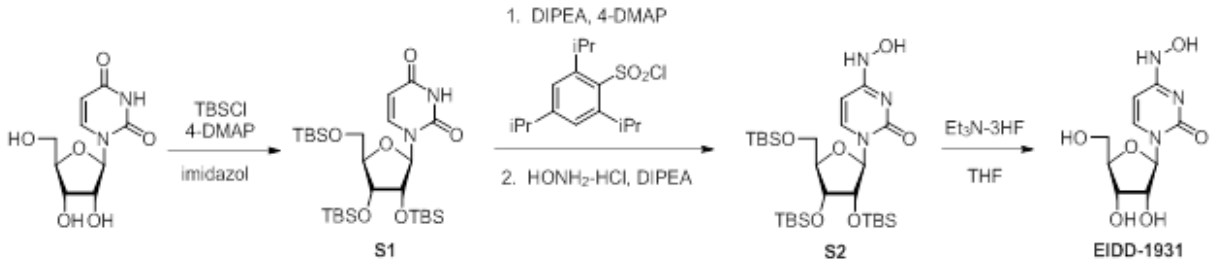
columna Zorbax Eclipse XDB C_{18} de 4,6 x 50 mm y 3,5 micrones, eluyendo con una mezcla de metanol/agua (típicamente 95/5 isocrático) y un instrumento cuadripolar de espectrómetro de masa de cromatografía líquida Agilent 6120. La espectrometría de masas de alta resolución fue realizada por el Emory University Mass Spectrometry Center con un Thermo LTQ-FTMS utilizando APCI o ESI.

Ejemplo 1: Síntesis de N4-hidroxicitidina o 1-(3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-4-(hidroxiamino)pirimidin-2-ona (EIDD-1931)

La protección de la uridina por persililación fue seguida por la activación de la posición 4 de la nucleobase mediante un grupo arilsulfonilo impedido (ver Figura 1). El desplazamiento de este grupo con hidroxilamina instaló el resto N-4-hidroxi. La desprotección global utilizando una de las numerosas fuentes de fluoruro disponibles proporcionó el producto deseado.

El compuesto se puede preparar en una etapa a partir de citidina mediante el calentamiento en una solución de hidroxilamina con pH ajustado. A pesar de ser más corta, esta vía tendía a dar rendimientos más bajos y requirió purificación mediante cromatografía en columna flash de fase inversa, lo que limita su uso a la producción de cantidades más pequeñas.

Otra vía de síntesis es como se muestra a continuación



Un matraz de 3 bocas de 2 L con un agitador superior y entrada de nitrógeno se cargó con uridina (25 g, 102 mmol) y 1 L de diclorometano. La solución resultante se enfrió a

0 °C y 4-dimetilaminopiridina (1,251 g, 10,24 mmol) e imidazol (27,9 g, 409 mmol) se añadieron secuencialmente. Se añadió cloruro de ter-butildimetilsililo (61,7 g, 409 mmol) durante 10 minutos, y la mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 18 hrs. Se añadió agua (300 ml) a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano adicional. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 300 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y concentraron a presión reducida para producir 75 g de un aceite incoloro transparente. La purificación por cromatografía flash (gradiente de 5 a 20% de acetato de etilo en hexanos) para producir **S1** (45 g, 75%) como un aceite incoloro, transparente, que se solidifica cuando se seca *in vacuo*: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,09 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,87 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 5,67 (dd, *J* = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 4,07 (q, *J* = 3,8, 3,3 Hz, 1H), 3,98 (dd, *J* = 11,7, 1,7 Hz, 1H), 3,75 (dd, *J* = 11,7, 1,1 Hz, 1H), 0,94 (s, 9H), 0,90 (s, 9H), 0,88 (s, 9H), 0,13 (s, 3H), 0,12 (s, 3H), 0,08 (s, 3H), 0,07 (s, 3H), 0,07 (s, 3H), 0,06 (s, 3H).

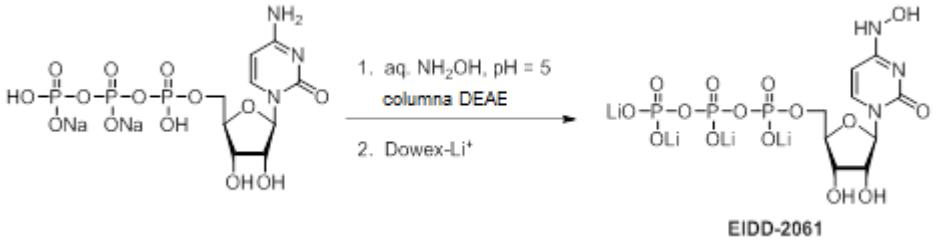
Un balón de 1 L se cargó con **S1** (28 g, 47,7 mmol) y diclorometano (700 ml). La solución se enfrió a 0 °C usando un baño de hielo; 4-dimetilaminopiridina (0,583 g, 4,77 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (41,7 ml, 239 mmol) se añadieron secuencialmente. Se añadieron lentamente cloruro de 2,4,6-Triisopropilbencen-1-sulfonilo (28,9 g, 95 mmol) al matraz, y después se completó la adición, el matraz se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La solución color anaranjado oscuro se enfrió a 0 °C con un baño de hielo, y *N,N*-diisopropiletilamina (24,66 g, 191 mmol) se añadió por medio de jeringa, seguido por clorhidrato de hidroxilamina sólido (13,26 g, 191 mmol)

todo a la vez. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 hrs. La reacción se inactivó con agua (200 ml), y las capas resultantes se separaron. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (200 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio, y se concentraron a presión reducida para producir un aceite anaranjado oscuro. La purificación por cromatografía flash (gradiente de 15 a 50% de acetato de etilo en hexanos) para producir **S2** (19,8 g, 69% en 2 etapas) como un aceite, que se solidificó a un semisólido después de secar i*n vacuo*: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,15 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,91 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 5,56 (dd, *J* = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 4,07 (m, 2H), 4,02 (m, 1H), 3,91 (dd, *J*=11,6, 2,4 Hz, 1H), 3,73 (dd, *J*=11,6, 2,4 Hz, 1H), 0,95 (s, 9H), 0,92 (s, 9H), 0,89 (s, 9H), 0,12 (s, 6H), 0,098 (s, 3H), 0,083 (s, 3H), 0,063 (s, 3H), 0,057 (s, 3H); LRMS *m/z* 602,3 $[M+H]^+$.

Un balón de 50 ml se cargó con **S2** (23,3 g, 38,7 mmol) y THF (50 ml). Se añadió fluorhidrato de trietilamina (6,30 ml, 38,7 mmol) de una vez, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en una cantidad mínima de metanol, y esta solución se añadió lentamente a un matraz Erlenmeyer que contiene diclorometano agitado rápidamente (500 ml) para precipitar el producto; la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutes. El sólido triturado se recolectó por filtración al vacío y se lavó con diclorometano, luego éter. El sólido se secó *in vacuo* para producir el compuesto del título (7,10 g, 71%) como un sólido blanco: ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,16 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,86 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 5,59 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,19 – 4,04 (m, 2H), 3,93 (q, J = 3,3 Hz, 1H), 3,77 (dd, *J* = 12,2, 2,9 Hz, 1H), 3,68 (dd, *J* = 12,1, 2,9 Hz, 1H); ^{1}H RMN (400 MHz,

dimetilsulfóxido-d_6) δ 9,95 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 7,02 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,71 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 5,54 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,23 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,02 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,98 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 3,95 (q, J = 5,9 Hz, 1H), 3,89 (td, J = 4,9 Hz, 3,0 Hz, 1H), 3,75 (q, J = 3,4 Hz, 1H), 3,50 (qdd, J = 11,9 Hz, 5,2 Hz, 3,5 Hz, 2H); ^{13}C RMN (101 MHz, dimetilsulfóxido-d_6) δ 150,0, 143,9, 130,5, 98,89, 87,1, 85,0, 72,8, 70,8, 61,8. LRMS m/z 260,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 2: Síntesis de EIDD-2061

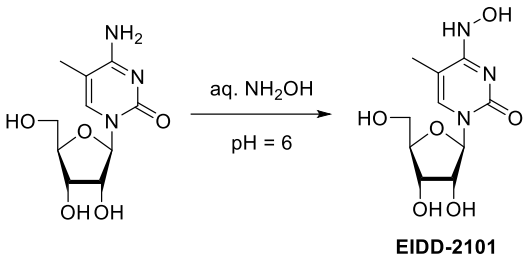


Un tubo de presión sellable se cargó con una barra de agitación, sal disódica de trifosfato de citidina (0,137 g, 0,260 mmol), y una solución acuosa de hidroxilamina 2 N ajustada a pH = 5 (2,0 ml, 4,0 mmol). Después de mezclar los reactivos, se midió el pH de la solución (pH = 3) y se añadieron gotas adicionales de solución acuosa de NaOH 10% p/p para reajustar la solución a pH = 5. Se selló el tubo y se calentó con agitación a 55 °C durante 5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se abrió el tubo sellado y se añadió una solución de bicarbonato de trietilamonio (TEAB) 100 mM (2 ml). El contenido del tubo se transfirió a un balón y se concentró por evaporación rotatoria. El material bruto se tomó en TEAB 100 mM y la cromatografía en DEAE seguida de liofilización del producto proporcionó una sal de trietilamonio del producto deseado.

Una columna de intercambio iónico (17 ml CV) de Dowex™ recién preparado (forma Li+) se enjuagó con 5 CV de agua. La sal de trietilamonio preparada se tomó en agua y se eluyó a través de la columna de intercambio iónico. Las fracciones que contienen el producto se combinaron y

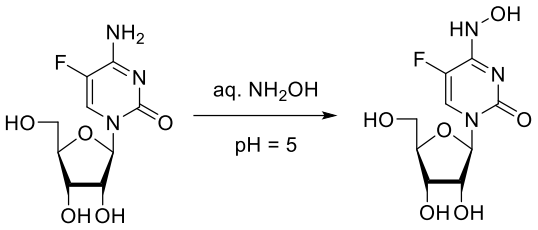
liofilizaron para dar el compuesto del título (0,030 g, 22 %) como un sólido tostado esponjoso: ^{1}H RMN (400 MHz, D_2O) δ 7,19 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,95 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 5,82 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,42-4,34 (m, 2H), 4,24-4,10 (m, 3H); ^{31}P RMN (162 MHz, D_2O) δ -8,5 (br s), -11,2 (d, *J* = 19,6 Hz), -22,0 (t, *J* = 19,3 Hz); LRMS *m/z* 498,0 $[M-H]^-$.

Ejemplo 3: Síntesis de EIDD-2101



Una solución de 5-metilcitidina (0,257 g, 1,00 mmol) en una solución acuosa de hidroxilamina 2 N con pH 6 (8 ml, 16,0 mmol) se calentó a 55 °C en un tubo sellado con agitación durante 5 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a un balón, se concentró por evaporación rotatoria y se coevaporó con metanol (metanol) (2 x 20 ml). El residuo bruto se tomó en metanol y se inmovilizó sobre gel de sílice. Cromatografía flash (gradiente de 2 a 10% de metanol en diclorometano) proporcionó el compuesto del título (140 mg, 51%) como un sólido violeta claro: ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 6,99 (s, 1H), 5,86 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,23 – 4,06 (m, 2H), 3,93 (q, *J* = 3,2 Hz, 1H), 3,78 (dd, *J* = 12,1 Hz, 2,8 Hz, 1H), 3,70 (dd, *J* = 12,1 Hz, 3,4 Hz, 1H), 1,79 (s, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, CD_3OD) δ 152,0, 146,6, 128,4, 108,4, 89,4, 86,1, 74,4, 71,8, 62,8, 12,9; HRMS calculado para $C_{10}H_{16}O_6N_3$ $[M+H]^+$: 274,10336, experimental: 274,10350.

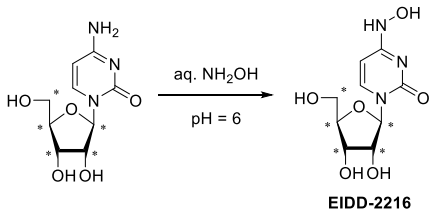
Ejemplo 4: Síntesis de EIDD-2103



EIDD-2103

Una solución 2 N de clorhidrato de hidroxilamina (1,11 g, 16,0 mmol) en agua (8 ml) se preparó y ajustó a pH = 5 con una pequeña cantidad de NaOH aq (10% p/p). Un tubo de presión sellable se cargó con esta solución y 5-fluorocitidina (0,261 g, 1,00 mmol), el matraz se selló, y se calentó con agitación a 55 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a un balón, y se concentró por evaporación rotatoria. El material bruto se suspendió en metanol y se inmovilizó en tierras diatomeas Celite®. La cromatografía flash automatizada (40 g columna, gradiente de 0 a 20% de metanol en diclorometano) proporcionó 600 mg de un sólido rosado semipuro. Este sólido se disolvió en 2 ml de agua, y la cromatografía de fase inversa automatizada (43 g columna, gradiente de 5 a 100% de metanol en agua) proporcionó el producto deseado libre de impurezas orgánicas e inorgánicas. El sólido se disolvió en agua, se congeló en un baño de hielo seco/acetona, y se liofilizó para proporcionar el compuesto del título (0,066 g, 0,238 mmol, 24% de rendimiento) como un sólido floculento blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, D_2O) δ 7,31 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,87 (dd, *J* = 5,5 Hz, 1,8 Hz, 1H), 4,26 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,19 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,07 (q, *J* = 3,8 Hz, 1H), 3,85 (dd, *J* = 12,8 Hz, 3,1 Hz, 1H), 3,77 (dd, *J* = 12,7 Hz, 4,2 Hz, 1H); ^{13}C RMN (100 MHz, D_2O) δ 150,0, 139,7, 137,4, 115,6 (d, *J* = 36,1 Hz), 88,0, 84,2, 72,8, 69,8, 61,0; ^{19}F RMN (376 MHz, D_2O) δ -164,70 (d, *J* = 7,6 Hz); HRMS calculado para $C_9H_{13}FN_3O_6$ $[M+H]^+$: 278,07829, experimental: 278,07848.

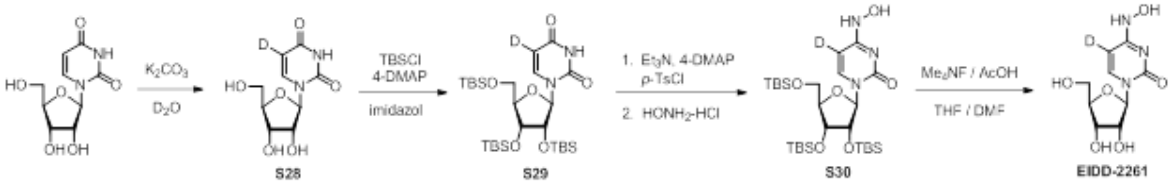
Ejemplo 5: Síntesis de EIDD-2216



Una solución 5 N de clorhidrato de hidroxilamina (4,71 g, 67,8 mmol) en agua (13,5 ml) se preparó y ajustó a pH = 6 con una pequeña cantidad de NaOH acuoso (10% p/p). Un tubo de presión sellable se cargó con esta solución y [1′,2′,3′,4′,5′-$^{13}C_5$]citidina (0,661 g, 2,26 mmol), el matraz se selló, y se calentó con agitación a 37 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente (rt), se transfirió a un balón, y se concentró por evaporación rotatoria. El material bruto se tomó en agua, y la cromatografía flash de fase inversa automatizada (240 g de columna C_{18}, gradiente de 0 a 100% de acetonitrilo en agua) eliminó las impurezas a granel para proporcionar 1,4 g de un sólido húmedo. Este sólido se disolvió en agua, y una segunda cromatografía de fase inversa automatizada (240 g de columna C_{18}, gradiente de 0 a 100% de acetonitrilo en agua) eliminó más impurezas para proporcionar 400 mg de material semipuro. El material se disolvió en metanol y se inmovilizó en tierras diatomeas Celite™. La cromatografía flash automatizada (24 g de columna, gradiente de 0 a 25% de metanol en diclorometano) proporcionó 200 mg de producto casi puro. El sólido se disolvió en agua, y una cromatografía de fase inversa automatizada final (48 g de columna C_{18}, gradiente de 0 a 100% de acetonitrilo en agua) proporcionó el producto deseado libre de impurezas orgánicas e inorgánicas. El sólido se disolvió en agua, se congeló en un baño de hielo seco/acetona, y se liofilizó para proporcionar el compuesto del título (0,119 g, 20%) como un sólido floculento de color púrpura pálido, aproximadamente 95% puro por análisis RMN/LCMS: ^{1}H RMN (400 MHz, D_2O) δ 7,03 (dd, *J* = 8,2 Hz, 2,2 Hz, 1H), 5,82 (ddd, *J*

= 167,5 Hz, 5,3 Hz, 2,9 Hz, 1H), 5,70 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,47-4,30 (br m, 1H), 4,23-4,03 (br m, 1H), 4,00-3,80 (br m, 2H), 3,65-3,50 (br m, 1H); ^{13}C RMN (100 MHz, D_2O) δ 151,3, 146,6, 131,3, 98,7, 87,9 (dd, *J* = 43,1 Hz, 4,0 Hz), 84,0 (dd, *J* = 41,5 Hz, 38,0 Hz), 72,5 (dd, *J* = 43,3 Hz, 37,8 Hz), 69,8 (td, *J* = 37,9 Hz, 3,9 Hz), 61,1 (d, *J* = 41,5 Hz); LRMS *m/z* 265,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 6: Síntesis de EIDD-2261



A tubo de presión sellable se cargó con uridina (1,00 g, 4,09 mmol), K_2CO_3 (0,679 g, 4,91 mmol), y óxido de deuterio (8,2 ml). La mezcla se purgó con nitrógeno durante 15 minutos, el tubo se selló, y el contenido se calentó con agitación a 95 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, el tubo se abrió, y la mezcla se transfirió a un balón y se concentró por evaporación rotatoria. El producto bruto resultante se coevaporó con metanol (x 3) para eliminar agua. El análisis RMN mostró > 95% de incorporación de deuterio en la posición 5 en la nucleobase. El sólido marrón claro **S28** (1,00 g, 100%) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,76 (s, 1H), 5,88 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 4,17-4,12 (m, 2H), 4,00-3,96 (m, 1H), 3,84 (dd, *J* = 12,3 Hz, 2,8 Hz, 1H), 3,72 (dd, *J* = 12,3 Hz, 3,5 Hz, 1H); ^{13}C RMN (100 MHz, CD_3OD) δ 185,6, 177,4, 160,4, 141,1, 91,8, 85,8, 75,9, 71,2, 62,4.

Un balón se cargó con **S28** (1,00 g, 4,09 mmol) y diclorometano (8 ml) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se enfrió a 0 °C y 4-dimetilaminopiridina (0,050 g, 0,408 mmol) e imidazol (1,11 g, 16,3 mmol) se añadieron todos a la vez. Se añadió cloruro de ter-butildimetilsililo(2,15 g,

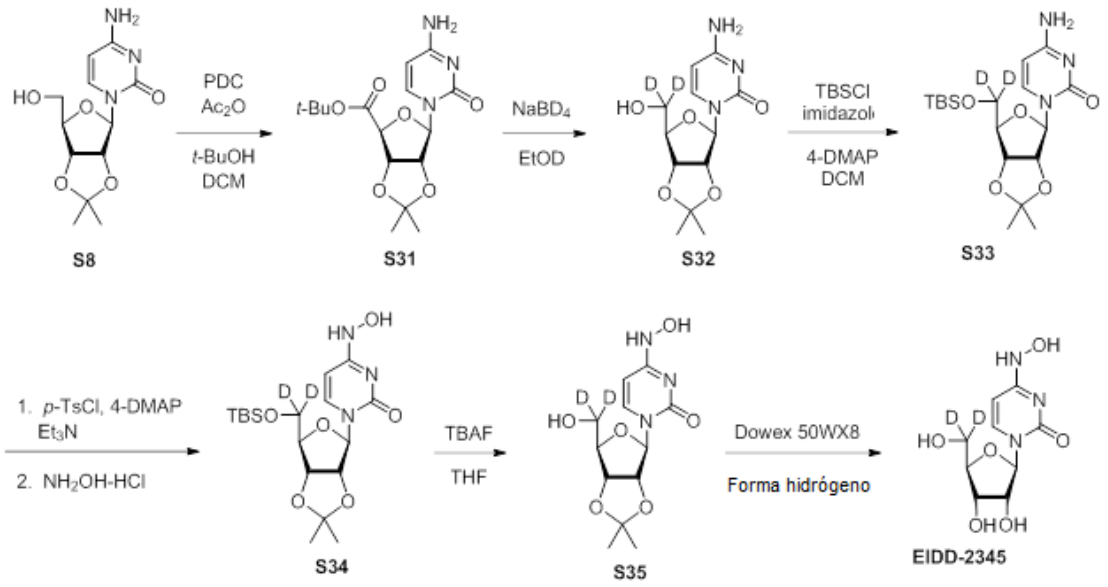
14,3 mmol) todo de una vez como un sólido, la mezcla se calentó a temperatura ambiente, y se agitó durante 16 horas. Se añadió agua (25 ml) a la mezcla de reacción, las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 25 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron por evaporación rotatoria. La cromatografía flash automatizada (40 g de columna, gradiente de 0 a 35% de acetato de etilo en hexanos) proporcionó **S29** (2,52 g, 84%) como una espuma blancuzca: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,08 (br s, 1H), 8,03 (s, 1H), 5,89 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,12-4,06 (m, 3H), 3,99 (dd, *J* = 11,5 Hz, 1,8 Hz, 1H), 3,76 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 0,96 (s, 9H), 0,92 (s, 9H), 0,90 (s, 9H), 0,14 (s, 3H), 0,13 (s, 3H), 0,10 (s, 3H), 0,09 (s, 3H), 0,08 (s, 3H), 0,07 (s, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ 163,7, 150,3, 140,3, 89,0, 84,3, 76,1, 70,5, 61,6, 26,0 (3C), 25,8 (3C), 25,7 (3C), 18,4, 18,3, 17,9, -4,2, -4,6, -4,8, -4,9, -5,4, -5,6; HRMS calculado para $C_{27}H_{54}DN_2NaO_6Si$ $[M+Na]^+$: 610,32446, experimental: 610,32482.

A una solución agitada de **S29** (0,840 g, 1,43 mmol) en acetonitrilo (14,3 ml) a 0 °C bajo nitrógeno, se añadieron secuencialmente cloruro de *p*-toluensulfonilo (0,545 g, 2,86 mmol), 4-dimetilaminopiridina (0,175 g, 1,43 mmol), y trietilamina (0,80 ml, 5,71 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2,5 h, en este momento el clorhidrato de hidroxilamina (0,993 g, 14,3 mmol) se añadió de una vez como sólido. La mezcla se calentó a 50 °C durante 3 días, luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml), luego se lavó con agua (2 x 100 ml) y salmuera (1 x 100 ml), se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria. La cromatografía flash automatizada (40 g de columna, gradiente de 5 a 35% de acetato de etilo en

hexanos) produjo una mezcla de material inicial y producto deseado. Una segunda cromatografía flash automatizada (24 g de columna, gradiente de 10 a 40% de acetato de etilo en hexanos), proporcionó **S30** (0,332 g, 39%) como una espuma blancuzca: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,37 (br s, 1H), 5,92 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 4,10-4,05 (m, 2H), 4,04-4,00 (m, 1H), 3,91 (dd, *J* = 11,6 Hz, 2,4 Hz, 1H), 3,73 (dd, *J* = 11,6 Hz, 1,8 Hz, 1H), 0,95 (s, 9H), 0,92 (s, 9H), 0,89 (s, 9H), 0,12 (s, 6H), 0,10 (s, 3H), 0,08 (s, 3H), 0,06 (s, 3H), 0,05 (s, 3H).

Un balón se cargó con **S30** (0,332 g, 0,551 mmol), fluoruro de tetrametilamonio (0,196 g, 2,64 mmol), tetrahidrofurano (THF) (8,25 ml), y dimetilformamida (DMF) (2,75 ml) bajo nitrógeno a 0 °C. Se añadió ácido acético (0,157 ml, 2,75 mmol) de una vez por medio de jeringa. La mezcla se calentó a 45 °C y se calentó con agitación durante 4 días, luego se concentró por evaporación rotatoria. La cromatografía flash automatizada (40 g de columna, gradiente de 0 a 20% de metanol en diclorometano) proporcionó el compuesto del título (0,106 g, 74%) como un sólido blanco. El análisis RMN final mostró > 95% de incorporación de deuterio en la posición 5 de la nucleobase: ^{1}H RMN (400 MHz, D_2O) δ 7,16 (s, 1H), 5,85 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,14 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,10 (dd, *J* = 5,6 Hz, 3,8 Hz, 1H), 3,93 (q, *J* = 3,4 Hz, 1H), 3,77 (dd, *J* = 12,2 Hz, 2,9 Hz, 1H), 3,68 (dd, *J* = 12,2 Hz, 3,4 Hz, 1H); ^{13}C RMN (100 MHz, CD_3OD) δ 151,8, 146,3, 132,1, 89,7, 86,1, 74,6, 71,8, 62,8; HRMS calculado para $C_9H_{13}DN_3O_6$ $[M+H]^+$: 261,09399, experimental: 261,09371.

Ejemplo 7: Síntesis de EIDD-2345



Un balón se cargó con **S8** (3,13 g, 11,0 mmol) y diclorometano (75 ml) bajo nitrógeno a temperatura ambiente. A esta mezcla agitada se añadió secuencialmente dicromato de piridinio (8,28 g, 22,0 mmol), anhídrido acético (10,4 ml, 110 mmol) y *t*-butanol (21,1 ml, 220 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 22 horas a temperatura ambiente, luego se lavó con agua (1 x 75 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 75 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 100 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron por evaporación rotatoria. El residuo obtenido se tomó en acetato de etilo y se filtró a través de un lecho de tierras diatomeas de Celite™, seguido por lavado con acetato de etilo. el filtrado se concentró por evaporación rotatoria, y la cromatografía flash automatizada (120 g de columna, gradiente de 40 a 80% de acetato de etilo en hexanos) proporcionó **S31** (3,10 g, 72%) como una espuma blancuzca: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,36 (br s, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,76 (dd, *J* = 8,0 Hz, 2,3 Hz, 1H), 5,59 (s, 1H), 5,27 (dd, *J* = 6,0 Hz, 1,8 Hz, 1H), 5,19 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,62 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,48 (s, 9H), 1,39 (s, 3H).

A una solución agitada de **S31** (2,61 g, 7,37 mmol) en etanol deuterado (75 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno, se añadió $NaBD_4$ (1,234 g, 29,5 mmol) en una porción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se calentó a 55 °C durante 6 horas, luego durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió a 0 °C, el reactivo en exceso se inactivó con ácido acético deuterado. La mezcla se concentró por evaporación rotatoria para proporcionar el producto bruto **S32** (2,57 g), que fue llevado directamente a la siguiente etapa sin purificación adicional.

A una suspensión agitada de producto bruto **S32** (2,00 g de material impuro, 5,74 mmol) en diclorometano (70 ml) a 0 °C, se añadió imidazol sólido (1,90 g, 27,9 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,171 g, 1,40 mmol). Se añadió cloruro de *t*-butildimetilsililo sólido (2,11 g, 14,0 mmol), y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 4 días. La mezcla se lavó secuencialmente con agua y salmuera (1 x 70 ml cada uno), se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria. La cromatografía flash automatizada (120 g de columna, gradiente de 0 a 35% de acetato de etilo en hexanos) proporcionó **S33** (1,42 g, 66% durante 2 etapas) como un sólido blanco: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,30 (br s, 1H), 7,72 (m, 1H), 5,99 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 5,69 (dd, *J* = 8,2 Hz, 2,3 Hz, 1H), 4,77 (dd, *J* = 6,1 Hz, 2,9 Hz, 1H), 4,69 (dd, *J* = 6,2 Hz, 2,8 Hz, 1H), 4,33 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 0,91 (s, 9H), 0,11 (s, 3), 0,10 (s, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ 162,7, 149,9, 140,5, 114,1, 102,1, 91,9, 86,5, 85,4, 80,3, 27,4, 25,9 (3C), 25,4, 18,4, -5,4, -5,5; HRMS calculado para $C_{18}H_{29}D_2N_2O_6Si$ $[M+H]^+$: 401,20714, experimental: 401,20663.

A una solución agitada de **S33** (1,42 g, 3,55 mmol) en acetonitrilo (35 ml) a 0 °C bajo nitrógeno, se añadió

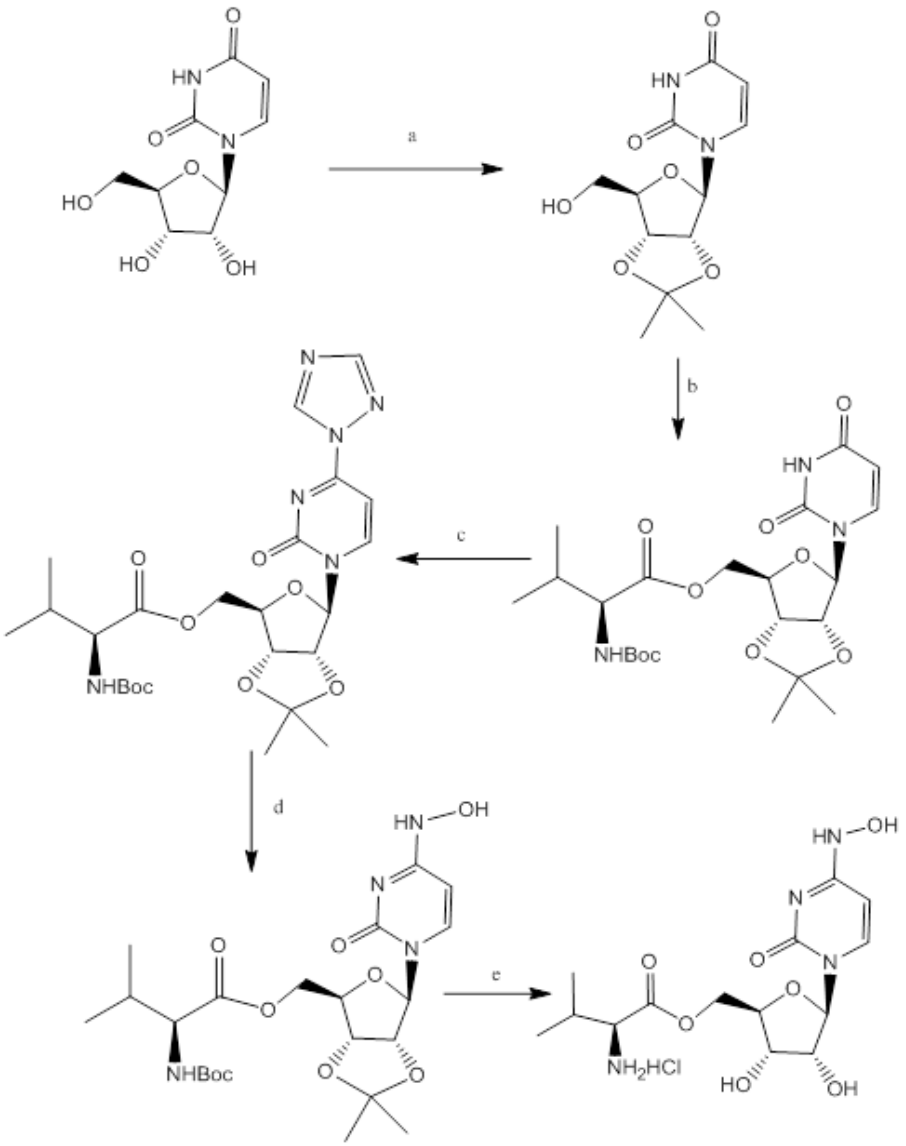
secuencialmente cloruro de *p*-toluensulfonilo (1,35 g, 7,09 mmol), 4-dimetilaminopiridina (0,433 g, 3,55 mmol), y trietilamina (9,88 ml, 70,9 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2,5 horas. Se añadió clorhidrato de hidroxilamina (2,46 g, 35,5 mmol), y la mezcla se calentó con agitación a 50 °C durante 2 días. La mezcla se enfrió de nuevo a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (100 ml), luego se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (1 x 50 ml), se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria. La cromatografía flash automatizada (120 g de columna, gradiente de 1 a 3,5% de metanol en diclorometano) proporcionó **S34** (0,416 g, 28%) como un sólido blancuzco: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,36 (br s, 1H), 7,00 (m, 1H), 5,97 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 5,58 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,77 (dd, *J* = 6,2 Hz, 3,2 Hz, 1H), 4,68 (dd, *J* = 6,3 Hz, 3,2 Hz, 1H), 4,22 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 0,92 (s, 9H), 0,11 (s, 3H), 0,10 (s, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ 149,0, 145,4, 131,4, 114,1, 98,3, 90,8, 85,5, 84,5, 80,2, 27,4, 25,9 (3C), 25,5, 18,4, -5,4, -5,5; HRMS calculado para $C_{18}H_{29}D_2N_3O_6Si$ $[M+H]^+$: 416,21804, experimental: 416,21827.

A una solución agitada de **S34** (0,416 g, 1,00 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C bajo nitrógeno, se añadió una solución de THF 1,0 M de TBAF (1,50 ml, 1,5 mmol), y la mezcla resultante se mantuvo a 0 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró por evaporación rotatoria, y la cromatografía flash automatizada (40 g de columna, gradiente de 0 a 8% de metanol en diclorometano) proporcionó **S35** (0,257 g, 85%) como un sólido blanco: ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,02 (m, 1H), 5,81 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 5,58 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,86 (dd, *J* = 6,4 Hz, 3,2 Hz, 1H), 4,79 (dd, *J* = 6,5 Hz, 3,6 Hz, 1H), 4,09 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,34 (s, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, CD_3OD) δ 151,3, 146,2, 133,4, 115,2, 99,4, 92,9, 87,2,

84,9, 82,1, 27,6, 25,6; HRMS calculado para $C_{12}H_{16}D_2N_3O_6$ $[M+H]^+$: 302,13157, experimental: 302,13130.

A una solución agitada de **S35** (0,140 g, 0,465 mmol) en metanol (8,4 ml) y agua (0,93 ml) a temperatura ambiente, se añadió forma Dowex 50WX8 hidrógeno (0,30 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró por evaporación rotatoria. La cromatografía flash automatizada (40 g de columna, gradiente de 5 a 20% de metanol en diclorometano) proporcionó el compuesto del título (0,050 g, 41%) como un sólido blancuzco: ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,17 (m, 1H), 5,86 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 5,60 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,15 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,11 (dd, *J* = 5,6 Hz, 3,5 Hz, 1H), 3,94 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H); ^{13}C RMN (100 MHz, CD_3OD) δ 151,8, 146,3, 132,2, 99,3, 89,7, 86,0, 74,6, 71,7, HRMS calculado para $C_9H_{10}D_2N_3O_6$ $[M+H]^+$: 260,08571, experimental: 260,08578.

Ejemplo 8: Síntesis de EIDD-2898



Reactivos y condiciones; a) Acetona, H_2SO_4, 2,2-DMP, TA, 12 h, 80-85 %; b) Boc-L-Val-OH, DCC, DMAP, DCM, RT 5-6 h; c) 1,2,4-triazol, POC13, trietilamina, MeCN; d) NH2OH 50% en agua, MeCN; e) HCl concentrado, MeOH, TA, 24 h

Un balón de 3 bocas de 2 L se cargó con 1-[(3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofurano-2-il]pirimidin-2,4-diona (61,4 g, 251,43 mmol) y acetona (1400 ml). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente, y se añadió ácido sulfúrico (2 ml). La agitación continuó durante la noche. La solución transparente e incolora se inactivó/ajustó a pH básico con 100 ml de trimetilamina. La solución bruta se concentró a presión

reducida para producir un aceite amarillo pálido. El residuo se disolvió en 600 ml de acetato de etilo y se lavó con agua x 2, bicarb x 2, agua, salmuera x 2 y se secó en sulfato de sodio. La solución incolora se concentró a presión reducida para producir 1-[(3aR,6R,6aR)-6-(hidroximetil)-2,2-dimetil-3a,4,6,6a-tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]pirimidin-2,4-diona (45 g) como un sólido blanco.

Un balón de 200 ml se cargó con 1-[(3aR,6R,6aR)-6-(hidroximetil)-2,2-dimetil-3a,4,6,6a-tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]pirimidin-2,4-diona (2,36 g, 8,3 mmol) y diclorometano (50 ml). La reacción se agitó hasta que se formó una solución. A continuación, se añadieron ácido (2S)-2-(ter-butoxicarbonilamino)-3-metil-butanoico (2,16 g, 9,96 mmol) y N,N-dimetilpiridin-4-amina (0,1 g, 0,8300 mmol). La reacción se enfrió a 0 °C con un baño de hielo. Una solución de diclorometano de N,N'-diciclohexilcarbodiimida (2,06 g, 9,96 mmol) se añadió lentamente. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Se controló por cromatografía de capa final (acetato de etilo).

Se formó un precipitado después de aproximadamente 1 hr, y no se detectó material inicial después de 3 horas. Los sólidos se filtraron y lavaron con acetato de etilo. El filtrado se lavó con agua, salmuera, se secó en sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para producir un sólido pegajoso blanco. El sólido gomoso se trituró con éter y se filtró para eliminar el sólido. El filtrado se concentró a presión reducida para producir aproximadamente 8 g de aceite viscoso espeso. El producto se purificó por SGC, se mezclaron las fracciones 6-25 y se concentraron a presión reducida para producir (2S)-2-(ter-butoxicarbonilamino)-3-metil-butanoato de [(3aR,6R,6aR)-4-(2,4-dioxopirimidin-1-il)-2,2-dimetil-3a,4,6,6a-

tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-6-il]metil (3,8 g, 7,8592 mmol, 94,667% de rendimiento) como un sólido blanco espumoso después de secar *in vacuo*.

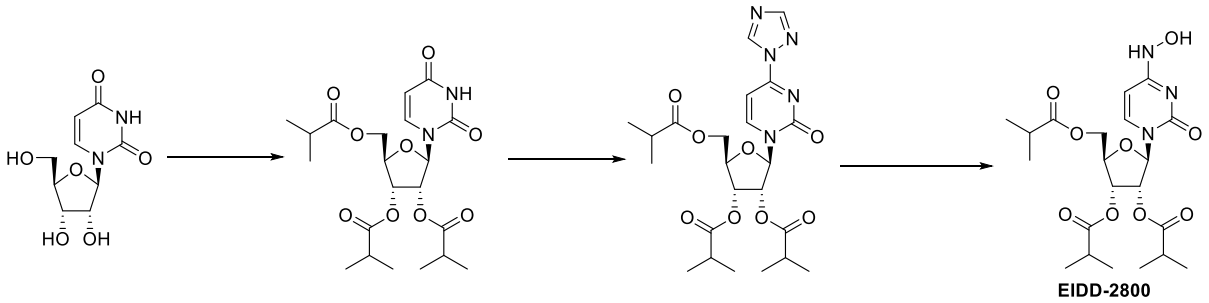
1,2,4-triazol se tomó en acetonitrilo anhidro y se agitó a temperatura ambiente después de 30 min, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y $POCl_3$ se añadió gota a gota y la agitación continuó durante 2 hr. Después de 2 hr se añadió trietilamina gota a gota y la agitación continuó durante 1 hr, la mezcla de reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente, y el sustrato derivado de uridina de la reacción anterior se añadió como solución en acetonitrilo. La mezcla de reacción agitada a temperatura ambiente durante la noche. Después de la terminación de la reacción, el solvente se eliminó a presión reducida y se tomó en diclorometano y se extrajo con agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna flash.

A una solución del sustrato en acetonitrilo (10 ml/gm), hidroxilamina 50% en agua se añadió gota a gota y se agitó a temperatura ambiente durante 2-3 horas. Después de la terminación de la reacción, se eliminó el solvente a presión reducida, y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna flash usando hexano y acetato de etilo como eluyente.

1 g de sustrato se tomó en 20 ml de metanol y se trató con 2 ml de HCl conc. (36%), y después de 3-4 hr se observó 30% de finalización. Se añadieron otros 5 ml de HCl conc y se agitó durante la noche. Después de la terminación de la reacción, se eliminó el solvente, y el producto bruto se tomó en cantidad mínima de etanol y se añadió gota a gota a exceso de dietiléter; con agitación, el producto se desprendió de la solución y se dejó sedimentar, se decantó el éter y se añadió éter fresco, se agitó, sedimentó y

decantó; el mismo proceso se repitió dos veces. Después de decantar el éter, el sólido se secó sobre un rotavapor y alto vacío para obtener un sólido blanco que fluye libremente. El éter quedó atrapado en el sólido y fue difícil de eliminar. El sólido se disolvió en metanol, se evaporó y se secó para obtener una espuma incolora, que aún contiene metanol. La espuma se tomó en agua y se observó una solución púrpura. La solución púrpura se purifica por cromatografía en columna ISCO de fase inversa usando agua y acetonitrilo. Las fracciones que contienen el producto se evaporaron a presión reducida y se liofilizaron para obtener un sólido incoloro.

Ejemplo 9: Síntesis de EIDD-2800



Un balón de 3 bocas de 1L equipado con un agitador superior, sonda de temperatura y embudo de adición se cargó con uridina (25 g, 102,38 mmol) y acetato de etilo (500 ml). La suspensión blanca se agitó a temperatura ambiente mientras se añadían a la mezcla trietilamina (71,39 ml, 511,88 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,63 g, 5,12 mmol). La suspensión se enfrió en un baño de hielo y se añadió lentamente anhídrido isobutírico (56,02 ml, 337,84 mmol) a la mezcla de reacción durante un período de 5 minutos. La temperatura subió a 25 °C durante la adición. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente y se controló por cromatografía en capa fina. Después de 1 hora, se había formado una solución transparente e incolora y la cromatografía en capa fina no mostró material de partida. La reacción se inactivó con 200 ml de agua, se agitó a

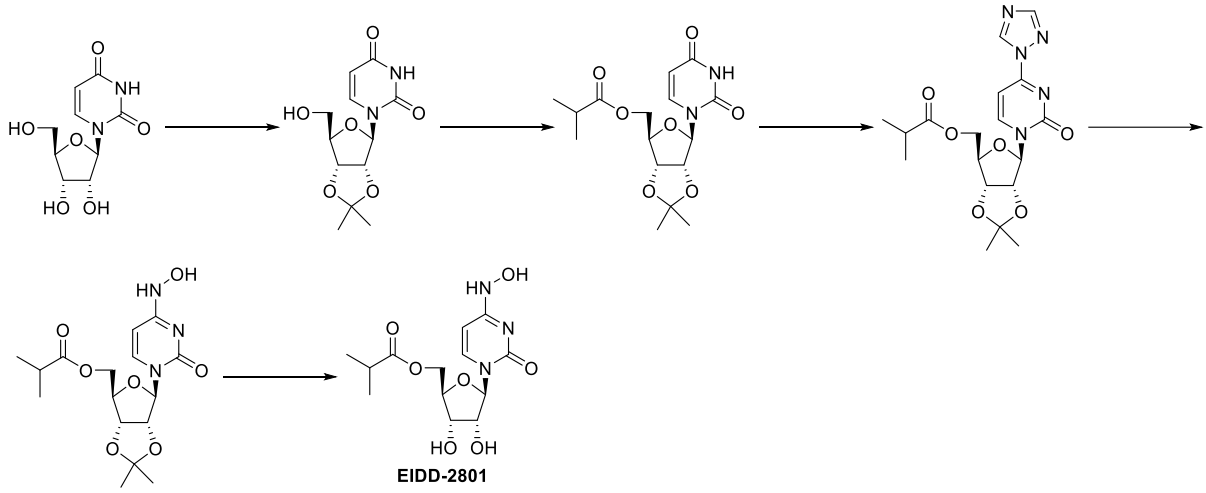
temperatura ambiente durante 20 minutos. Las capas se separaron, y los extractos orgánicos se lavaron con agua (2 x 100 ml), solución acuosa saturada de bicarbonato (100 ml x 2), 100 ml de agua, salmuera (100 ml x 2), y luego se secaron en sulfato de sodio. Los extractos orgánicos se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida a 45 °C para producir un aceite amarillo. El aceite se usó en la siguiente etapa sin mayor purificación.

Un matraz de 3 bocas de 2 l equipado con entrada de argón, agitador superior y sonda de temperatura se cargó con 1H-1,2,4-triazol (50,88 g, 736,68 mmol), trietilamina (114,17 ml, 818,54 mmol) y acetonitrilo (350 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió una solución de acetato de etilo (350 ml) de 2-metilpropanoato [(2R,3R,4R)-5-(2,4-dioxopirimidin-1-il)-3,4-bis(2-metilpropanoiloxi)tetrahidrofurano-2-il]metilo (46,5 g, 102,32 mmol) y la mezcla se enfrió a <5 °C usando un baño de hielo. La agitación continuó durante 20 minutos. A continuación, se añadió lentamente oxicloruro de fósforo (V) (14,35 ml, 153,48 mmol) bajo argón a menos de 20 °C durante 15 minutos. La reacción se controló por cromatografía en capa fina (100% acetato de etilo), el material de partida (R_f = 0,89) se consumió en menos de 2 horas y apareció una nueva mancha por producto (Rf = 0,78). La reacción se inactivó con 500 ml de agua y 400 ml de acetato de etilo. La reacción inactivada se dejó agitar a temperatura ambiente durante 15 minutos. Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con agua (2 x 100 ml), 200 ml de HCl 0,5 N y salmuera (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir 2-metilpropanoato de[(2R,3R,4R)-3,4-bis(2-metilpropanoiloxi)-5-[2-oxo-4-(1,2,4-triazol-1-il)pirimidin-1-il]tetrahidrofurano-2-il]metilo (49 g, 96,93

mmol, 94,735% de rendimiento) como un aceite amarillo. El material bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Un balón de 500 ml se cargó con 2-metilpropanoato de [(2R,3R,4R)-3,4-bis(2-metilpropanoiloxi)-5-[2-oxo-4-(1,2,4-triazol-1-il)pirimidin-1-il]tetrahidrofurano-2-il]metilo (48,9 g, 96,73 mmol), acetato de etilo (400 ml), y alcohol isopropílico (100 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se disolvió el total del material de partida. La solución anaranjada se trató con hidroxilamina (6,52 ml, 106,41 mmol), y la solución amarillo pálido resultante se agitó a temperatura ambiente y se controló por cromatografía de capa fina (acetato de etilo) No se observó material de partida después de 1 hora. La reacción se inactivó con 500 ml de agua y las capas se separaron. Los extractos orgánicos se lavaron con 100 ml de agua, 100 ml x 2 de salmuera, y luego se secaron sobre sulfato de sodio. Los extractos orgánicos se filtraron y concentraron a presión reducida para la producción del producto bruto. El producto bruto se disolvió en 180 ml de metil ter-butil éter caliente y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadieron cristales semilla y el matraz se colocó en el congelador. El sólido blanco que se formó se recolectó por filtración, se lavó con una mínima cantidad de metil ter-butil éter y se secó al vacío para obtener el producto deseado.

Ejemplo 10: Síntesis de EIDD-2801



Un balón de 1 L se cargó con uridina (25 g, 102,38 mmol) y acetona (700 ml). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente. La suspensión luego se trató con ácido sulfúrico (0,27 ml, 5,12 mmol). La agitación se dejó continuar a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se inactivó con 100 ml de trimetilamina y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Un balón de 1 L se cargó con la mezcla de reacción de la reacción anterior. Luego se añadieron trietilamina (71,09 ml, 510,08 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,62 g, 5,1 mmol). El matraz se enfrió usando un baño de hielo y luego se añadió lentamente 2-metilpropanoato de 2-metilpropanoílo (17,75 g, 112,22 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente hasta que se completó la reacción. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en 600 ml de acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio x 2, agua x 2 y salmuera x 2. Los extractos orgánicos se secaron en sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para producir un aceite incoloro transparente. El producto bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Un balón de 1 L se cargó con el producto bruto de antes (36 g, 101,59 mmol) y acetonitrilo (406,37 ml). La mezcla de reacción se dejó agitar hasta que se disolvió

todo el material de partida. A continuación, se añadió 1,2,4-triazol (50,52 g, 731,46 mmol) seguido de la adición de N,N-ditiletanamina (113,28 ml, 812,73 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente hasta que se disolvieron todos los sólidos. La reacción se enfrió luego a 0 °C usando un baño de hielo. Se añadió lentamente oxicloruro de fósforo (24,44 ml, 152,39 mmol). La suspensión que se formó se dejó agitar bajo argón mientras se calentaba lentamente a temperatura ambiente. Luego se dejó agitar la reacción hasta completarse mediante cromatografía en capa fina (acetato de etilo). La reacción luego se inactivó mediante la adición de 100 ml de agua. La suspensión luego se convirtió en una solución de color oscuro, que luego se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con agua y salmuera. Los extractos orgánicos luego se secaron luego sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto se purifica por cromatografía en gel de sílice (2 columnas de 330 g). Todas las fracciones que contienen producto se recogieron y concentraron a presión reducida.

Un balón de 500 ml se cargó con el producto de la etapa previa (11,8 g, 29,11 mmol) y alcohol isopropílico (150 ml). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente hasta que se disolvieron todos los sólidos. A continuación, se añadió hidroxilamina (1,34 ml, 43,66 mmol) y la agitación continuó a temperatura ambiente. Cuando la reacción se completó por cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC), se eliminó algo del solvente bajo alto vacío a temperatura ambiente. El solvente restante se eliminó a presión reducida a 45 °C. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida

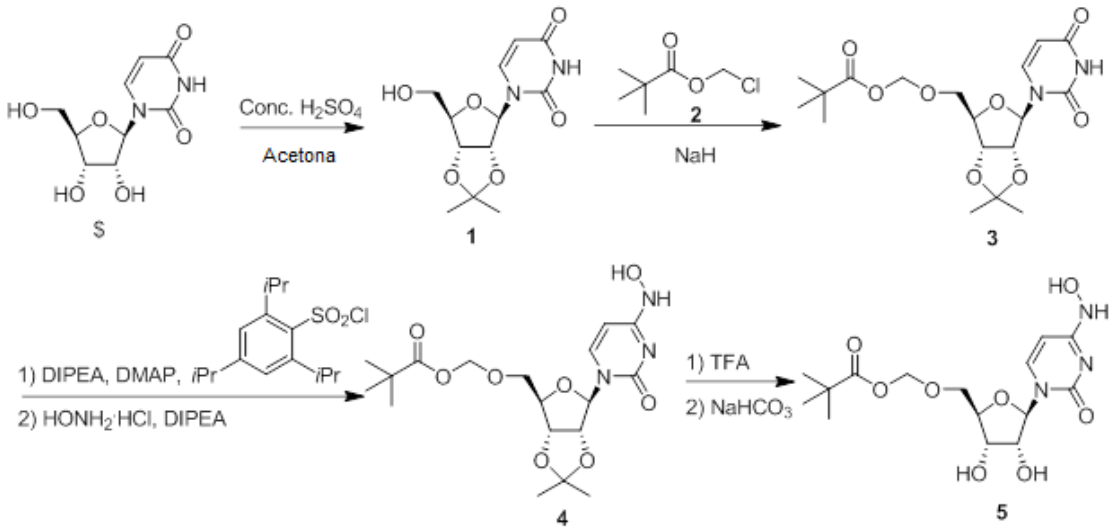
para producir aceite. Se formaron cristales después de decantar a temperatura ambiente. Los cristales se recogieron por filtración, se lavaron con éter x 3 y se secaron al vacío para proporcionar el producto como un sólido blanco.

Un balón de 200 ml se cargó con el producto de la etapa anterior (6,5 g, 17,6 mmol) y ácido fórmico (100 ml, 2085,6 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. El progreso de la reacción se controló por HPLC. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida a 42 °C para producir un aceite transparente rosado pálido. A continuación, se añadieron 30 ml de etanol. Luego se eliminó el solvente a presión reducida. Se añadió metil ter-butil éter (50 ml) al sólido y se calentó. A continuación, se añadió alcohol isopropílico y se continuó calentando hasta que se disolvió todo el material sólido (5 ml). Luego, la solución se dejó enfriar y reposar a temperatura ambiente. Un sólido se comenzó a formare después de aproximadamente 1 hora. Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con metil ter-butil éter y se secaron al vacío para producir el EIDD-2801 como un sólido blanco. El filtrado se concentró a presión reducida para producir un sólido pegajoso, que se disolvió en una pequeña cantidad de alcohol isopropílico con calentamiento. La solución se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche. Se formó un sólido en el matraz, que se recogió por filtración, se enjuagó con alcohol isopropílico y metil ter-butil éter y se secó al vacío para obtener una cosecha adicional del producto deseado.

Se disolvió EIDD-2801 (25 g) en 250 ml de alcohol isopropílico mediante el calentamiento a 70 °C para dar una solución transparente. La solución caliente se sometió a un filtro de pulido y el filtrado se transfirió a un matraz de

tres bocas de 2 l con un agitador superior. Se volvió a calentar a 70 °C y se añadió lentamente metil ter-butil éter (250 ml) al matraz. La solución transparente se sembró y se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente con agitación durante 18 horas. El sólido EIDD-2801 que se formó se filtró y se lavó con metil ter-butil éter y se secó a 50 °C al vacío durante 18 horas. El filtrado se concentró, se volvió a disolver en 50 ml de alcohol isopropílico y 40 ml de metil ter-butil éter mediante el calentamiento para proporcionar una solución transparente y se dejó reposar a temperatura ambiente para proporcionar una segunda cosecha de EIDD-2801.

Ejemplo 11:



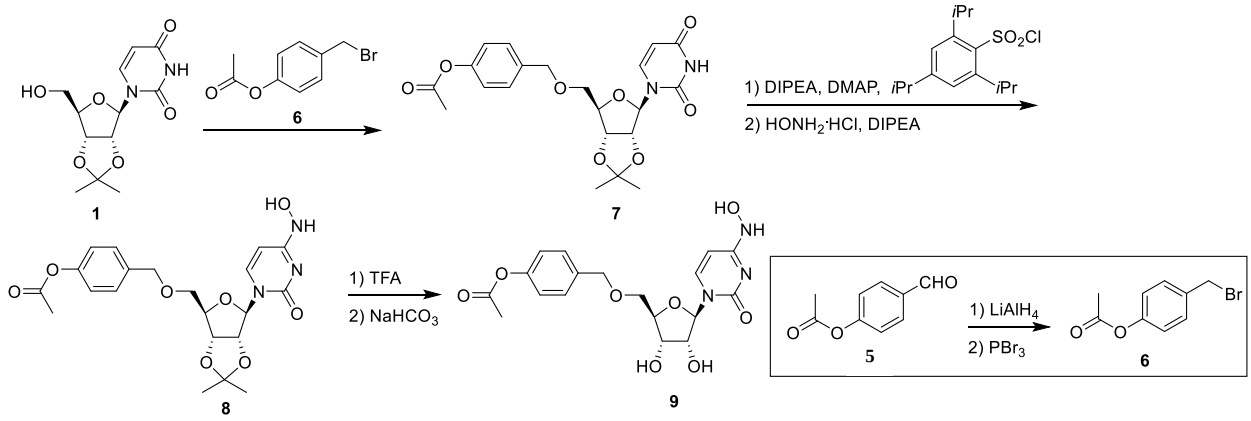
A una solución agitada de uridina (1 eq) en acetona(0,08 M) enfriada a 0° C se añadió H_2SO_4 concentrado (2,3 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y luego se enfrió de nuevo a 0 °C, se añadió gota a gota trietilamina (10 eq) para neutralizar la reacción. Luego se eliminó el solvente in vacuo, y el material bruto se purificó por cromatografía en columna de SiO_2 para suministrar **1**.

Una solución de **1** (1 eq), pivalato de clorometilo **2** (1,5 eq), NaH (1,5 eq) en dimetilformamida (0,1 M) se agitó

a temperatura ambiente durante 5 h. Luego se enfrió a 0 °C y se añadió metanol. El solvente se eliminó al vacío y el material bruto se purificó mediante cromatografía en columna de SiO_2 para proporcionar **3**. A una solución de **3** (1 eq) en diclorometano anhidro (0,1 M) enfriada a 0 °C se le añadió diisopropiletilamina (DIPEA) (5 eq) y 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (0,1 eq) bajo argón. Luego se añadió cloruro de 2,4,6-triisopropilbencensulfonilo (1,5 eq). Después de la desaparición de **3**, se añadió clorhidrato de hidroxilamina (2,5 equiv.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Luego se diluyó con diclorometano y se lavó con solución saturada de NH_4Cl, $NaHCO_3$ saturado y salmuera. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna de SiO_2 para producir **4**.

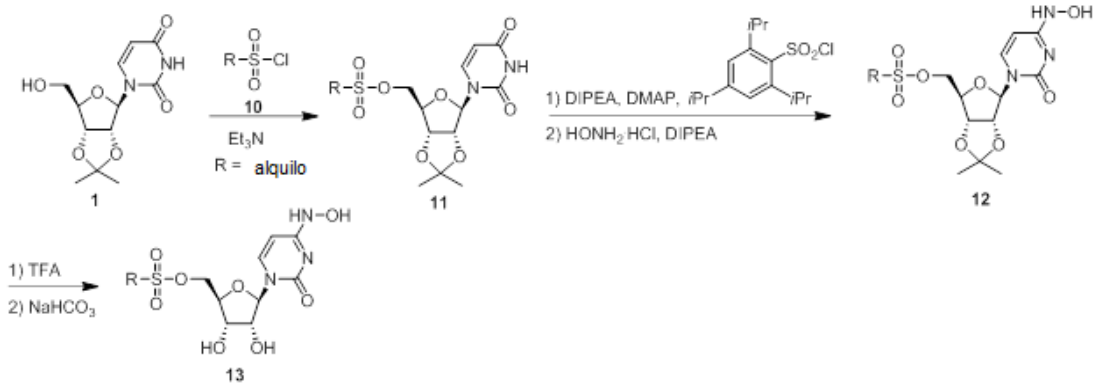
A una solución de **4** (1 eq) en diclorometano anhidro (0,2 M) enfriada a 0°C se añadió ácido trifluoroacético (2 eq) bajo argón. La reacción se controló mediante cromatografía en capa fina. Después de la desaparición del material de partida, se vertió en solución saturada fría de $NaHCO_3$ para neutralizar el ácido trifluoroacético. Luego se extrajo con diclorometano (3X). La capa orgánica se secó y se concentró al vacío. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna de SiO_2 para proporcionar **5**.

Ejemplo 12:



Una solución de **1** (1 eq), acetato de 4-(bromometil)fenilo **6** (1,5 eq), NaH (1,5 eq) en dimetilformamida (0,1 M) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Luego se enfrió a 0 °C, y se añadió metanol. Se eliminó el solvente in vacuo, y el material bruto se purificó por cromatografía en columna de SiO_2 para proporcionar **7**. (Referirse a la reacción del compuesto **3** a **4** del Ejemplo 11). El Compuesto **6** se sintetizó por reducción de $LiAlH_4$ de **5**, seguido por la bromación con PBr_3. La conversión de **7** a **9** sigue las mismas condiciones descriptas en el Ejemplo 11 para la conversión de **3** a **5**.

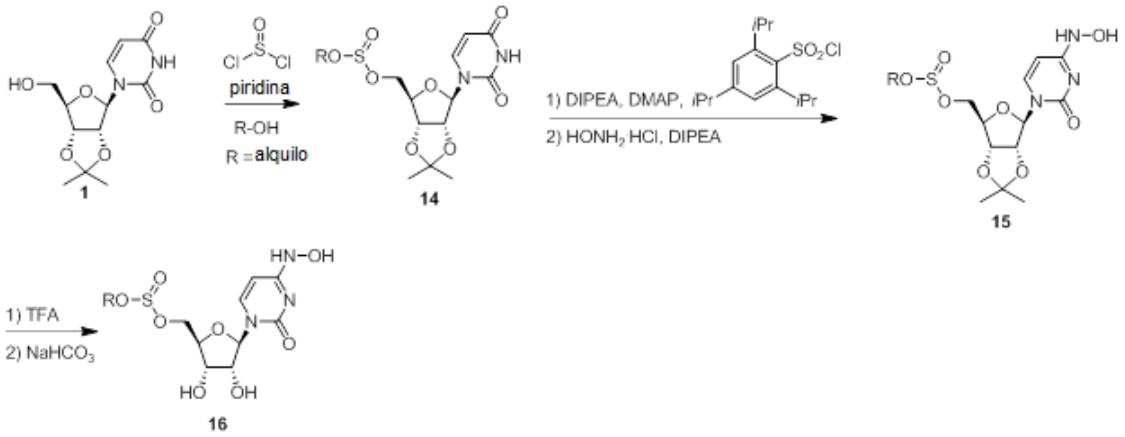
Ejemplo 13:



A una solución agitada de **1** (1 eq) en diclorometano seco (0,5 M) se añade trietilamina (2 eq) bajo argón. Esto se enfrió a 0 °C, y luego se añadió gota a gota cloruro de sulfonilo (1,2 eq). Después de la desaparición del material de partida, se inactivó con NH_4Cl saturado. La capa

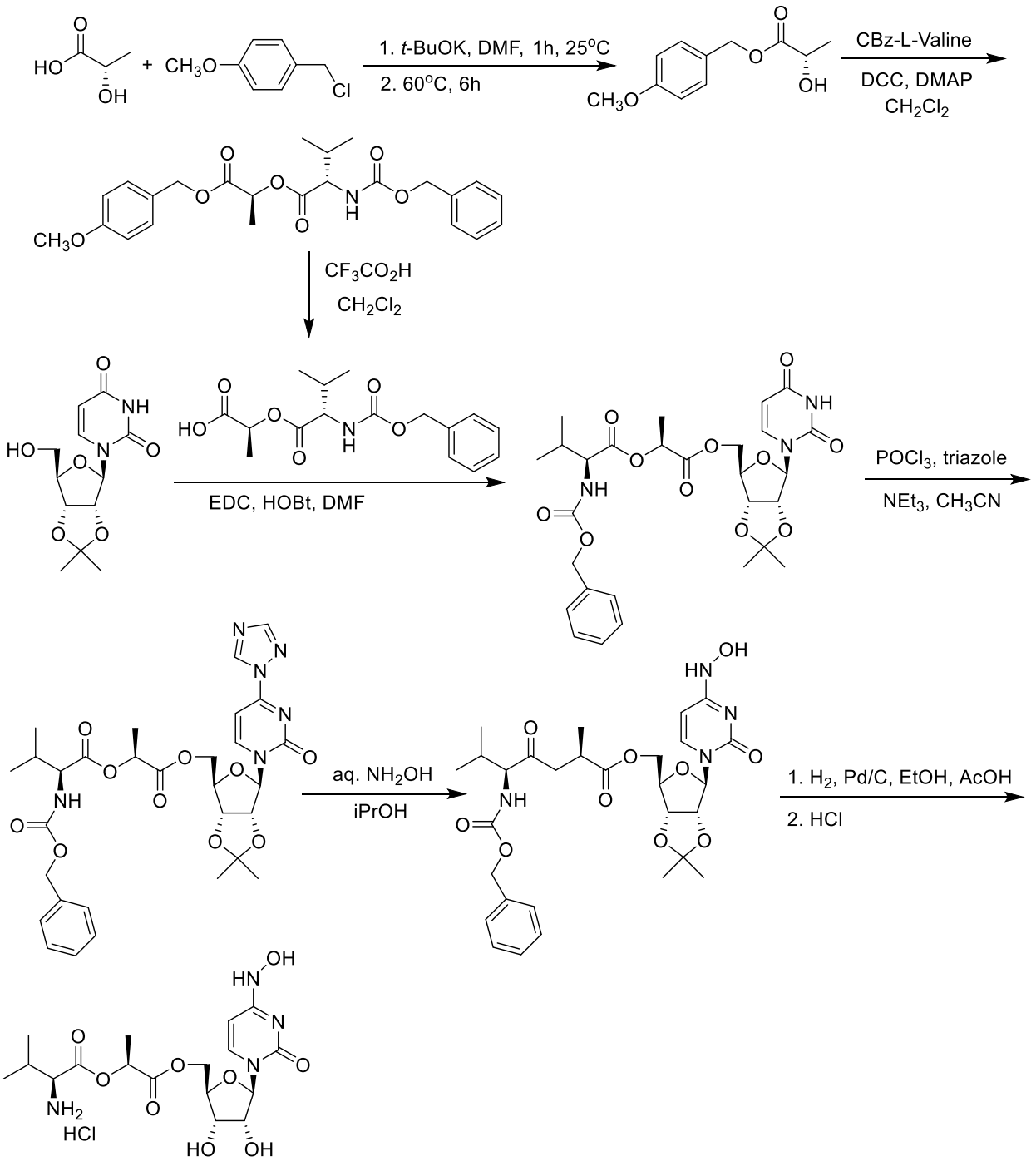
orgánica se separó, se lavó una vez con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna de SiO_2 para proporcionar **11**. La conversión de **11** a **13** sigue las mismas condiciones descritas en el Ejemplo 11 para la conversión de **3** a **5**.

Ejemplo 14:



Se disolvieron cloruro de tionilo (1,05 eq) y piridina (1,1 eq) en acetato de etilo. La solución se enfrió a 0 °C y luego se añadió gota a gota. Después de 30 min, se añadió gota a gota una solución de R-OH (1,1 eq) y piridina (1,1 eq). Después de otros 30 min, la mezcla de reacción se inactivó con agua. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna de SiO_2 para proporcionar **14**. La conversión de **14** a **16** sigue las mismas condiciones descritas en el Ejemplo 11 para la conversión de **3** a **5**.

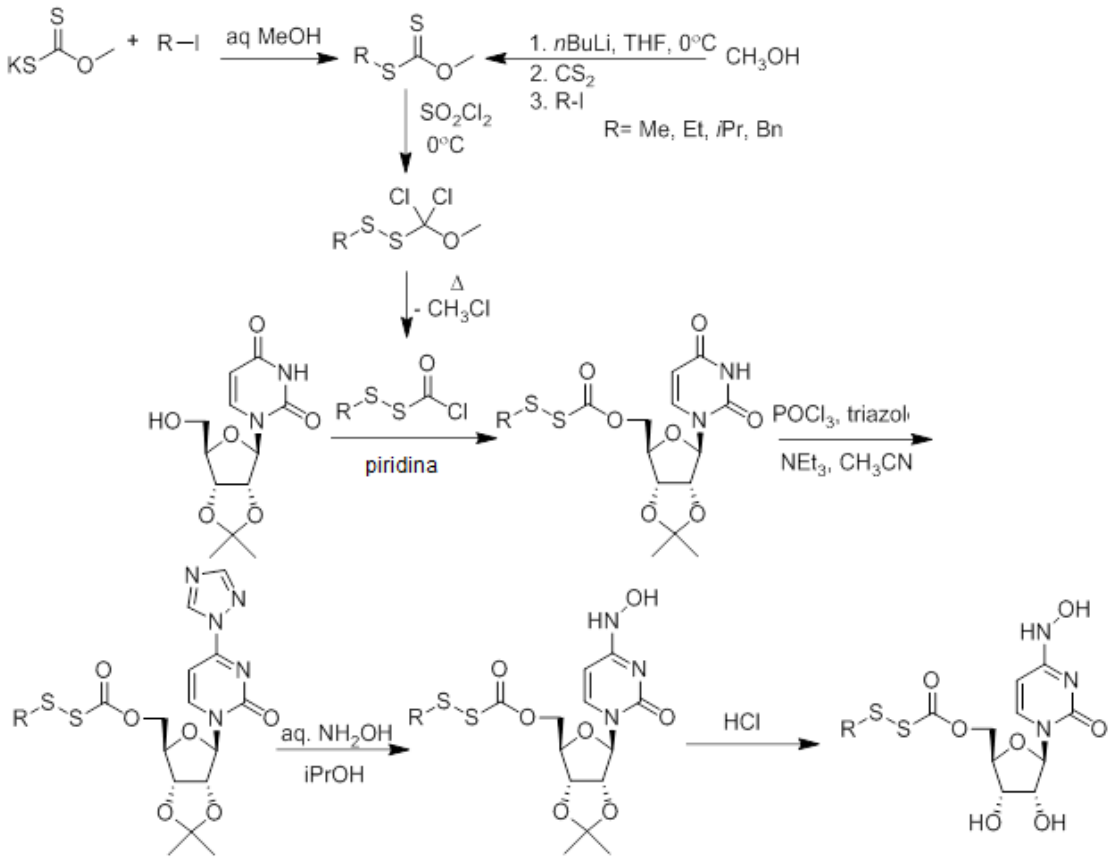
Ejemplo 15:



El resto de profármaco de valacetato se prepara mediante un proceso de tres etapas que comienza con la protección del ácido láctico como un éster de para-metoxibencilo, que se acopla a la valina protegida con CBz disponible comercialmente utilizando condiciones de reacción de carbodiimida. El intermediario de valacetato totalmente protegido resultante se trata con TFA en la desprotección del éster de pMB para proporcionar

intermediario de ácido carboxílico ácido (S)-(+)-2-(N-CBz-L-valiloxi)propiónico. En condiciones estándar de carbodiimida con EDC (1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida), ácido (S)-(+)-2-(N-CBz-L-valiloxi)propiónico se acopla a 2','3 '-O-isopropilideneuridina. El intermediario de 5'-O-valacetato-uridina protegido resultante se convierte luego en 5'-O-valacetato-N^4-hidroxicitidina mediante un proceso de cuatro etapas, como el que se usa en la síntesis de EIDD-2801, comenzando con la formación de un intermediario de 4'-triazol-nucleósido seguido de desplazamiento con hidroxiamina. La hidrogenólisis del grupo CBz seguida de la desprotección con HCl del isopropilideno da 5'-O-valacetato-N^4-hidroxicitidina como una sal de HCl.

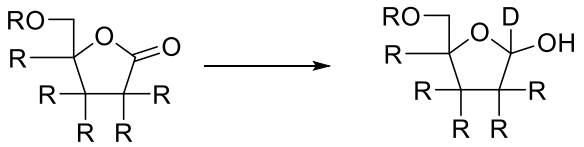
Ejemplo 16:



El resto de profármaco de tiocarbonato de sulffenilo se prepara como un cloruro de tiocarbonilo de

alquilsulfenilo activado en un proceso de tres etapas a partir de metilxantato de potasio comercialmente disponible. Después del tratamiento con un yoduro de alquilo en metanol acuoso, el metilxantato de potasio se convierte en su respectivo S-alquil-O-metil-ditiocarbonato. Alternativamente, el intermediario de *S*-alquil-*O*-metil-ditiocarbonato también se prepara mediante la generación de metóxido de litio en tetrahidrofurano seguido de la adición secuencial de disulfuro de carbono y yoduro de alquilo. En reacción con cloruro de sulfurilo a 0 °C, el intermediario S-alquil-O-metil-ditiocarbonato se somete a una doble cloración seguida de reordenamiento para proporcionar un intermediario de metoxidicloroalquildisulfanilo que en condiciones térmicas (25-100 °C) elimina el metilcloruro para proporcionar ell correspondiente cloruro de alquilsulfenil tiocarbonilo. La 2','3'-O-isopropilideneuridina comercialmente disponible se acila en condiciones estándar en piridina con cloruro de alquilsulfenil tiocarbonilo. El intermediario 5'-O-alquilsulfenil tiocarbonil-2','3'-O-isopropilideneuridina resultante se elabora adicionalmente a 5'-O- alquilsulfenil tiocarbonil-N4-hudroxicitidina en un proceso de tres etapas que comienza con la activación como el intermediario 4-triazol seguido por tratamiento con hidroxilamina y desprotección como en la síntesis de EIDD-2801.

Ejemplo 17: Síntesis general para deuteración



389 **390**

La lactona **389** (0,0325 mol) se añadió a un matraz seco en atmósfera de argón y luego se disolvió en THF seco (250 ml). A continuación, la solución se enfrió a -78 °C y se añadió gota a gota una solución de DIBAL-D en tolueno

(0,065 mol). La reacción se dejó agitar a -78 °C durante 3-4 horas. A continuación, la reacción luego se inactivó con la adición lenta de agua (3 ml). Luego se dejó agitar la reacción mientras se calienta a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se diluyó con dos volúmenes de éter dietílico y luego se vertió en un volumen igual de solución saturada de tartrato de sodio y potasio. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó sobre sílice eluyendo con hexanos/acetato de etilo. El lactol **390** resultante luego se convirtió en un acetato o benzoilato y se sometió a condiciones de acoplamiento de citosina y luego se elaboró más a N-hidroxicitidina.

Ejemplo 18: Actividad de N4-hidroxicitidina Coronaviridae

Ensayo CPE - Se prepararon monocapas de cultivo celular confluentes o casi confluentes en microplacas desechables de 96 pocillos. Las células se mantuvieron en medio esencial mínimo o medio Eagle modificado por Dulbecco suplementado con suero bovino fetal (FBS) según lo requerido para cada línea celular. Para los ensayos antivirales, se utilizó el mismo medio pero con FBS reducido a 2% o menos y suplementado con 50 mg/ml de gentamicina. El compuesto de ensayo se preparó a cuatro concentraciones $\log_{10}$ en serie, normalmente 0,1, 1,0, 10 y 100 mM. Se utilizaron cinco micropocillos por dilución: tres para cultivos infectados y dos para cultivos de toxicidad no infectados. Los controles para el experimento consisten en seis micropocillos que estaban infectados (controles de coronavirus) y seis que no estaban tratados (controles de células). Los pocillos de control de coronavirus y control de células estaban en cada microplaca. Paralelamente, se probó un fármaco activo conocido como fármaco de control positivo usando el mismo

método que se aplicó para los compuestos de prueba El control positivo se analizó con cada corrida de prueba.

El ensayo se preparó retirando primero el medio de cultivo de las placas de células de 96 pocillos. Luego, el compuesto de prueba se aplicó en un volumen de 0,1 ml a los pocillos a una concentración de 2X. El coronavirus, normalmente a <100 dosis infecciosas de cultivo celular 50 % ($CCID_{50}$) en un volumen de 0,1 ml, se colocó en los pocillos designados para la infección por virus. Se colocó medio desprovisto de virus en pocillos de control de toxicidad y pocillos de control de células. Las placas se incubaron a 37 °C con CO_2 5% hasta que se observó un CPE marcado (>80 % de CPE para la mayoría de las cepas de virus) en los pocillos de control de virus. A continuación, las placas se tiñeron con rojo neutro 0,011 % durante aproximadamente dos horas a 37 °C en una incubadora con CO_2 5%. El medio rojo neutro se eliminó por aspiración completa y las células se enjuagaron 1X con solución buffer de fosfato (PBS) para eliminar el colorante residual. El PBS se eliminó por completo y el rojo neutro incorporado se eluyó con buffer de citrato de Sorensen 50 %/etanol 50 % durante al menos 30 minutos. El colorante rojo neutro penetra en las células vivas, por lo tanto, cuanto más intenso es el color rojo, mayor es el número de células viables presentes en los pocillos. El contenido de colorante en cada pocillo se cuantificó usando un espectrofotómetro de 96 pocillos a una longitud de onda de 540 nm. El contenido de colorante en cada conjunto de pocillos se convirtió en un porcentaje de colorante presente en los pocillos de control no tratados usando una hoja de cálculo basada en computadora Microsoft Excel™ y se normalizó en función del control de virus no tratado. Las concentraciones efectivas 50 % (EC_{50}, inhibidor de virus) y las concentraciones citotóxicas 50% (CC_{50},

inhibidor de células) se calcularon luego mediante análisis de regresión lineal. El cociente de CC_{50} dividido por EC_{50} proporcionó el valor del índice de selectividad (SI).

Ensayo VYR - Este ensayo implicó una metodología similar a la descrita anteriormente con las siguientes diferencias. Se analizaron ocho concentraciones semilog$_{10}$ de inhibidor para determinar la actividad antiviral y la citotoxicidad por microplaca de 96 pocillos. Después de que se produjera suficiente replicación del virus, se tomó una muestra del sobrenadante de cada pocillo infectado (se mezclaron tres pocillos repetidos) para la determinación del título del virus. La prueba VYR fue una determinación directa de cuánto inhibía el compuesto de prueba la replicación del virus. El virus que se replicó en presencia del compuesto de prueba se tituló y se comparó con el virus de los controles infectados no tratados. La titulación de las muestras virales mezcladas (recolectadas como se describe anteriormente) se realizó por dilución de punto final. Esto se logró mediante la realización de diluciones seriadas log$_{10}$ de virus y siembra de cada dilución en 3 o 4 pocillos repetidos con monocapas de células frescas. A continuación, las placas se incubaron y las células se puntuaron en cuanto a la presencia o ausencia de virus después de que se observara un CPE distinto. El graficado del log$_{10}$ de la concentración del inhibidor versus log$_{10}$ del virus producido en cada concentración permitió el cálculo del 90 % (un log$_{10}$) de la concentración efectiva (EC_{90}) mediante regresión lineal. Los resultados se muestran en la **Tabla 1**.

Tabla 1:

Virus	Línea celular	EC_{50} (µM)	EC_{90} (µM)	CC_{50} (µM)
MERS	Vero E6	<0,80	<0,80	20
SARS	Vero76	<0,4		252

SARS	Vero76	<0,4		144
SARS	Vero76		0,56	76
SARS	Vero76	2,2		76
SARS	Vero E6	<0,80	<0,80	20
HCoV	HEL	1,28		100
HCoV	HEL	5,6		36
HCoV	HEL		<0,128	192
HCoV	HEL	0,228		192
HCoV	Vero76	<0,4		400
HCoV	Vero E6	<0,4		400
HCoV	HEL	1,28		100
HCoV	HEL	4		60
HCoV	HEL		0,4	232
HCoV	HEL	0,212		232
HCov	Vero76	12,8		400
HCoV	Vero76		0,32	44
HCov	Vero76	0,44		44

Ejemplo 19: Métodos para estudios farmacocinéticos en macacos Cynomolgus

A ocho macacos cynomolgus (4 machos/4 hembras) se les administró por cebadura oral una dosis única de EIDD-1931 o un profármaco conjugado como se muestra en la **Tabla 2**. Se permitieron períodos de lavado de una semana entre dosis. Se recogieron muestras de sangre después de cada evento de dosificación en predosis y 0,25, 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 18 y 24 horas pos-dosis.

Tabla 2: Diseño del estudio para la evaluación farmacocinética de EIDD-1931 y 4 conjugados de profármacos

Grp #	**Compuesto**	**# Animales (M/F)**	**Nivel de dosis mmol/kg**	**Nivel de dosis (mg/Kg)**	**Estado de alimentación**

1	EIDD-1931	4/4	0,4	100	En ayunas
2	EIDD-1931	4/4	0,4	100	Alimenta-do
3	EIDD-2800	4/4	0,4	180	Alimenta-do
4	EIDD-2801	4/4	0,4	130	Alimenta-do
5	EIDD-2776	4/4	0,4	175	Alimenta-do
6	EIDD-2898	4/4	0,4	160	Alimenta-do

Se extrajeron alícuotas de plasma con acetonitrilo que incluyó $^{13}C_5$ EIDD-1931 como estándar interno. Luego, las muestras se agitaron con vórtex y se centrifugaron en una centrífuga Sorvall RT1 (Thermo Fisher, Waltham, MA) a 3500 RPM durante 10 minutos. El sobrenadante se transfirió a un tubo de microcentrífuga y se centrifugó nuevamente en una picocentrífuga Biofuge (Heraeus, Hanau, Alemania) durante 10 minutos a 13,000 rpm. A continuación, el sobrenadante restante se transfirió a un vial de HPLC para su análisis.

Condiciones de LC-MS/MS parar EIDD-2898. La separación por HPLC se realizó en un sistema Agilent 1200 (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, EE. UU.). Se usó una columna de sílice Atlantis HILIC, 50 x 4,6 mm, tamaño de partícula de 5 µm (Waters Corporation, Milford, MA, EE. UU.) para la separación de EIDD-1931, EIDD-2898 y $^{13}C_5$ EIDD-1931 (usado como estándar interno) con modo isocrático (70:30) con acetonitrilo en buffer de acetato de amonio 100 mM, pH 5,0 a un caudal de flujo de 1,0 ml/min durante 2 minutos. El análisis de espectrometría de masas se realizó en un espectrómetro de masas QTrap 5500 (AB Sciex, Framingham, MA) usando ionización por electroaspersión en modo positivo (ESI) en modo de monitoreo de reacciones múltiples (MRM). Una curva estándar de ocho puntos preparada en plasma en blanco cubrió un rango de concentraciones de 10 a 10 000 ng/ml. Se analizaron muestras de control de calidad

preparadas por separado de 30, 500 y 5000 ng/ml en plasma en blanco al comienzo de cada conjunto de muestras para asegurar una exactitud y precisión dentro de 20 %. La calibración en cada matriz mostró linealidad con un valor de R^2 >0,99. El análisis de datos se realizó utilizando el software Analyst (AB Sciex, Framingham).

Condiciones de LC-MS/MS para EIDD-2800 y EIDD-2801. La separación por HPLC se realizó en un sistema Agilent 1200 (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, EE. UU.). Se utilizó una columna de modo mixto Acclaim HILIC-1, 150 x 4,6 mm, tamaño de partícula de 5 µm (Thermo Fisher, Waltham, MA) para la separación de EIDD-1931, EIDD-2800, EIDD-2801 y 13C5 EIDD-1931 (utilizado como estándar interno) con modo isocrático (90:10) con acetonitrilo en buffer de acetato de amonio 100 mM, pH 5,0 a un caudal de flujo de 1,0 ml/min durante 5 minutos. El análisis de espectrometría de masas se realizó en un espectrómetro de masas QTrap 5500 (AB Sciex, Framingham, MA) usando ionización por electroaspersión en modo negativo (ESI) en modo de monitoreo de reacciones múltiples (MRM). Una curva estándar de ocho puntos preparada en plasma en blanco cubrió un rango de concentraciones de 10 a 10 000 ng/ml. Se analizaron muestras de control de calidad preparadas por separado de 30, 500 y 5000 ng/ml en plasma en blanco al comienzo de cada conjunto de muestras para asegurar una exactitud y precisión dentro de 20 %. El análisis de datos se realizó utilizando el software Analyst (AB Sciex, Framingham).

Ejemplo 20: Parámetros farmacocinéticos de macacos Cynomolgus

Como se puede observar en las Figuras 7 a 11, estos datos muestran que después de la administración por sonda oral a macacos cynomolgus, el ribonucleósido original es secuestrado inesperadamente, en gran medida sin cambios, en

los enterocitos del intestino. Esto da como resultado la baja biodisponibilidad aparente del compuesto en macacos cynomolgus. Sin embargo, cuando se administra por medio de inyección i.v., el compuesto se distribuye ampliamente. Como resultado de estos estudios, parece que EIDD-1931 tiene una biodisponibilidad baja en monos cynomolgus como resultado del tránsito/liberación ineficaz desde los revestimientos intestinales y estomacales a la sangre circulante.

La baja biodisponibilidad de EIDD-1931 en los macacos cynomolgus se puede abordar con éxito mediante la utilización de restos de profármaco escindibles química y/o enzimáticamente que facilitan el movimiento de EIDD-1931 a través de la pared intestinal hacia la sangre circulante. Tres profármacos, EIDD-2800, EIDD-2801 y EIDD-2898, mejoraron significativamente la biodisponibilidad de EIDD-1931 entre 4 y 8 veces en macacos cynomolgus, como se puede ver en las Figuras 7 a 11.

Los resultados adicionales se muestran en las **Tablas 3** y **4**.

Tabla 3: Parámetros farmacocinéticos de macacos Cynomolgus macho

Compuesto Dosificado	t_{max} (h)	C_{max} (nmol/ml)	$AUC_{0->24h}$ (h·nmol/ml)	CL (L/h*kg)	$t_{1/2}$ (h)	F* (%)
EIDD-1931	0,75 ± 0,28	3,31 ± 1,82	5,75 ± 1,99	70,1 ± 18,7	1,2 ± 1,2	~ 3
EIDD-2800	0,37 ± 0,14	16,3 ± 13,2	38,9 ± 7,58	9,1 ± 1,3	5,5 ± 4,2	~ 27
EIDD-2801	2 ± 0,81	8,08 ± 1,32	31,7 ± 7,82	13 ± 3,7	1,8 ± 0,91	~ 22
EIDD-2898	2,3 ± 0,96	9,1 ± 2,7	26,1 ± 5,2	16,4 ± 3,1	0,53 ± 0,16	~ 18
EIDD-2776	5 ± 1,2	0,58 ± 0,21	2,6 ± 0,65	142 ± 37,3	0,97 ± 0,21	~ 2

Tabla 4: Parámetros farmacocinéticos de macacos Cynomolgus hembra

Compuesto Dosificado	t_{max} (h)	C_{max} (nmol/ml)	$AUC_{0->24h}$ (h·nmol/ml)	CL (L/h*kg)	$t_{1/2}$ (h)	F (%)
EIDD-1931	0,87 ± 0,75	3,31 ± 1,99	7,21 ± 4,21	65,7 ± 31,6	0,78 ± 0,2	~ 3
EIDD-2800	0,31 ± 0,12	8,10 ± 5,06	27,4 ± 11,5	15,9 ± 7,7	4,4 ± 1,2	~ 16
EIDD-2801	1,25 ± 0,5	12,3 ± 2,33	43,8 ± 17,0	10,3 ± 5,6	1,9 ± 1,3	~ 26
EIDD-2898	1,3 ± 0,5	15,9 ± 8,1	26,9 ± 4,8	15,9 ± 3,2	0,55 ± 0,25	~ 15
EIDD-2776	3 ± 2,4	0,69 ± 0,26	3,3 ± 2,7	158 ± 85,5	1,2 ± 0,41	~ 2

Ejemplo 21: Métodos para estudios farmacocinéticos en hurones

El EIDD-2801 y el control del vehículo se administraron a través de una sonda oral única (P.O.). El EIDD-2801 y el control del vehículo se administraron por sonda oral (PO) dos veces al día (BID). La primera dosis fue a las (-3 h) en relación con la exposición al virus; la segunda dosis a las 0 hrs, y luego cada 12 hrs durante 3,5 días; total 8 dosis. El vehículo utilizado consistió en metilcelulosa 1% en agua (p/v). Se utilizaron hurones exogámicos hembras de 6 a 8 meses de edad (*Mustela putorius furo*), adquiridos de Triple F Farms, con un peso de 0,8 a 1,0 kg, para los estudios de farmacocinética y eficacia:

- *Farmacocinética*: 8 hurones totales (2 grupos, 4 hurones/grupo)

- *Prueba de eficacia* Dosificación profiláctica contra A/Netherlands/602/2009 (H1N1) NL/09; $5x10^4$ $TCID_{50}$/animal por vía intranasal – 12 hurones en total (3 grupos, 4 hurones/grupo)

Estudio farmacocinético: EIDD-2801 se administró como una suspensión por sonda oral en un volumen total de 3,5 ml, seguido de lavado del catéter con solución MIRACLEVET. Se recogieron muestras de sangre de la vena cava anterior. A las 72 hrs pre-dosis, se recolectaron 0,5 ml de sangre de cada animal. Después de la dosificación, se recogieron muestras de sangre (0,3 ml) a las 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 y 24 horas en tubos de heparina de litio enfriados con hielo para plasma. El plasma se preparó dentro de 1 hora después de la recolección de sangre y se almacenó durante un máximo de 12 horas en hielo antes de transferirlo a un congelador de -80 °C. Las muestras se analizaron por LC/MS/MS.

Ejemplo 22: Parámetros farmacocinéticos de hurones

Los parámetros farmacocinéticos para EIDD-1931 en hurones después de dosis únicas de EIDD-2801 se muestran en la **Tabla 5**.

Tabla 5: Parámetros farmacocinéticos de hurones

Dosis mg/kg	C_{max} (nmol/ml)	AUC_{inf} (h.nmol/ml)	$t_{1/2}$ (h)
4	3,5 ± 1,5	13,2 ± 4,8	8,2 ± 1,7
20	15,4 ± 1,9	73 ± 32	4,7 ± 1,3
128	100 ± 22	322 ± 43	5,1 ± 0,8
512	209 ±106	791±391	4,2 ± 0,6

Ejemplo 23: Métodos para estudios farmacocinéticos en ratones

ICR (CD-1), ratones de 7-8 semanas de edad se aclimataron durante ~ 1 semana después de la recepción. Los ratones se pesaron hasta ± 1 gramo el día o la mañana antes de la administración para calcular los volúmenes de dosificación. EIDD-2801 se disolvió completamente en 5 ml de Solución A (PEG 400/Tween 80 (90%/10%)) con calentamiento y agitación en vórtex y luego se diluyó con 5 ml de solución B (30% Solutol/10% DMA). Los ratones se administraron p.o. Había 3 ratones/grupo, para tomar muestras en 8 puntos de tiempo diferentes: 0,25, 0,50, 1, 2, 3, 4, 8 y 24 horas. La sangre se recolectó en los 7 puntos de tiempo. La sangre se obtuvo mediante sangrado retroorbitario bajo anestesia con isoflurano. Cada ratón se muestreó una vez (300 µL) y la sangre se transfirió inmediatamente a microcontenedores de heparina Li en agua helada. Los tubos de Li-Heparina con sangre se invirtieron suavemente 2 o 3 veces para mezclarlos bien; luego se colocaron en una gradilla en agua con hielo hasta poder centrifugar ($\leq$ 1 hora). Los tubos se centrifugaron a ~ 2000 x g durante 10 min en una centrífuga refrigerada para separar el plasma de los RBC. Inmediatamente se transfirió el plasma a tubos Eppendorf, que luego se colocaron en agua con hielo. Todas las muestras se congelaron en hielo seco en ~ aproximadamente 1 h. Las muestras se almacenaron a -80 °C antes del análisis por LC/MS/MS.

Los parámetros farmacocinéticos plasmáticos para EIDD-1931 y EIDD-2898 en ratones después de dosis únicas después de EIDD-2898 se muestran en la **Tabla 6**.

Tabla 6: Parámetros farmacocinéticos de los ratones

Dosis EIDD-2989	**Analito**	**t_{max}**	**C_{max}**	**AUC_{inf}**	**$t_{1/2}$**
mg/kg		**(h)**	**(nmol/ml)**	**(h.nmol/ml)**	**(h)**

15	1931	0,25	11	10,2	2,9
	2898	0,08	23,1	8,23	0,34
225	1931	0,5	69,3	83,4	4,2
	2989	0,5	7,61	9,57	3,1
750	1931	0,5	71,3	228,9	5,2
	2989	0,25	7,3	21,9	6,7

Los parámetros farmacocinéticos de plasma para EIDD-1931 en ratones después de una dosis única de EIDD-2800 (180 mg/kg) se muestran en la **Tabla 7**. No se observó EIDD-2800 (original) en ningún momento.

Tabla 7: Parámetros farmacocinéticos de los ratones

Analito	t_{max}	C_{max}	AUC_{inf}	$t_{1/2}$
	(h)	(nmol/ml)	(h-nmol/ml)	(h)
EIDD-1931	0,5	11,4	42,5	1,86

Ejemplo 24: Métodos para estudios farmacocinéticos en ratas

Ratas macho Sprague Dawley (SD), entre 225-249 g de peso, se aclimataron durante al menos dos días antes del experimento. El día anterior al experimento, se pesaron las ratas para determinar el volumen de dosificación promedio de EIDD-2801. Para la dosificación por sonda oral, se disolvió EIDD-2801 en PEG 400 10 %, Cremophor RH40 2,5% en agua a 64 mg/ml y se administró a razón de 5 ml/kg. Tres ratas fueron sacrificadas en cada momento por asfixia con dióxido de carbono. Se recogieron tejidos y plasmas 1, 2, 4, 6, 8 y 24 horas después de la dosis. Una rata recibió la dosis del vehículo y se sacrificó por asfixia 6 horas después de la dosis. Se recogió plasma de cada animal mediante el corte de la aorta para recoger aproximadamente 0,3 ml de sangre entera en un tubo de heparina de litio. La sangre se centrifugó a 2000 x g durante 10 min a 5 °C. A continuación, el plasma se transfirió a un tubo de

microcentrífuga de 1,5 ml y se almacenó a -80 °C hasta su análisis. Se recogieron el cerebro, el bazo, el pulmón, el riñón, el hígado y el corazón de cada rata. Los tejidos se congelaron instantáneamente en nitrógeno líquido y se almacenaron a -80 °C. Se pesaron trozos de 30-70 mg de tejido animal congelado en tubos reforzados de 2 ml y se registraron los pesos. Las muestras se homogenizaron en acetonitrilo 70 % en agua que incluía EIDD-1931 marcado con $^{13}C_5$ y EIDD-1931-TP marcado con $^{13}C_5$ como estándares internos a 4 °C usando un Omni bead-ruptor (Omni International, Inc., Kennesaw, GEORGIA). Los homogenizados se transfirieron a tubos de microcentrífuga de 2 ml y se centrifugaron durante 5 minutos a 15 000 rpm en una centrífuga Eppendorf 5415D (Eppendorf, Hamburgo, Alemania) para eliminar los sólidos grandes. Luego, el sobrenadante se transfirió a un nuevo tubo de microcentrífuga de 2 ml y se centrifugó nuevamente en una centrífuga Eppendorf 5415D durante 10 minutos a 15 000 rpm para eliminar los sólidos restantes. El sobrenadante restante se transfirió a un vial de espectrómetro de masas de cromatografía líquida (LCMS) y se analizó mediante LCMS-MS.

Se extrajeron alícuotas de plasma de rata con acetonitrilo que incluía EIDD-1931 marcado con $^{13}C_5$ como estándar interno. Las muestras se clarificaron por centrifugación en una centrífuga Eppendorf 5415D durante 10 minutos a 15,000 rpm. Los sobrenadantes clarificados se transfirieron a viales de HPLC para su análisis usando el método calificado BAM-106.

Las muestras se mantuvieron a 4 °C en un automuestreador Leap Pal (CTC Analytics AG, Zwingen, Suiza). La separación por HPLC se realizó en un sistema Agilent 1200 (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, EE. UU.) equipado con un horno de columna, lámpara UV y bomba binaria. Para las muestras de tejido, se utilizó una

columna SeQuant ZIC-pHILIC (100 x 4,6 mm, 5 µm) (Merck Millipore, Burlington, MA, EE. UU.) para la separación de EIDD-1931, EIDD-2781, EIDD-2061, ATP, EIDD-1931 marcado con $^{13}C_5$, y EIDD-1931-TP marcado con $^{13}C_5$. La Fase móvil A consistía en buffer de bicarbonato de amonio 25 mM en agua de grado HPLC pH 9,8 y la Fase móvil B consistía en acetonitrilo puro. Se realizó un método de HPLC isocrático de 8,5 minutos a 35 % de fase móvil A para separar los analitos. El análisis de espectrometría de masas se realizó en un espectrómetro de masas QTRAP 5500 (AB Sciex, Framingham, MA, EE. UU.) usando ionización por electroaspersión (ESI) en modo negativo en modo de monitoreo de reacciones múltiples (MRM). Se usó una columna Acclaim Polar Advantage II (3,0 x 50 mm, tamaño de partícula de 3 µm) (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA) para el análisis de EIDD-2801. La fase móvil A consistía en buffer de formiato de amonio 100 mM en agua de grado HPLC y la fase móvil B consistía en acetonitrilo puro. Se empleó un método de gradiente de 5-100% de fase móvil B durante 3 minutos. El análisis de espectrometría de masas se realizó en un espectrómetro de masas QTRAP 5500 (AB Sciex, Framingham, MA, EE. UU.) usando ionización por electroaspersión (ESI) en modo positivo en modo de monitoreo de reacciones múltiples (MRM). Para las muestras de plasma, se utilizó una columna SeQuant ZIC-pHILIC (100 x 4,6 mm, 5 µm) (Merck Millipore, Burlington, MA, EE. UU.) para la separación de EIDD-1931, EIDD-2801 y EIDD-1931 marcado con $^{13}C_5$. La Fase móvil A consistió en buffer de bicarbonato de amonio 25 mM en agua de grado HPLC pH 9,8 y la Fase móvil B consistió en acetonitrilo puro. Se realizó un método de HPLC isocrático de 4,5 minutos al 35 % de fase móvil A para separar los analitos. El análisis de espectrometría de masas se realizó en un espectrómetro de masas QTRAP 5500 (AB Sciex, Framingham, MA, EE. UU.) usando

ionización por electroaspersión (ESI) en modo negativo en modo de monitoreo de reacciones múltiples (MRM). El análisis de datos se realizó con el software Analyst (AB Sciex, Framingham, MA, EE. UU.).

Ejemplo 25: Métodos para estudios farmacocinéticos en perros

Perros no tratados experimentalmente (de Marshall Biosciences) entre las edades de 6,5 a 6,8 meses, que pesan entre 7,1 y 7,95 kg se aclimataron a su ambiente durante al menos tres días antes del primer evento de dosificación. Los eventos de dosificación subsiguientes se ejecutaron después de un período de lavado de 7 días. Los perros se pesaron al menos una vez antes de cada dosis para determinar el volumen de dosificación. EIDD-1931 se disolvió en solución salina estéril a 8 mg/ml para dosificación I.V. Para la dosificación oral, EIDD-2801 se resuspendió en metilcelulosa 1 % (v/v) en agua a 6, 20 y 60 mg/ml. Para dosificación I.V., a los perros se les administró una dosis de 1 ml/kg de volumen, y para la dosificación P.O. a los perros se les administró un volumen de dosis de 5 ml/kg. Las muestras de sangre recogidas de perros tratados por sonda oral se recogieron pre-dosis, 0,25, 0,50, 1, 2, 3, 4, 8, 12, 18 y 24 horas después de la dosis. Se recogieron muestras de sangre de perros que recibieron dosis intravenosas pre-dosis, 0,083, 0,25, 0,50, 1, 2, 4, 6, 8, 12 y 24 horas después de la dosis. Se recogieron muestras de sangre de la vena yugular y/o cefálica en tubos microtainer de heparina de litio, se centrifugaron a 2000 xg durante 10 min a 5 °C y los plasmas se transfirieron a tubos nuevos y se almacenaron a -80 °C antes de procesarlos para la cuantificación. por LC-MS/MS. Se extrajeron alícuotas de 50 µl de plasma de perro con 950 µl de acetonitrilo que incluía EIDD-1931 marcado con $^{13}C_5$ como estándar interno. Las muestras se clarificaron por

centrifugación a 20,000 x g a 4 °C durante 5 min. Los sobrenadantes clarificados se transfirieron a viales de HPLC para su análisis. Las muestras se mantuvieron a 4 °C en un automuestreador Leap Pal (CTC Analytics AG, Zwingen, Suiza). La separación por HPLC se realizó en un sistema Agilent 1200 (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, EE. UU.) equipado con un horno de columna, una lámpara UV y una bomba binaria. Se utilizó una columna SeQuant ZIC-pHILIC (100 x 4,6 mm, 5 µm) (Merck Millipore, Burlington, MA, EE. UU.) para la separación de EIDD-1931, EIDD-2801 y EIDD-1931 marcado con $^{13}C_5$. La Fase móvil A consistía en buffer de bicarbonato de amonio 25 mM en agua de grado HPLC pH 9,8 y la Fase móvil B consistía en acetonitrilo puro. Se realizó un método de HPLC isocrático de 4 minutos a 35 % de fase móvil A para separar los analitos. El análisis de espectrometría de masas se realizó en un espectrómetro de masas QTRAP 5500 (AB Sciex, Framingham, MA, EE. UU.) usando ionización por electroaspersión en modo negativo (ESI) en modo de monitoreo de reacciones múltiples (MRM). El análisis de datos se realizó con el software Analyst (AB Sciex, Framingham, MA, EE. UU.). Los parámetros PK se calculan usando la herramienta de análisis no compartimental Phoenix WinNonLin 6,4 (Build 6,4,0,768) (Certara, Princeton, NJ, EE. UU.). La biodisponibilidad de EIDD-2801 se calcula mediante la comparación de la exposición (AUC-inf) de EIDD-1931 después de la dosificación oral de EIDD-2801 con la exposición de EIDD-1931 después de la dosificación intravenosa con EIDD-1931 usando la fórmula a continuación.

$$Biodisponibilidad\ oral = \frac{Dosis_{I.V.}}{Dosis_{P.O.}} \times \frac{AUC_{P.O.}}{AUC_{I.V.}}$$

Los parámetros farmacocinéticos plasmáticos para EIDD-1931 en perros después de una dosis única de EIDD-2800 (140

mg/kg) se muestra en la **Tabla 8**. No se observó EIDD-2800 (original) en ningún punto de tiempo.

Tabla 8: Parámetros farmacocinéticos de perros

Analito	t_{max}	C_{max}	AUC_{inf}	$T_{1/2}$
	(h)	(nmol/ml)	(h.nmol/ml)	(h)
EIDD-1931	1,4 ± 0,5	112,8 ± 21,1	497,7 ± 40,4	4,8 ± 1

Ejemplo 26: Parámetros farmacocinéticos de los ratones

El artículo de prueba se incubó por triplicado a 1,00 µM en plasma humano combinado de género mixto (BioIVT, K_2EDTA), en plasma de ratón CD-1 macho combinado (BioIVT, K2EDTA), en plasma de rata Sprague-Dawley macho combinado (BioIVT, heparina de litio). Las incubaciones se realizaron en tubos de cultivo de vidrio de 13 x 100 mm. Las muestras se colocaron en un agitador con baño de agua ajustado a 37 °C y se agitaron a 150 rpm. Se corrieron en paralelo procaína, Benfluorex o Enalaprilo (1 µM, cada uno) como controles positivos para la actividad plasmática humana, de ratón o rata, respectivamente.

Se tomaron alícuotas de 100 µL en los siguientes puntos de tiempo: 0, 5, 15, 30, 60 y 120 minutos. Estas alícuotas se mezclaron con 400 µL de acetonitrilo 100% en tubos de microcentrífuga cónicos de polipropileno de 1,7 ml. Las muestras se agitaron en vórtex durante aproximadamente 10 segundos y luego se clarificaron por centrifugación (2 minutos a 15,000 g). Los sobrenadantes se analizaron por LC-MS/MS.

La separación por HPLC se realizó en un sistema Agilent 1200 (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, EE. UU.) equipado con horno de columna, lámpara UV y bomba binaria. Se usó una columna Thermo Hypercarb PGC (150 x 4,6 mm, 5 pm) (ThermoFisher, Waltham, MA, EE. UU.) para la

separación. La fase móvil A consistió en buffer de bicarbonato de amonio 100 mM en agua de grado HPLC (pH 10) y la fase móvil B consistió en acetonitrilo puro. Se corrió un gradiente de 0-85% de B durante 3 minutos seguido de 0% de B durante 4 minutos para la separación. El análisis de espectrometría de masas se realizó en un espectrómetro de masas Triple Quad 5500 (AB Sciex, Farmingham, MA, EE. UU.) usando ionización por electroaspersión en modo negativo (ESI) en el modo de monitoreo de reacciones múltiples (MRM). El análisis de datos se realizó con el software Analyst (AB Sciex, Farmingham, MA, EE. UU.).

Las concentraciones de analito se calcularon sobre la base de la curva estándar. Las vidas medias ($t_{1/2}$) se calcularon mediante el graficado del logaritmo natural de la concentración de analito versus tiempo y la obtención de la pendiente de la línea. Asumiendo una cinética de primer orden, la constante de tasa de eliminación, k, es el negativo (-) de la pendiente del gráfico (ln [µM] vs. tiempo). Vida media (t1/2) (min) =- 0,693/ (pendiente).

Ejemplo 27: Estabilidad en plasma y microsomas hepáticos para EIDD-2800, 2801, y 2898

El artículo de prueba se incubó por triplicado a 1,00 µM en buffer de fosfato 100 mM (pH 7,4), cofactores de fase I (NADPH Regenerating System) y 0,5 mg (proteína total) de microsomas de hígado humano de género combinado (BiolVT), microsomas hepáticos de ratón CD-1 macho combinado (XenoTech) o microsomas hepáticos de rata Sprague-Dawley macho combinados (BiolVT). Las incubaciones se realizaron en tubos de cultivo de vidrio de 13 x 100 mm. Las muestras se colocaron en un agitador de baño de agua ajustado a 37 °C y se agitaron a 150 rpm. Se corrió verapamilo (1 µM) en paralelo como control positivo.

La separación por HPLC se realizó en un sistema Agilent 1200 (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, EE.

UU.) equipado con horno de columna, lámpara UV y bomba binaria. Se usó una columna Thermo Hypercarb PGC (150 x 4,6 mm, 5 µm) (ThermoFisher, Waltham, MA, EE. UU.) para la separación. La fase móvil A consistió en buffer de bicarbonato de amonio 100 mM en agua de grado HPLC (pH 10) y la fase móvil B consistió en acetonitrilo puro. Se utilizó un gradiente de 0-85% de B durante 3 minutos seguido de 0% de B durante 4 minutos para la separación. El análisis de espectrometría de masas se realizó en un espectrómetro de masas Triple Quad 5500 (AB Sciex, Framingham, MA, EE. UU.) usando ionización por electroaspersiónn en modo negativo (ESI) en modo de monitoreo de reacción múltiple (MRM). El análisis de datos se realizó con el software Analyst (AB Sciex, Framingham, MA, EE. UU.).

Las concentraciones de analito se calcularon sobre la base de la curva estándar. Las vidas medias ($t_{1/2}$) se calcularon mediante el graficado del logaritmo natural de la concentración de analito versus tiempo y la obtención de la pendiente de la línea. Asumiendo una cinética de primer orden, la constante de tasa de eliminación, k, es el negativo (−) de la pendiente del gráfico (ln [µM] vs. tiempo). Vida media ($t_{1/2}$) (min) =- 0,693/ (pendiente).

Tabla 9:

Sustrato	Especies	t1/2 plasmático (min)	Microsomas hepáticos t1/2 (min)
EIDD-2800	Ratón	1	< 1
	Mono	2	2
	Humana	1	1
EIDD-2801	Ratón	1	2
	Rata	1	5
	Perro	192	1
	Mono	24	1
	Humano	63	73
EIDD-2898	Ratón	144	6
	Mono	138	13
	Humano	198	14

Ejemplo 28: Parámetros farmacocinéticos de los ratones

En los estudios se utilizaron ratones hembra ICR (CD-1TM) (de Envigo, NJ), de 6 a 8 semanas de edad. El fármaco se administró por sonda oral (PO) en buffer de citrato 240 mM pH 3 ± 0,3 o por vía intraperitoneal (IP) en solución salina. Se recogieron muestras de sangre a las 0,08, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 y 24 h después de la administración IP ya las 0,25, 0,5, 1, 2, 3, 4, 8 y 24 h después de la administración oral. Los plasmas se prepararon dentro de los 30 minutos posteriores a la recolección mediante centrifugación a 2000 g durante 10 minutos a 4 °C. Se recogieron órganos de ratón (pulmón, bazo, hígado, riñón, corazón y cerebro) de todos los ratones inmediatamente después de la recolección de sangre a partir de 0,5 h después de la dosis. Los tejidos se congelaron inmediatamente en nitrógeno líquido y se almacenaron a -80 °C hasta que se analizaron mediante LC-MS/MS.

Los tejidos de ratón congelados (~50 mg) se extrajeron con 0,45 ml de acetonitrilo frío 70% en agua mediante homogenización en un Omni Bead-Ruptor (Omni International, Kennesaw, GA). Los extractos se centrifugaron durante 10 min a 2000 g. Los sobrenadantes se transfirieron a tubos de microcentrífuga y se centrifugaron nuevamente durante 10 min a 14,000 g. Los sobrenadantes clarificados se

transfirieron a viales de HPLC y se añadieron los estándares internos.

La separación por HPLC se realizó en un sistema Agilent 1200 (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, EE. UU.). Para las separaciones se utilizó una columna SeQuant ZIC-pHILIC de 5 µm, 100 x 4,6 mm (The Nest group, EE. UU.). La separación por HPLC de los extractos de tejido se realizó usando un modo de gradiente lineal de acetonitrilo (85-40 %) en buffer de bicarbonato de amonio 25 mM, pH 9,4 a un caudal de flujo de 0,75 ml/min durante 9 min. El análisis de espectrometría de masas se realizó en un espectrómetro de masas QTrap 5500 (AB Sciex, Framingham, MA) usando ionización por electroaspersion en modo negativo (ESI) en modo de monitoreo de reacciones múltiples (MRM). Para el análisis de tejidos de órganos, se prepararon curvas estándar de siete puntos en lisados de tejidos blanco que abarcan concentraciones de 1,49 a 1490 ng/ml. La calibración en cada matriz mostró linealidad con un valor de R2 >0,99. El análisis de datos se realizó utilizando el software Analyst (AB Sciex, Framingham). Los parámetros farmacocinéticos se calcularon utilizando el software de análisis no compartimental Phoenix WinNonlin (Certara, Princeton, NJ).

Los parámetros farmacocinéticos de tejido para EIDD-1931 y EIDD-2061 (EIDD-1931-5'-trifosfato) en ratones después de dosis únicas de EIDD-2898 se muestran en la **Tabla 10** y las Figuras 5 y 6.

Tabla 10: Parámetros farmacocinéticos tisulares de ratones

Dosis de EIDD-2898	Analito	Bazo		Cerebro		Pulmón	
		$AUC_{o->t}$	C_{max}	$AUC_{o->t}$	C_{max}	$AUC_{o->t}$	C_{max}
mg/kg		(h.nmol/g)	(nmol/g)	(h^nmol/g)	(nmol/g)	(h^nmol/g)	(nmol/g)
225	1931	536,4	285,1	202,4	12,6	113,4	76,7
	2061	110,8	9,9	63,1	3,5	35,0	2,5
750	1931	1420,8	373,1	107,9	18,8	386,9	82,4

	2061	257,0	24,7	64,1	5,5	120,2	10,9

Ejemplo 29: Protocolo para evaluar el tratamiento profiláctico de EIDD-2801 en un modelo de ratón de la infección SARS

Se usaron ratones C57BL/6J hembras y machos de 20 semanas de edad después de un período de aclimatación de cinco días o más en BSL3. Para cada sexo, los animales se asignaron aleatoriamente a grupos de tratamiento y se marcaron individualmente con perforaciones en la orejas. La solución madre de virus utilizada para estos estudios se derivó del clon infeccioso de la cepa SARS-CoV MA15 (MA15) adaptada a ratones. Después de la electroporación de células Vero E6 con ARN genómico viral de SARS MA15, se recolectó el sobrenadante cuando la monocapa exhibió > 80 % de CPE. La solución madre resultante se pasó dos veces en células Vero E6 para generar una solución madre de trabajo con un título de 6,3 x 107 pfu/ml.

El lóbulo pulmonar izquierdo grande de cada ratón se recogió en un tubo con tapa de rosca de 2 ml que contenía perlas de vidrio y 1 ml de PBS. Esta muestra se congeló a -80 °C hasta que se realizó el ensayo de placa. 24 h antes de realizar el ensayo de placas, se sembraron placas de 6 pocillos de células Vero E6 a 500 000 células/pocillo/2 ml. Las células se incubaron a 37 °C en CO_2 5 % durante 24 horas. El día del ensayo, los pulmones se homogenizaron utilizando un Roche Magnalyzer, los homogenizados de pulmón se clarificaron mediante centrifugación a >10 000 xg, se diluyeron en serie en PBS, se añadieron a monocapas de células Vero E6 y se incubaron a 37 °C con CO_2 5 % durante 1 hora después de lo cual las células se cubrieron con medio que contiene agarosa 0,8%. Dos días más tarde, las monocapas se tiñeron con colorante de viabilidad rojo neutro para ayudar en la visualización de la placa. Se enumeraron los números de placas por virus diluido para

generar las unidades formadoras de placas por lóbulo pulmonar (pfu/lóbulo).

Para estos estudios se usaron cantidades equivalentes de SPF C57BL/6J machos y hembras de 20-25 semanas de edad (Stock 000664 Jackson Labs). Los ratones se asignaron aleatoriamente a cada grupo de tratamiento. Los grupos que se van a infectar con SARS-CoV estaban compuestos por 10 ratones (5 machos/5 hembras). Para controlar los efectos potenciales asociados con la dosificación oral sobre el peso o la función pulmonar de los animales, así como el efecto del compuesto probado, también se incluirán dos grupos infectados "simulados" más pequeños (n = 6, 3 machos y 3 hembras cada uno). EIDD-2801 o el control del vehículo se administró mediante sonda oral (PO) dos veces al día (BID). La primera dosis se inició a -2 h en relación con la exposición al virus; la segunda dosis fue a las 12 hpi, y luego cada 12 hrs durante 5 días; 10 dosis en total. Los ratones se anestesiaron con una mezcla de ketamina/xilazina antes de la infección intranasal con una dosis de $1x10^4$ unidades formadoras de placas (PFU) de la cepa SARS-CoV MA15 en 0,05 ml diluidos en PBS en el tiempo 0hpi. Todos los ratones se pesaron diariamente y un subconjunto de ratones se analizó mediante pletismografía de cuerpo completo (4 ratones, 2 machos y 2 hembras por grupo de tratamiento) para determinar la función pulmonar diariamente durante 5 días después de la infección. Después del sacrificio en el Día 5 después de la infección, se evaluó la puntuación de hemorragia pulmonar en los pulmones. Luego se extrajo el tejido para determinar el título pulmonar del virus y la patología. El lóbulo izquierdo grande se recogió para el título pulmonar del virus, y el lóbulo inferior derecho se recogió para la patología.

Pletismografía de cuerpo entero: la función pulmonar se controló una vez al día mediante pletismografía de cuerpo entero (Buxco Respiratory Solutions, DSI Inc.). Los ratones destinados a este análisis se eligieron antes de la infección. Brevemente, después de un tiempo de aclimatación de 30 minutos en el pletismógrafo, se registraron datos de 11 parámetros cada 2 segundos durante 5 minutos.

Análisis estadístico: Todos los análisis de datos estadísticos se realizaron en Graphpad Prism 7. La significancia estadística para cada criterio de valoración se determinó con pruebas estadísticas específicas. Para cada prueba, se consideró significativo un valor de $p < 0,05$. Para el porcentaje de peso inicial y la pletismografía de cuerpo entero, se realizó un ANOVA de dos vías y una prueba de comparación múltiple de Dunnet. Para la hemorragia pulmonar y el título pulmonar del virus, realizamos un ANOVA de una vía con una prueba de comparación múltiple de Kruskall-Wallace.

Los ratones infectados con SARS fueron tratados profilácticamente con EIDD-2801. El efecto del tratamiento sobre los títulos virales pulmonares se puede encontrar en la Figura 12.

Ejemplo 30: Protocolo para evaluar el tiempo de tratamiento con EIDD-2801 en un modelo de ratón de infección con SARS

Se usaron ratones C57BL/6J hembras y machos de 25-29 semanas de edad después de un período de aclimatación de cinco días o más en BSL3. Para cada sexo, los animales se asignaron aleatoriamente a grupos de tratamiento y se marcaron individualmente con perforaciones en las orejas. La solución madre de virus utilizada para estos estudios se derivó del clon infeccioso de la cepa SARS-CoV MA15 (MA15) adaptada a ratones que se generó en el laboratorio Baric. Después de la electroporación de células Vero E6 con ARN

genómico viral de SARS MA15, se recolectó el sobrenadante cuando la monocapa exhibió > 80 % de CPE. La solución madre resultante se pasó dos veces en células Vero E6 para generar una solución madre de trabajo con un título de 6,3 x 10^7 pfu/ml. El lóbulo pulmonar inferior derecho de cada ratón se recogió en un tubo con tapa de rosca de 2 ml que contiene perlas de vidrio y 1 ml de PBS. Esta muestra se congeló a -80 °C hasta que se realizó el ensayo de placas. 24 h antes de realizar el ensayo de placa, se sembraron placas de 6 pocillos de células Vero E6 a 500,000 células/pocillo/2 ml. Las células se incubaron a 37 °C en CO_2 5% durante 24 horas. El día del ensayo, los pulmones se homogenizaron con un Roche Magnalyzer, los homogeneizados de pulmón se clarificaron mediante centrifugación a >10 000 xg, se diluyeron en serie en PBS, se añadieron a monocapas de células Vero E6 y se incubaron a 37 °C con CO_2 5 % durante 1 hora después de lo cual las células se cubrieron con medio que contiene agarosa 0,8%. Dos días más tarde, las monocapas se tiñeron con colorante de viabilidad rojo neutro para ayudar en la visualización de la placa. Se enumeraron los números de placas por virus diluido para generar las unidades formadoras de placas por lóbulo pulmonar (pfu/lóbulo). Para estos estudios se utilizaron números equivalentes de SPF C57BL/6J machos y hembras de 25 a 29 semanas de edad. Los ratones se asignaron aleatoriamente a cada grupo de tratamiento. Los grupos para infectar con SARS-CoV estaban compuestos por 10 ratones (5 machos/5 hembras). Se administró EIDD-2801 o control del vehículo mediante sonda oral (PO) dos veces al día (BID). Se inició la dosificación a -2 h, +12 h, +24 h o +48 h en relación con la exposición al virus. Los ratones se anestesiaron con una mezcla de ketamina/xilazina antes de la infección intranasal con una dosis de 1x10^4 unidades formadoras de placas (PFU) de la cepa SARS-CoV MA15 en 0,05

ml diluidos en PBS en el tiempo 0hpi. Todos los ratones se pesaron diariamente y un subconjunto de ratones se analizó mediante pletismografía de cuerpo entero (4 hembras por grupo de tratamiento) diariamente para determinar la función pulmonar. Después del sacrificio a 5 ppp, se evaluaron los pulmones para la puntuación de hemorragia pulmonar. A continuación, se extrajo tejido para determinar el título pulmonar del virus y la patología. El lóbulo izquierdo grande se recogió para la patología y el lóbulo izquierdo inferior se recogió para el título del virus. La función pulmonar se controló una vez al día mediante pletismografía de cuerpo entero (Buxco Respiratory Solutions, DSI Inc.). Los ratones destinados a este análisis se eligieron antes de la infección. Brevemente, después de un tiempo de aclimatación de 30 minutos en el pletismógrafo, se registraron datos de 11 parámetros cada 2 segundos durante 5 minutos. Todos los análisis de datos estadísticos se realizaron en Graphpad Prism 7. La significancia estadística para cada criterio de valoración se determinó con pruebas estadísticas específicas. Para cada prueba, se consideró significativo un valor de $p < 0,05$. Para el porcentaje de peso inicial y la pletismografía de cuerpo entero, se realizó un ANOVA de dos vías y una prueba de comparación múltiple de Dunnet. Para la hemorragia pulmonar y el título pulmonar del virus, se realizó un ANOVA de una vía con una prueba de comparación múltiple de Kruskall-Wallace.

Los ratones infectados con SARS se trataron con EIDD-2801. El efecto del tratamiento sobre las puntuaciones de hemorragia pulmonar y los títulos virales pulmonares se pueden encontrar en las Figuras 13 y 14, respectivamente.

Ejemplo 31: Protocolo para evaluar el tratamiento terapéutico con EIDD-2801 en un modelo de ratón de infección por MERS

Se usaron ratones C57BL/6J 288/330 DPP4 hembras y machos de 10-11 semanas de edad creados y criados por Baric Laboratory después de un período de aclimatación de cinco días o más en BSL3. Para cada sexo, los animales se asignaron aleatoriamente a grupos de tratamiento y se marcaron individualmente con perforaciones en las orejas. La solución madre del virus utilizada para estos estudios se derivó de un aislamiento purificado en placa de la cepa MERS-CoV p35C4 (MERS) adaptada a ratón que se generó en el laboratorio Baric. Después de la purificación en placas, el virus se pasó dos veces en células Vero CC81. El título de la solución madre resultante fue de 1,1 x 10^8 pfu/ml. El lóbulo pulmonar inferior derecho de cada ratón se recogió en un tubo con tapa e rosca de 2 ml que contiene perlas de vidrio y 1 ml de PBS. Esta muestra se congeló a -80 °C hasta que se realizó el ensayo de placas. 24 h antes de realizar el ensayo de placas, se sembraron placas de 6 pocillos de células Vero CC81 a 500,000 células/pocillo/2 ml. Las células se incubaron a 37 °C en CO_2 5 % durante 24 horas. El día del ensayo, los pulmones se homogenizaron usando un Roche Magnalyzer, los homogenizados de pulmón se clarificaron mediante centrifugación a >10 000 xg, se diluyeron en serie en PBS, se añadieron a monocapas de células Vero CC81 y se incubaron a 37 °C con CO_2 5 % durante 1 hora después de lo cual las células se cubrieron con medio que contiene agarosa 0,8%. Tres días más tarde, las monocapas se tiñeron con colorante de viabilidad rojo neutro para ayudar en la visualización de la placa. Se enumeró el número de placas por virus diluido para generar las unidades formadoras de placas por lóbulo pulmonar (pfu/lóbulo). Números equivalentes de ratones C57BL/6J 288/330 DPP4 de 10-11 semanas de edad se asignaron aleatoriamente a cada grupo de tratamiento para estos estudios. Cada grupo estaba compuesto por 10 ratones (5

machos/5 hembras). Se administró EIDD-2801 o control del vehículo mediante sonda oral (PO) dos veces al día (BID) comenzando a las -2 horas y luego cada 12 horas a partir de entonces. Los ratones se anestesiaron con una mezcla de ketamina/xilazina antes de la infección intranasal con una dosis de $5x10^4$ unidades formadoras de placa (PFU) de la cepa MERS en 0,05 ml diluidos en PBS en el tiempo 0hpi. Todos los ratones se pesaron diariamente y un subconjunto de ratones se analizó mediante pletismografía de cuerpo entero (4 hembras por grupo de tratamiento) diariamente para determinar la función pulmonar. Después del sacrificio a 5 ppp, se evaluaron los pulmones para la puntuación de hemorragia pulmonar. A continuación, se extrajo tejido para el título pulmonar del virus y la patología. El lóbulo izquierdo grande se recogió para la patología y el lóbulo izquierdo inferior se recogió para el título del virus. La función pulmonar se controló una vez al día mediante pletismografía de cuerpo entero (Buxco Respiratory Solutions, DSI Inc.). Los ratones destinados a este análisis se eligieron antes de la infección. Brevemente, después de un tiempo de aclimatación de 30 minutos en el pletismógrafo, se registraron datos de 11 parámetros cada 2 segundos durante 5 minutos.

Todos los análisis de datos estadísticos se realizaron en Graphpad Prism 7. La significancia estadística para cada criterio de valoración se determinó con pruebas estadísticas específicas. Para cada prueba, se consideró significativo un valor de $p < 0,05$. Para el porcentaje de peso inicial y la pletismografía de cuerpo entero, se realizó un ANOVA de dos vías y una prueba de comparación múltiple de Dunnet. Para la hemorragia pulmonar, se realizó un ANOVA de una vía con una prueba de comparación múltiple de Kruskall-Wallace.

Los ratones infectados con MERS se trataron con EIDD-2801. El efecto del tratamiento en las puntuaciones de hemorragia pulmonar se puede encontrar en la Figura 15.

Ejemplo 32: Método para evaluar la captación y metabolismo celular de EIDD-2801 en las células Vero

Se sembraron tres placas de 24 pocillos con células vero primarias a una densidad de siembra de 0,350 x 106/ml de células viables por pocillo. Las placas se incubaron a 37 °C/CO_2 5% durante la noche para permitir que las células se adhirieran. Se preparó una solución 40 mM de EIDD-2801 en dimetilsulfóxido 100 %. A partir de la solución madre 40 mM, se preparó una solución 20 µM de EIDD-2801 en 25 ml de medio Eagle modificado de Dulbeccos completo. Para las placas de tratamiento con el compuesto, se aspiró el medio y se añadió 1,0 ml de EIDD-2801 20 µM en medio Eagle modificado de Dulbeccos completo a los pocillos apropiados. Se preparó una placa separada de células sin añadir ningún compuesto. A continuación, las placas se incubaron a 37 °C/CO^2 5% durante los siguientes puntos de tiempo: 1, 2, 3, 4, 6, 16 y 24 horas. La placa no tratada se muestreó a las 0 horas. Después de la incubación en los puntos de tiempo deseados, las células se lavaron 2 veces con 1,0 ml de DPBS. Las células se extrajeron mediante la adición de 500 µl de acetonitrilo 70 %/agua 30 % enriquecido con el estándar interno a cada pocillo tratado con EIDD-2801. La placa blanco no tratada se extrajo con 500 µl de acetonitrilo 70 %/agua 30 % por pocillo. Las muestras se pipetearon hacia arriba y hacia abajo varias veces. Las muestras se transfirieron a tubos de microcentrífuga etiquetados. Las muestras se centrifugaron a 16,000 x g durante 10 minutos a 4 °C. Se transfirieron 300 µl de sobrenadante a viales de HPLC etiquetados y las muestras se analizaron mediante LC-MS/MS. Los resultados se muestran en la **Tabla 11.**

Tabla 11:

Analito	C_{max}	t_{max}	$AUC_{o\rightarrow t}$
Analito	(pmol/M células)	(h)	(pmoL h/M células)
EIDD-1931 (Nuc)	13,5	24	228,6
EIDD-2061 (TP)	872,0	16	13850
EIDD-2801 (Original)	121,2	3	1724

Ejemplo 33: Método para evaluar la captación y metabolismo celular de EIDD-2801 en células Huh-7

Se sembraron cuatro placas de 24 pocillos con células Huh-7 a una densidad de siembra de 0,35 x 10^6/ml de células viables por pocillo. Las placas se incubaron a 37 °C/CO_2 5 % durante la noche para permitir que las células se adhirieran. Se preparó una solución madre 40 mM de EIDD-2801 en dimetilsulfóxido 100 %. A partir de la solución 40 mM, se preparó una solución 20 µM de EIDD-2801 en 25 ml de medio Eagle modificado de Dulbeccos completo mediante el pipeteo de 12,5 µl de EIDD-2801 en el medio. Para las placas de tratamiento con el compuesto, se aspiró el medio y se añadió 1,0 ml de solución 20 µM de EIDD-2801 en medio Eagle modificado de Dulbeccos completo a los pocillos correspondientes. A una placa separada de células no se le añadió compuesto y se aspiró y se reemplazó con medio sin compuesto. Las placas se incubaron a 37 °C/CO_2 5 % durante los siguientes puntos de tiempo: 1, 2, 3, 4, 6, 16 y 24 horas. Una placa no tratada fue la muestra de 0 horas. Después de la incubación en los puntos de tiempo deseados, las células se lavaron 2 veces con 1,0 ml de DPBS. Las células se extrajeron mediante la adición de 500 µl de acetonitrilo 70 %/agua 30% enriquecido con el estándar interno a cada pocillo tratado con EIDD-2801. La placa

blanco no tratada se extrajo con 500 µl de acetonitrilo 70%/agua 30% por pocillo sin estándar interno. Las muestras se pipetearon hacia arriba y hacia abajo varias veces. Las muestras se transfirieron a tubos de microcentrífuga etiquetados. Las muestras se centrifugaron a 16,000 x g durante 10 minutos a 4° C. Se transfirieron 350 µl de sobrenadante a tubos de 5 ml etiquetados o, si las muestras no se secaron, se colocaron en viales de HPLC etiquetados. Las muestras se analizaron por LC-MS/MS. Los resultados se muestran en la **Tabla 12.**

Tabla 12:

Analito	C_{max}	t_{max}	$AUC_{o\rightarrow t}$
Analito	(pmol/M células)	(h)	(pmoLh/M células)
EIDD-1931 (Nuc)	29,0	24	449,2
EIDD-2061 (TP)	1113,3	24	14640
EIDD-2801 (Original)	77,5	2	1025

Ejemplo 34: Método para evaluar la captación y metabolismo celular de EIDD-2801 en células HepG2

Se sembraron tres placas de 24 pocillos con células vero primarias a una densidad de siembra de 0,350 x 10^6/ml de células viables por pocillo. Las placas se incubaron a 37 °C/CO_2 5 % durante la noche para permitir que las células se adhirieran. Se preparó una solución madre 40 mM de EIDD-2801 en dimetilsulfóxido 100 %. A partir de la solución 40 mM, se preparó una solución 20 µM de EIDD-2801 en 25 ml de medio RPMI completo. Para las placas de tratamiento con el compuesto, se aspiró el medio y se añadió 1,0 ml de EIDD-2801 20 µM en medio RPMI completo a los pocillos apropiados. Se preparó una placa separada de células sin añadir ningún compuesto. A continuación, las placas se incubaron a 37 °C/CO_2 5% durante los siguientes puntos de tiempo: 1, 2, 3, 4, 6, 16 y 24 horas. La placa no tratada se muestreó a las 0 horas. Después de la incubación en los puntos de tiempo deseados, las células se lavaron 2

veces con 1,0 ml de DPBS. Las células se extrajeron mediante la adición de 500 µl de acetonitrilo 70 %/agua 30 % enriquecido con el estándar interno a cada pocillo tratado con EIDD-2801. La placa blanco no tratada se extrajo con 500 µl de acetonitrilo 70 %/agua 30 % por pocillo. Las muestras se pipetearon hacia arriba y hacia abajo varias veces. Las muestras se transfirieron a tubos de microcentrífuga etiquetados. Las muestras se centrifugaron a 16,000 x g durante 10 minutos a 4 °C. Se transfirieron 300 µl de sobrenadante a viales de HPLC etiquetados y las muestras se analizaron mediante LC-MS/MS. Los resultados se muestran en la **Tabla 13.**

Tabla 13:

Analito	$C_{'-max}$	t_{max}	$AUC_{o->t}$
	(pmol/M células)	(h)	(pmol.h//M células)
EIDD-1931 (Nuc)	13,4	16	249,8
EIDD-2061 (TP)	470,3	16	299,8
EIDD-2801 (Original)	18,9	3	360,3

Ejemplo 35: Método para evaluar la captación y metabolismo celular de EIDD-2801 en células CEM

Se sembraron tres placas de 24 pocillos con células vero primarias a una densidad de siembra de 2 x 10^6/ml de células viables por pocillo. Las placas se incubaron a 37 °C/CO_2 5% durante la noche para permitir que las células se adhirieran. Se preparó una solución madre 40 mM de EIDD-2801 en dimetilsulfóxido 100 %. A partir de la solución 40 mM, se preparó una solución 40 µM de EIDD-2801 en 25 ml de medio RPMI completo. Para las placas de tratamiento con el compuesto, se aspiró el medio y se añadió 1,0 ml de EIDD-2801 40 µM en medio RPMI completo a los pocillos apropiados. Se preparó una placa separada de células sin añadir ningún compuesto. A continuación, las placas se incubaron a 37 °C/CO_2 5% durante los siguientes puntos de tiempo: 1, 2, 3, 4, 6, 16 y 24 horas. La placa no tratada

se muestreó a las 0 horas. Después de la incubación en los puntos de tiempo deseados, las células se lavaron 2 veces con 1,0 ml de DPBS. Las células se extrajeron mediante la adición de 500 µl de acetonitrilo 70%/agua 30 % enriquecido con el estándar interno a cada pocillo tratado con EIDD-2801. La placa blanco no tratada se extrajo con 500 µl de acetonitrilo 70 %/agua 30 % por pocillo. Las muestras se pipetearon hacia arriba y hacia abajo varias veces. Las muestras se transfirieron a tubos de microcentrífuga etiquetados. Las muestras se centrifugaron a 16,000 x g durante 10 minutos a 4 °C. Se transfirieron 300 µl de sobrenadante a viales de HPLC etiquetados y las muestras se analizaron mediante LC-MS/MS. Los resultados se muestran en la **Tabla 14.**

Tabla 14:

Analito	**Cmax**	**tmax**	**AUCo->t**
	(pmol/M Células)	**(h)**	**(pmol.h/M células)**
EIDD-1931 (Nuc)	**0,3**	**3**	**5,8**
EIDD-2061 (TP)	**171,3**	**24**	**2355**
EIDD-2801 (Original)	**5,4**	**4**	**85,3**

Ejemplo 36: Actividad de EIDD-1931 COVID-19 (SARS-2)

Se siguió el mismo protocolo utilizado en el Ejemplo 18 para probar la actividad de EIDD-1931 frente al SARS-CoV2. Los resultados se muestran en la **Tabla 15.**

Tabla 15:

Virus	Línea celular	EC_{50} (µM)	EC_{90} (µM)	CC_{50} (µM)
COVID-19	Vero	0,3	-	>10
SARS/COVID-19 nsp12 chimera-luc	Huh-7	0,07	-	-

Ejemplo 37: Datos humanos Fase I

Se evaluaron dosis únicas y múltiples de EIDD-2801 en un primer estudio en humanos, fase 1, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en voluntarios sanos, que incluyó la evaluación del efecto de los alimentos en la farmacocinética. Véase Painter, W., et al. Human Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of a Novel Broad-Spectrum Oral Antiviral Compound, Molnupiravir, with Activity Against SARS-CoV-2, MedRxiv, December 14, 2020 https://doi.org/10,1101/2020,12,10,20235747, que se incorpora por referencia en la presente en su totalidad.

Los sujetos elegibles se aleatorizaron en una relación de 3:1 a EIDD-2801 o placebo en las partes del estudio de dosis única y múltiple ascendente. Cada cohorte estuvo compuesta por 8 sujetos, con dosis orales únicas de 50 a 1600 mg administradas en la parte de dosis única ascendente y dosis dos veces al día (BID) de 50 a 800 mg administradas durante 5,5 días en la parte de dosis múltiple ascendente. Los sujetos fueron seguidos durante 14 días después de completar la dosificación para evaluar la seguridad, tolerabilidad y farmacocinética. Los sujetos en la evaluación del efecto de los alimentos se aleatorizaron en una relación de 1:1 a 200 mg de EIDD-2801 en estado de alimentación seguido de 200 mg de EIDD-2801 en ayunas, o viceversa, con un período de lavado de 14 días entre dosis Se utilizó una formulación en cápsulas en todas las partes del estudio, con la excepción de las dosis únicas ascendentes ≤800 mg, en las que se utilizó una formulación en solución oral.

Sesenta y cuatro sujetos recibieron una dosis única de entre 50 y 1600 mg de EIDD-2801 o placebo; 55 sujetos recibieron entre 50 y 800 mg de EIDD-2801 o placebo BID durante 5,5 días; y 10 sujetos recibieron una dosis única de 200 mg de EIDD-2801 con alimentos seguida de una dosis única de 200 mg de EIDD-2801 en ayunas después de un

período de lavado de 14 días, o viceversa. Además, 1 sujeto en la parte de dosis múltiple ascendente recibió 800 mg de EIDD-2801 BID durante 3 días, pero el investigador suspendió la dosificación del sujeto el día 4. Todos los sujetos completaron los procedimientos y evaluaciones del estudio especificados en el protocolo.

Los sujetos tenían entre 19 y 60 años, con un índice de masa corporal medio entre 24,4 y 25,4 kg/m^2. La mayoría de los sujetos eran blancos y varones. No hubo otras diferencias notables en la demografía de los sujetos entre las cohortes, excepto por la edad, donde la edad media fue mayor en la cohorte de evaluación del efecto de los alimentos, la cohorte de dosis única de 50 mg EIDD-2801 y en la cohorte de dosis múltiples de 100 mg EIDD- 2801 cohorte.

Los eventos adversos se calificaron utilizando la clasificación de toxicidad de la División de Microbiología y Enfermedades Infecciosas (DMID), con fecha de marzo de 2014.

Dosis ascendentes únicas. En general, el 37,5% de los sujetos informaron un evento adverso (**Tabla 16**). No hubo tendencias aparentes relacionadas con la dosis, con una mayor proporción de sujetos que informaron eventos adversos después de la administración de placebo (43,8 %) que después de la administración de EIDD-2801 (35,4 %). Solo se informó 1 evento adverso moderado (cefalea; Grado 2) después de la administración de EIDD-2801, que ocurrió en el nivel de dosis de 400 mg. Un sujeto también informó eventos adversos moderados (náuseas y cefalea; Grado 2) después de la administración de placebo. No se informaron eventos adversos graves (Grado 3). El evento adverso informado con mayor frecuencia fue cefalea, informado por el 18,8 % de los sujetos a los que se administró placebo y el 12,5 % de los sujetos a los que se administró EIDD-2801.

Dosis ascendentes múltiples. En general, el 44,6% de los sujetos informaron un evento adverso (**Tabla 17**). No hubo tendencias aparentes relacionadas con la dosis, con una mayor proporción de sujetos que informaron eventos adversos después de la administración de placebo (50,0 %) que después de la administración de EIDD-2801 (42,9 %). Con la excepción de 1 sujeto que informó eventos moderados (Grado 2) de dolor orofaríngeo, dolor en las extremidades y enfermedad tipo gripe, todos los eventos adversos fueron de gravedad leve (Grado 1). El evento adverso informado con mayor frecuencia fue la diarrea, que fue informada por el 7,1 % de los sujetos a los que se les administró EIDD-2801 y el 7,1 % de los sujetos a los que se les administró el placebo. Un sujeto interrumpió la administración del fármaco del estudio el día 4 debido a un evento adverso de erupción pruriginosa, maculopapular y troncal leve después de múltiples dosis BID de 800 mg de EIDD-2801, que el investigador consideró que estaba relacionado con el fármaco del estudio. Después de la interrupción, al sujeto se le administró un potente tratamiento con esteroides tópicos y antihistamínicos, y el prurito y la erupción se resolvieron en 18 días.

Evaluación del efecto de los alimentos. Tres sujetos en la evaluación del efecto de los alimentos informaron cada uno 1 evento adverso, todos los cuales fueron de gravedad leve (Grado 1).

Tabla 16:

		Placebo (N = 16)	50 mg (N = 6)	100 mg (N = 6)	200 mg (N=6)	400 mg (N-6)	600 mg (N-6)	800 mg (N = 6)	1200 mg (N = 6)	1600 mg (N-6)
Total (n, [nE])		7 [12]	2 [4]	–	3 [4]	3 [5]	4 [7]	2 [5]	1(2]	2 [8]
	Leve (Grado 1)	7 [10]	2 [4]	–	3 [4]	3 [4]	4 [7]	2 [5]	1(2]	2 [8]
Gravedad	Moderado (Grado 2)	1 [2]	-	-	-	1[1]	-	-	-	-
	Grave (Grado 3)	–	–	–	–	–	–	-	-	–
Relacionado		**2 [4]**	1 [1]	–	**2 [3]**	–	**1[1]**	–	–	–
Términos preferidos respondidos por más de 1										

sujeto (n)									
Cefalea	3	1	—	-	1	3	1	-	—
Dolor en el sitio del catéter*	1	-	—	-	1	1	-	-	—
Náusea	1	-	-	1	-	1	-	-	-
Rinorrea	1	—	—	-	-	-	1	1	-
Dolor de espalda	—	—	-	—	—	1	1	-	—
Sensación de calor	—	—	—	-	2	-	-	—	—
Dolor en extremidades	1	1	—	—	—	-	-	—	—

Abreviaturas n = número de sujetos con un evento adverso; nE = número de eventos adversos; N = número de sujetos.

• dolor en el sitio de la herida venosa

Tabla 17:

	Placebo BID (N = 14)	50 mg BID (N = 6)	100 mg BID (N=6)	200 mg BID (N = 6)	300 mg BID (N = 6)	400 mg BID (N = 6)	600 mg BID (N = 6)	800 mg BID (N = 6)
Total (n, [nE])	7[11]	2 [2]	3 [3]	3 [9]	2 [3]	3 [5]	2 [2]	3 [5]
Gravedad: Leve (Grado 1)	7[11]	2 [2]	3 [3]	3 [6]	2 [3]	3 [5]	2 [2]	3 [5]
Gravedad: Moderado (Grado 2	-	-	-	1 [3]	-	-	-	-
Gravedad: Grave (Grado 3)	—	-	—	—	—	—	—	-
Relacionados	3 [4]	—	—	2 [3]	1 [1]	—	1 [1]	3 [4]
Términos preferidos informados por más de 1 sujeto (n)								
Diarrea	1	-	—	1	—	—	1	1
Dolor lumbar	—	—	2	—	1	—	—	—
Cefalea	—	—	1	—	2	—	—	—
Somnolencia	2	-	-	—	-	1	—	-

Abreviatura: BID = dos veces al día; n = número de sujetos con un evento adverso; nE = número de eventos adversos; N = número de sujetos.

No se informaron eventos adversos graves en este estudio y no hubo tendencias de mayor frecuencia o gravedad de los eventos adversos con dosis más altas de EIDD-2801.

No hubo hallazgos clínicamente significativos o tendencias relacionadas con la dosis en los datos de laboratorio clínico, signos vitales y electrocardiograma. La toxicidad limitante de la dosis en un estudio de habilitación de nuevos fármacos en investigación (en el perro, la especie más sensible) fue la toxicidad de la médula ósea e incluyó reducciones reversibles en los recuentos de plaquetas; sin embargo, en este estudio no se observaron cambios clínicamente significativos en los parámetros hematológicos.

Los escalados de dosis se interrumpieron antes de alcanzar dosis máxima tolerada porque se excedieron las exposiciones de plasma que se esperaba que fueran eficaces según el escalado de modelos animales de gripe pandémica y estacional.

Farmacocinética

Dosis ascendentes únicas. Las concentraciones de EIDD-2801 generalmente no fueron cuantificables en dosis de hasta 800 mg, con la excepción del punto de tiempo de 0,25

horas después de las dosis de 600 y 800 mg, donde las concentraciones fueron cuantificables en 5 y 4 sujetos, respectivamente, y el punto de tiempo de 0,5 horas después de una dosis de 800 mg, donde las concentraciones fueron cuantificables en todos los sujetos. En dosis de 1200 y 1600 mg, las concentraciones de EIDD-2801 fueron cuantificables en 1 o más puntos de tiempo entre 0,25 y 1,5 horas después de la dosis en todos los sujetos. Los parámetros farmacocinéticos de EIDD-2801 no fueron calculables para dosis ≤400 mg; sin embargo, a dosis ≥600 mg, se pudo calcular la concentración máxima observada (Cmax), el tiempo de Cmax (tmax) y el tiempo de la última concentración cuantificable. Después de la administración de entre 600 y 1600 mg de EIDD-2801, los valores de Cmax promedio fueron de hasta 13,2 ng/ml y los valores de tmax promedio estuvieron entre 0,25 y 0,75 horas. Cabe señalar que las concentraciones de EIDD-2801 representaron solo aproximadamente el 0,2 % de las concentraciones de EIDD-1931 y que la tmáx de EIDD-2801 se produjo en el primer punto de tiempo de muestreo para el nivel de dosis de 600 mg y, por lo tanto, es posible que se haya subestimado la Cmáx. A dosis de ≥800 mg, se detectaron trazas de EIDD-2801 en la orina, lo que representó aproximadamente el 0,002 % de la dosis.

Después de la administración oral de EIDD-2801 en dosis de hasta 800 mg, EIDD-1931 apareció rápidamente en el plasma, con una mediana de tmax de 1,00 horas después de la dosis en todas las cohortes de dosis, después de lo cual las concentraciones plasmáticas disminuyeron de manera esencialmente monofásica con la media geométrica de las vidas medias de eliminación terminal media (t1/2) de entre 0,910 y 1,29 horas después de la dosis (**Tabla 18 y Figuras 16-18**). Sin embargo, a dosis de 1200 y 1600 mg, la mediana de tmax se retrasó, con una mediana de tmax de 1,75 y 1,50

horas, respectivamente. Las concentraciones plasmáticas a dosis de 1200 y 1600 mg fueron cuantificables, junto con una segunda fase de eliminación más lenta, donde la t1/2 media fue más prolongada con valores de 1,81 y 4,59 horas, respectivamente.

Tabla 18:

Parámetro	50 mg (N = 6)	100 mg (N=6)	200 mg (N = 6)	400 mg C< = 6)	600 mg (N = 6)	800 mg (N = 6)	1200 mg (N = 6)	1600 mg {N = 6)
AUC_{last} (ng.h/ml)	415 (27,4)	917 (27,5)	1810 (20,0)	4000 (20,2)	6120 (21,6)	8720 (10,4)	13800 (11-7)	20700 (31,4)
AUC **inf (ng.h.ml)**	432 (26,5)	932 (27,0)	1830 (19,6)	4010 (20,2)	6130 (21-4)	8740 (10,4)	13800 (11,8)	20700 (31,4)
Cmax (ng ml)	223 (46,2)	454 (42,2)	926 (12,6)	1850 (22,7)	2720 (27,0)	3640 (13,4)	4500 (17,9)	6350 (20,6)
t_{max}. (h)	1,00 (0,517-1,00)	1,00 (0,500 - 1,50)	1,00 (0,500 - 1,00)	1,00 (0,500 - 1,00)	1 00 (1 00-1,00)	1,00 (0 500-1,00)	1,75 (1,00-2,50)	1,50 (1,00-2,00)
$t_{1/2}$ (b)	0,945 (121)	0,907 (10,1)	1,02 (16,4)	1,03 (8,86)	1,06 (10,3)	1,29 (7-10)	1,81 (73,5)	4,59 (71,6)
$Ae_{(0-24)}$ (mg)	0,323 (53 6)	1,03 (68,1)	1 51 (86,2)	5,47 (108)	14 4 (47,7)	18,0 (14,7)	53,7 (41-4)	844 (29,9)
Fes-24 (%)	0820 (53 6)	1,31 (68,1)	0,958 (86,2)	1,74 (108)	3,05 (47,7)	2,86 (14,7)	5,69 (41,4)	6 70 (29,9)

Se presentan medias geométricas (coeficiente porcentual de variación) a excepción de tmax donde se presentan medianas (mínimo - máximo).

Abreviaturas: Aeo 24 = cantidad de la dosis administrada recuperada en la orina del tiempo 0 al 24 horas después de la dosis; AUC_{inf}= área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo desde el tiempo 0 extrapolado al infinito; AUC_{last} = área bajo la curva de concentración plasmática desde el tiempo 0 hasta la última concentración distinta de cero medible; C_{max} = concentración máxima observada; Fe_{0-24} = porcentaje de la dosis administrada recuperada de orina desde el tiempo 0 hasta las 24 horas posteriores a la dosis; N = número de sujetos; t1/2 = vida media de eliminación terminal aparente; t_{max} = tiempo de la máxima concentración observada.

Los perfiles de concentración plasmática-tiempo estaban generalmente bien definidos, con un porcentaje de área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo desde el tiempo 0 extrapolado hasta el infinito (AUC_{inf}) que se extrapoló al ser <10% para todos los sujetos. Cuando se evaluó mediante un modelo de potencia (ln[parámetro] = intersección + pendiente x ln[dosis] + error aleatorio), la C_{max} media aumentó de forma proporcional a la dosis, con un intervalo de confianza del 90% que contiene la unidad. De forma similar, el AUC_{inf} media aumentó de forma aproximadamente proporcional a la dosis; sin embargo, el

límite inferior del intervalo de confianza de 90 % estaba ligeramente por encima de la unidad (**Tabla 19**).

Tabla 19:

Parámetro	n	Pendiente (Intervalo de confianza 90%)	Coeficiente de variación geométrico entre sujetos	Falta de ajuste valor P
AUC_{inf} (ng.h.ml)	36	1,07(1,02,1,13)	21,5	0,9724
AUC_{last} (ng.h.ml)	36	1,09(1,03,1,15)	21,9	0,9750
C_{max} (ng/ml)	36	1,01 (0,927,1,08)	29,8	0,9996

La cantidad de EIDD-1931 excretada en la orina desde el tiempo 0 hasta las 24 horas pos-dosis (Ae_{0-24}) aumentó suprapropórcionalmente con la dosis, y hubo una tendencia similar de aumento de la eliminación aparente (CL_R). Entre el 0,820 % (en el nivel de dosis de 50 mg) y el 6,70% (en el nivel de dosis de 1600 mg) de la dosis se excretó en la orina como EIDD-1931, y la mayoría de la cantidad total generalmente se excretó dentro de los primeros 4 horas posdosis.

Dosis ascendentes múltiples. Las concentraciones de EIDD-2801 generalmente no fueron cuantificables a dosis ≤400 mg BID y los parámetros farmacocinéticos no fueron calculables. Las concentraciones de EIDD-2801 fueron cuantificables en 4 sujetos a las 0,5 o 1 hora pos-dosis el día 1 y en 3 sujetos a las 0,5 horas pos-dosis el día 6 al nivel de dosis de 600 mg BID. En el nivel de dosis de 800 mg, las concentraciones de EIDD-2801 fueron cuantificables en todos los sujetos, excepto en 1, 0,5 horas después de la dosis en los días 1 y 6, pero en ningún otro punto de tiempo, de acuerdo con dosis ascendentes únicas.

Después de la administración oral de EIDD-2801, EIDD-1931 apareció rápidamente en plasma, con una mediana de t_{max} en todas las cohortes de dosis de entre 1,00 y 1,75 horas pos-dosis en los Días 1 y 6 (**Tabla 20** y **Figura 17**). Para

todos los niveles de dosis, las concentraciones plasmáticas disminuyeron de manera esencialmente monofásica en el día 1, con la $t_{1/2}$ media que varió de 0,918 a 1,18 horas. De manera similar, las concentraciones plasmáticas disminuyeron de manera esencialmente monofásica en el Día 6 para los sujetos con niveles de dosis ≤200 mg BID y para la mayoría de los sujetos con niveles de dosis de 300 y 400 mg BID. Por el contrario, para 1 sujeto en cada uno de los niveles de dosis de 300 y 400 mg y para todos los sujetos en los niveles de dosis de 600 y 800 mg BID, apareció una segunda fase de eliminación más lenta el día 6, que se reflejó en un aumento en la t1/2 media con el aumento de la dosis a dosis ≥200 mg. Cabe señalar que, en el nivel de dosis de 600 mg BID, la falta de una fase de eliminación terminal claramente definida confundió la evaluación de la $t_{1/2}$ para la mayoría de los sujetos. En el nivel de dosis de 800 mg BID, la t1/2 media fue de 7,08 horas.

Tabla 20:

	Día 1							Día 6						
Parámetro	50 mg (N = 6)	100 mg (N = 6)	200 mg (N = 6)	300 mg (N = 6)	400 mg (N = 6)	600 mg (N = 6)	800 mg (N = 6)	50 mg (N = 6)	100 mg (N = 6)	200 mg (N = 6)	300 mg (N = 6)	400 mg (N = 6)	600 mg (N = 6)	800 mg (N = 5)
AUC_τ (ng.h/mL)	461 (15.7)	854 (19.8)	1660 (15.3)	3080 (17.3)	3800 (19.5)	6110 (26.9)	8190 (21.5)	432 (14.9)	968 (15.3)	1730 (25.2)	2960 (16.2)	3710 (21.6)	7110 (28.2)	8330 (17.9)
AUC_{last} (ng.h/mL)	444 (17.3)	835 (19.9)	1640 (15.5)	3080 (17.4)	3790 (19.5)	6110 (26.9)	8180 (21.5)	414 (16.2)	947 (15.7)	1720 (26.0)	2980 (16.3)	3730 (21.6)	7250 (28.1)	8450 (18.5)
AUC_{inf} (ng.h/mL)	461 (15.7)	855 (19.8)	1660 (15.3)	3090 (17.4)	3800 (19.5)	6680* (17.6)	8200 (21.6)	---	---	---	---	---	---	---
C_{max} (ng/mL)	223 (19.4)	395 (18.5)	766 (16.3)	1280 (15.2)	1530 (23.2)	2160 (31.4)	2770 (13.3)	188 (8.67)	434 (14.0)	742 (32.1)	1100 (20.6)	1470 (20.9)	2240 (20.9)	2970 (16.8)
t_{max} (h)	1.00 (1.00 – 1.00)	1.25 (1.00 – 2.03)	1.50 (1.00 – 1.50)	1.50 (1.00 – 1.50)	1.50 (1.00 – 2.00)	1.75 (1.00 – 6.00)	1.75 (1.50 - 2.50)	1.00 (1.00 - 1.50)	1.25 (1.00 – 1.50)	1.50 (0.500 – 1.50)	1.50 (1.00 – 2.00)	1.50 (1.00 – 1.50)	1.75 (1.50 – 2.50)	1.50 (1.00 – 2.02)
MR_{Cmax}	NC	NC	NC	NC	NC	329* (87.7)	512 (30.6)	NC	NC	NC	NC	NC	NC	413† (28.1)
$t_{1/2}$ (h)	0.937 (14.0)	0.918 (9.08)	0.960 (10.4)	1.09 (17.7)	1.05 (13.1)	1.16* (3.50)	1.18 (7.28)	0.968 (15.5)	0.970 (15.8)	1.24 (36.4)	1.71 (47.1)	1.20* (9.58)	NC	7.08¶ (154)
$RA_{AUC\tau}$	---	---	---	---	---	---	---	0.938 (7.80)	1.13 (9.25)	1.04 (18.0)	0.961 (14.7)	0.977 (11.7)	1.16 (12.2)	1.09 (11.8)
RA_{Cmax}	---	---	---	---	---	---	---	0.843 (16.0)	1.10 (11.4)	0.969 (23.8)	0.861 (14.3)	0.962 (18.5)	1.04 (20.0)	1.09 (7.15)
Ae_{0-12} (mg)	0.391 (55.7)	0.993 (96.9)	1.38 (81.8)	3.37 (57.4)	4.57 (57.0)	11.9 (22.9)	22.7 (34.4)	0.336 (64.5)	0.915 (48.0)	1.76 (85.5)	3.14 (63.4)	5.32 (47.5)	16.4 (39.9)	18.9 (81.6)
Fe_{0-12} (%)	0.993 (55.7)	1.26 (96.9)	0.879 (81.8)	1.43 (57.4)	1.45 (57.0)	2.52 (22.9)	3.61 (34.4)	0.854 (64.5)	1.16 (48.0)	1.12 (85.5)	1.33 (63.4)	1.69 (47.5)	3.48 (39.9)	3.00 (81.6)

* N=5; † N=3 ¶ N=4.

Abreviaturas: Ae0-12 = cantidad de dosis administrada recuperada en la orina desde las 0 a las 12 horas posteriores a la dosis; AUC_t = área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo durante un intervalo de dosificación; AUC_{inf} = área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo desde el tiempo 0 extrapolado al infinito; AUC_{last}= área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo desde el tiempo 0 hasta la última concentración medible distinta de cero; Cmax = concentración máxima observada; Fe0-12 = porcentaje de la dosis administrada recuperada en la orina desde el tiempo 0 hasta las 12 horas posdosis; MR = relación de metabolitos; N = número de sujetos; NC = no calculado; RA = relación de acumulación; ti/2 = vida media de eliminación terminal aparente; tmax = tiempo de la máxima concentración observada.

No hubo evidencia de acumulación, con la media geométrica de las relaciones de acumulación basadas en el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo durante un intervalo de dosificación (AUCτ) y C_{max} entre 0,938 y 1,16, y entre 0,843 y 1,10, respectivamente, en todos los niveles de dosis.

El día 1, cuando se evaluó mediante el modelo de potencia, la C_{max} media y el AUC_{inf} aumentaron de forma aproximadamente proporcional a la dosis. Sin embargo, el límite superior del intervalo de confianza del 90 % para C_{max} estaba ligeramente por debajo de la unidad y el límite inferior del intervalo de confianza de l90% para AUC_{inf} estaba ligeramente por encima de la unidad (**Tabla 21**). En el día 6, la C_{max} media aumentó de forma proporcional a la dosis, con un intervalo de confianza del 90% que contiene la unidad. De forma similar, el AUCτ medio aumentó de forma aproximadamente proporcional a la dosis; sin embargo, el límite inferior del intervalo de confianza del 90 % estaba ligeramente por encima de la unidad (**Tabla 21**).

Tabla 21:

	Día 1				**Día 6**			
Paeámetro	n	**Pendiente (Intervalo de confianza 90%)**	**Coeficiente de variación geométrico entre sujetos**	**Falta de ajuste valor P**	n	**Pendiente (Intervalo de confianza 90%)**	**Coeficiente de variación geométrico entre sujetos**	**Falta de ajuste valor P**
AUC_{inf} (ng.h.ml)	53	1,10 (1,06, 1,14)	19 6	0,3149	–	–	–	–
AUC_{last} (ng.h.ml)	54	1,11 (1,07, 1,15)	20,8	0,4483	–	–	–	–
AUC_{τ}						1,08	20,5	0,3670

(ng.h.ml)					41	(1,02,1,14)		
C_{max} (ng/ml)	54	0,957 (0,916, 0,998)	20,1	0,7011	41	0,971 (0,915, 1,03)	20,3	0,7798

El AUC_{inf} en el Día 1 para las cohortes de dosis múltiples, en las que se administró una formulación en cápsula, fue similar a las correspondientes cohortes de dosis única en las que se administró una formulación en solución, con medias geométricas de las relaciones entre 0,91 y 1,09. La media geométrica de C_{max} fue ligeramente inferior después de la dosificación con la formulación en cápsula, con medias geométricas de las relaciones entre 0,76 y 1,00, y una tendencia a relaciones menores con dosis más altas. La mediana de t_{max} se produjo hasta 0,75 horas después de la administración de la formulación en cápsula, la diferencia es mayor en dosis ≥600 mg BID. Por lo tanto, parece que el grado de absorción es similar para las formulaciones de solución y cápsula, pero la tasa de absorción parece ser ligeramente más lenta para las cápsulas. Sin embargo, estos datos se deben interpretar con cautela porque no se trata de un estudio cruzado.

Entre el 0,854% y 3,61% de la dosis se excretó en la orina como EIDD-1931 en los Días 1 y 6 y, de forma similar a las dosis únicas, la mayoría se excretó en las primeras 4 horas pos-dosis (**Tabla 19**). No hubo una tendencia constante relacionada con la dosis en el porcentaje de la dosis administrada recuperada en la orina durante un intervalo de dosificación ($Fe_{0-\tau}$) o CL_R en dosis ≤200 mg BID. Sin embargo, hubo una tendencia a que $Fe_{0-\tau}$ y CL_R aumentaran con la dosis en dosis >200 mg BID, con un aumento de 4 veces en la dosis de 200 a 800 mg BID, lo que produjo un aumento de 16 veces en la cantidad de la dosis recuperada en la orina durante un intervalo de dosificación ($Ae_{0-\tau}$) el día 1 y un aumento de 11 veces en $Ae_{0-\tau}$ el día 6.

Efecto de los alimentos. Las concentraciones de EIDD-2801 generalmente no fueron cuantificables y los parámetros farmacocinéticos no fueron calculables. Las concentraciones de EIDD-1931 fueron cuantificables a las 0,25 horas después de la dosis para 2 sujetos en ayunas, pero ningún sujeto en estado alimentado. Las primeras concentraciones cuantificables en el estado de alimentación fueron entre 0,5 y 1,5 horas después de la dosis.

Después de la administración de 200 mg de EIDD-2801 con estado alimentado, la t_{max} de EIDD-1931 se produjo más tarde, con una mediana de 3,00 horas pos-dosis frente a 1,00 horas pos-dosis (**Tabla 22** y **Figura 18**). En general, la absorción más lenta y el t_{max} más tardío en el estado alimentado se reflejaron en una C_{max} más baja; sin embargo, 1 sujeto tuvo perfiles similares para ambos tratamientos. La $C_{máx}$ media fue aproximadamente 36 % más baja en estado alimentado en comparación con el estado en ayunas, pero la exposición (evaluada por AUC_{inf}) fue similar tanto para el estado alimentado como en ayunas y demostró que el grado de absorción fue similar. Después de la Cmax, las concentraciones de EIDD-1931 disminuyeron de manera esencialmente monofásica tanto en estado alimentado como en ayunas y permanecieron cuantificables hasta entre 9 y 15 horas después de la dosis en estado alimentado y entre 6 y 9 horas en estado de ayuno. La t1/2 media fue similar entre los tratamientos con alimentos y en ayunas, con valores de 1,09 y 0,977 horas, respectivamente. Los parámetros farmacocinéticos en orina fueron similares a los informados para dosis ascendentes únicas.

Tabla 22:

Parámetro	200 mg Ayunas (N = 10)	200 mg Alimentado (W=10)
AUC_{last} **(ng.h/ml)**	1950 (29,9)	1870(29,0)
AUC_{inf} (ng.h/ml)	1980 (29,3)	1890(28,8)
C_{max} (ng/ml)	893 (36,8)	575 (27,7)
t_{max} (h)	1,00 (1,00 - 2,50)	3,00(2,00-4,00)

$t_{1/2}$ (h)	0,977(13,0)	1,09(16 3)
FE_{AUCINF}	—	0,955 (9,7)
FE_{Cmax}	—	0,644 (22,5)
Ae_{0-24} (mg)	1,76 (45,6)	1,63 (54,2)
Fe_{0-24} (%)	1,12 (45,6)	1,04 (54,2)

Se presentan medias geométricas (coeficiente porcentual de vanación) a excepción de tmax donde se presentan medianas (mínimo - máximo).

Abreviaturas: Aeo 24 = cantidad de la dosis administrada recuperada en la orina del tiempo 0 al 24 horas después de la dosis; AUC_{inf}= área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo desde el tiempo 0 extrapolado al infinito; AUC_{last} = área bajo la curva de concentración plasmática desde el tiempo 0 hasta la última concentración distinta de cero medible; C_{max} = concentración máxima observada; Fe_{0-24} = porcentaje de la dosis administrada recuperada de orina desde el tiempo 0 hasta las 24 horas posteriores a la dosis; FE_{AUCinf}= relación del área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo desde el tiempo 0 extrapolada al infinito (en ayunas); FE_{Cmax} = relación de concentración máxima observada (alimentado:en ayunas); $t_{1/2}$ = vida media e eliminación terminal aparente; t^ = tiempo de la máxima concentración observada

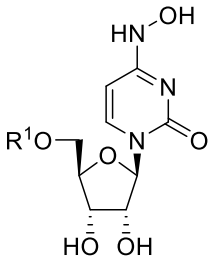
Existe una necesidad significativa de un fármaco antiviral contra los coronavirus con potencial pandémico que sea generalmente seguro y bien tolerado y que se pueda administrar fácilmente en el ámbito ambulatorio. La vía oral de administración de EIDD-2801 lo hace apropiado y conveniente para la administración a pacientes ambulatorios.

Será evidente para los expertos en la técnica que se pueden realizar diversas modificaciones y variaciones en la presente invención sin apartarse del alcance o espíritu de la invención. Otras realizaciones de la invención serán evidentes para los expertos en la materia a partir de la consideración de la memoria descriptiva y la práctica de la invención descrita en la presente. Se pretende que la memoria descriptiva y los ejemplos se consideren únicamente a modo de ejemplo, el verdadero alcance y espíritu de la invención es indicado por las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

Lo que se reivindica es:

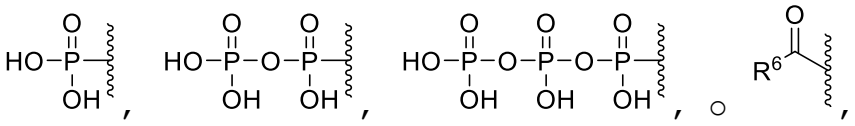
1. Una composición farmacéutica para el tratamiento de una infección de 2019nCoV/SARS-CoV-2, que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de Fórmula XXI,



Fórmula XXI

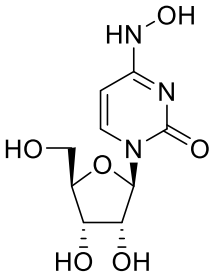
o un tautómero del mismo, o una sal farmacéutica o fisiológica del mismo, en la que

R^1 es H,



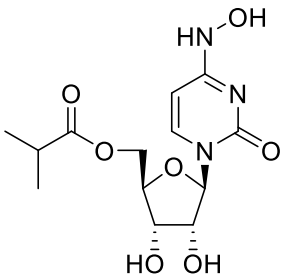
en donde R^6 es alquilo o carbociclilo.

2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde el compuesto tiene la siguiente estructura:



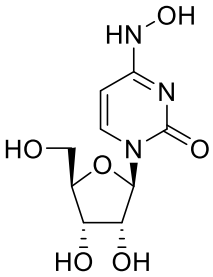
o un tautómero del mismo, o una sal farmacéutica o fisiológica del mismo.

3. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde el compuesto tiene la siguiente estructura:



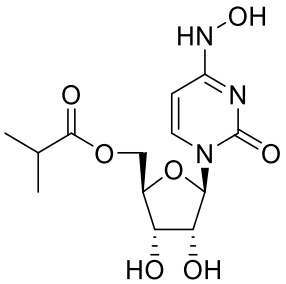
o un tautómero del mismo, o una sal farmacéutica o fisiológica del mismo.

4. Una composición farmacéutica para el tratamiento de COVID-19, que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto con la siguiente estructura:



o un tautómero del mismo, o una sal farmacéutica o fisiológica del mismo.

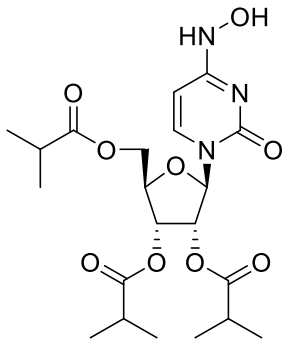
5. Una composición farmacéutica para el tratamiento de COVID-19, que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto con la siguiente estructura:



o un tautómero del mismo, o una sal farmacéutica o fisiológica del mismo.

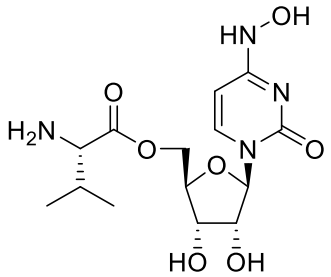
6. Una composición farmacéutica para el tratamiento de la infección con 2019nCoV/SARS-CoV-2, que comprende un

excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto con la siguiente estructura:



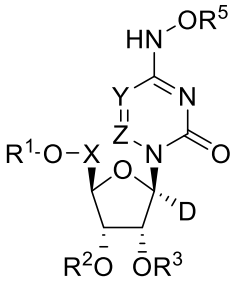
o un tautómero del mismo, o una sal farmacéutica o sal fisiológica del mismo.

7. Una composición farmacéutica para el tratamiento de la infección con 2019nCoV/SARS-CoV-2, que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto con la siguiente estructura:



o un tautómero del mismo, o una sal farmacéutica o sal fisiológica del mismo.

8. Una composición farmacéutica para el tratamiento de la infección con 2019nCoV/SARS-CoV-2, que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de Fórmula I,



Formula I

o un tautómero del mismo, o una sal farmacéutica o sal fisiológica del mismo, en donde

X es CH_2, $CHCH_3$, $C(CH_3)_2$, CHF, CF_2, o CD_2;

Y es N o CR′;

Z es N o CR″;

R′ es hidrógeno, deuterio, halógeno, hidroxilo, amino, tiol, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, cicloalquilo, heterociclilo, o carbonilo, en donde R′ está opcionalmente sustituido con uno o más, los mismos o diferentes, R^{10};

R″ es hidrógeno, deuterio, halógeno, hidroxilo, amino, tiol, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, cicloalquilo, heterociclilo, hidroxilo, tiol, o carbonilo, en donde R″ está opcionalmente sustituido con uno o más, los mismos o diferentes, R^{10};

R^1, R^2, R^3, y R^5 se seleccionan cada uno de modo independiente de H, o junto con el oxígeno al que están unidos forman ésteres opcionalmente sustituidos, ésteres ramificados opcionalmente sustituidos, carbonatos opcionalmente sustituidos, carbamatos opcionalmente sustituidos, tioésteres opcionalmente sustituidos, tioésteres ramificados opcionalmente sustituidos, tiocarbonatos opcionalmente sustituidos, tiocarbonatos de sulfenilo, tiocarbonatos de sulfenilo opcionalmente sustituidos, éster de 2-hidroxipropanoato, éster de 2-hidroxipropanoato opcionalmente sustituido, S-tiocarbonato opcionalmente sustituido, ditiocarbonatos opcionalmente sustituidos, tiocarbamatos opcionalmente sustituidos, oximetoxicarbonilo opcionalmente sustituido, oximetoxicarbonato, oximetoxicarbonato opcionalmente sustituido, oximetoxitiocarbonilo opcionalmente sustituido, oximetilcarbonilo opcionalmente sustituido, oximetiltiocarbonilo opcionalmente sustituido, oximetoxitiocarbonato, oximetoxitiocarbonato opcionalmente sustituido, ésteres de L-aminoácidos, ésteres de D-

aminoácidos, ésteres de L-aminoácidos N-sustituidos, ésteres de L-aminoácidos N,N-disustituidos, ésteres de D-aminoácidos N-sustituidos, Ésteres de D-aminoácidos N,N-disustituidos, sulfenilo opcionalmente sustituido, sulfinilo, sulfonilo, sulfito, sulfato, sulfonamida, imidato opcionalmente sustituido, hidrazonato opcionalmente sustituido, oximilo opcionalmente sustituido, imidinilo opcionalmente sustituido, imidilo opcionalmente sustituido, aminal opcionalmente sustituido, hemiaminal opcionalmente sustituido, acetal opcionalmente sustituido, hemiacetal opcionalmente sustituido, carbonimidato opcionalmente sustituido, tiocarbonimidato opcionalmente sustituido, carbonimidilo opcionalmente sustituido, carbamimidato opcionalmente sustituido, carbamimidilo opcionalmente sustituido, tioacetal opcionalmente sustituido, S-acil-2-tioetilo opcionalmente sustituido, (aciloxibencil)éter, (aciloxibencil)éster, éster de PEG, carbonato de PEG, bis-(aciloxibencilo)ésteres opcionalmente sustituidos, (aciloxibencilo)ésteres opcionalmente sustituidos, o ésteres de BAB, en donde R^1, R^2, R^3, y R^5 están opcionalmente sustituidos con uno o más, los mismos o diferentes, R^{10};

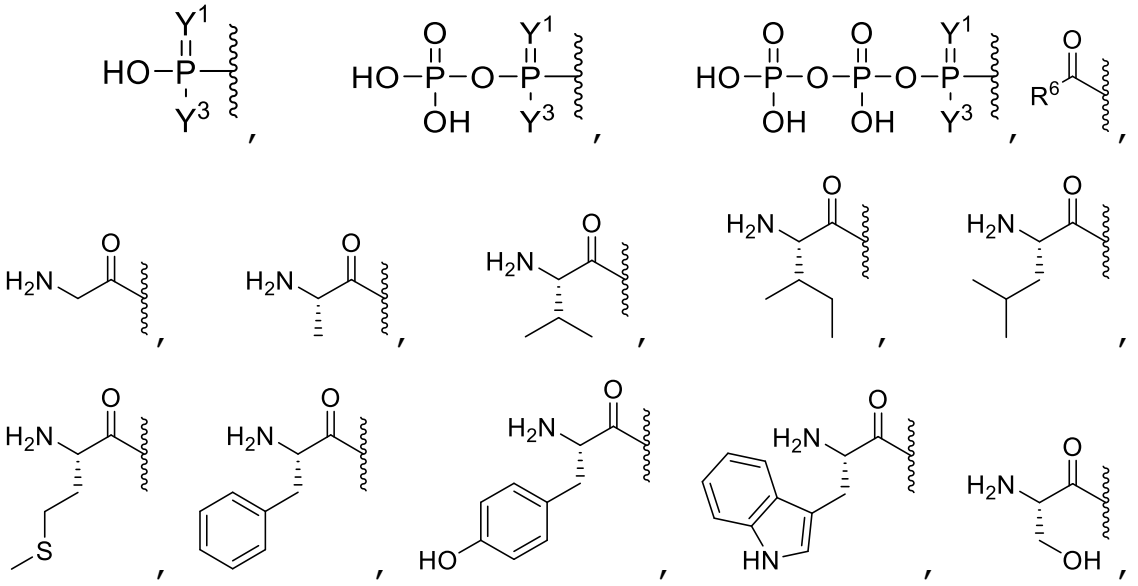
R^{10} es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, $(alquil)_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcanoamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo,

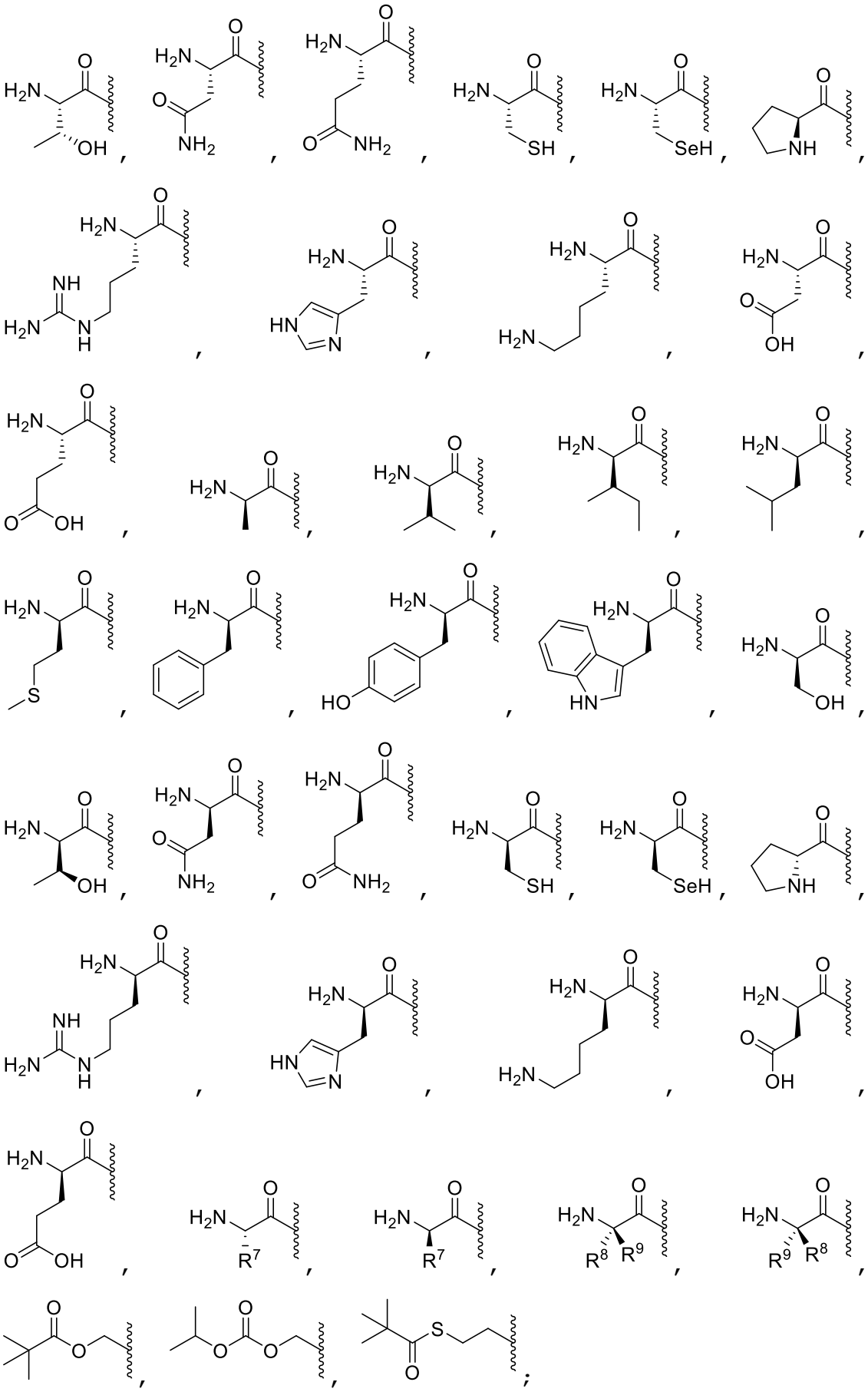
sulfonilo, lípido, nitro, o carbonilo, en donde R^{10} está opcionalmente sustituido con uno o más, los mismos o diferentes, R^{11};

R^{11} es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, $(alquil)_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcanoamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro, o carbonilo; y

Lípido es un alquilo C_{11}-C_{22} superior, alcoxi C_{11}-C_{22} superior, polietilenglicol o arilo sustituido con un grupo alquilo, o un lípido descripto en la presente.

9. La formulación farmacéutica de la reivindicación 8, en donde R^1, R^2, R^3, y R^5 se seleccionan cada uno de modo independiente de H,





Y^1 es O o S;

Y^3 es OH o $BH_3^-M^+$, donde M es Li, Na, K, NH_4, $(CH_3CH_2)_3NH$, $(CH_3CH_2CH_2CH_2)_4N$;

R^6 es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, $(alquil)_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcanoamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, ciano, o lípido, en donde R^6 está opcionalmente sustituido con uno o más, los mismos o diferentes, R^{10};

R^7 es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, $(alquil)_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcanoamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro, o carbonilo, en donde R^7 está opcionalmente sustituido con uno o más, los mismos o diferentes, R^{10};

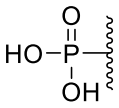
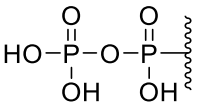
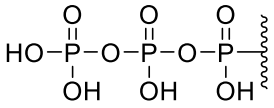
R^8 es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo,

heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)$_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcanoamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro, o carbonilo, en donde R^8 está opcionalmente sustituido con uno o más, los mismos o diferentes, R^{10};

R^9 es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)$_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcanoamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro, o carbonilo, en donde R^9 está opcionalmente sustituido con uno o más, los mismos o diferentes, R^{10};

R^7, R^8, y R^9 pueden formar un anillo con el carbono α al que están unidos y el grupo amino unido al carbono α; y

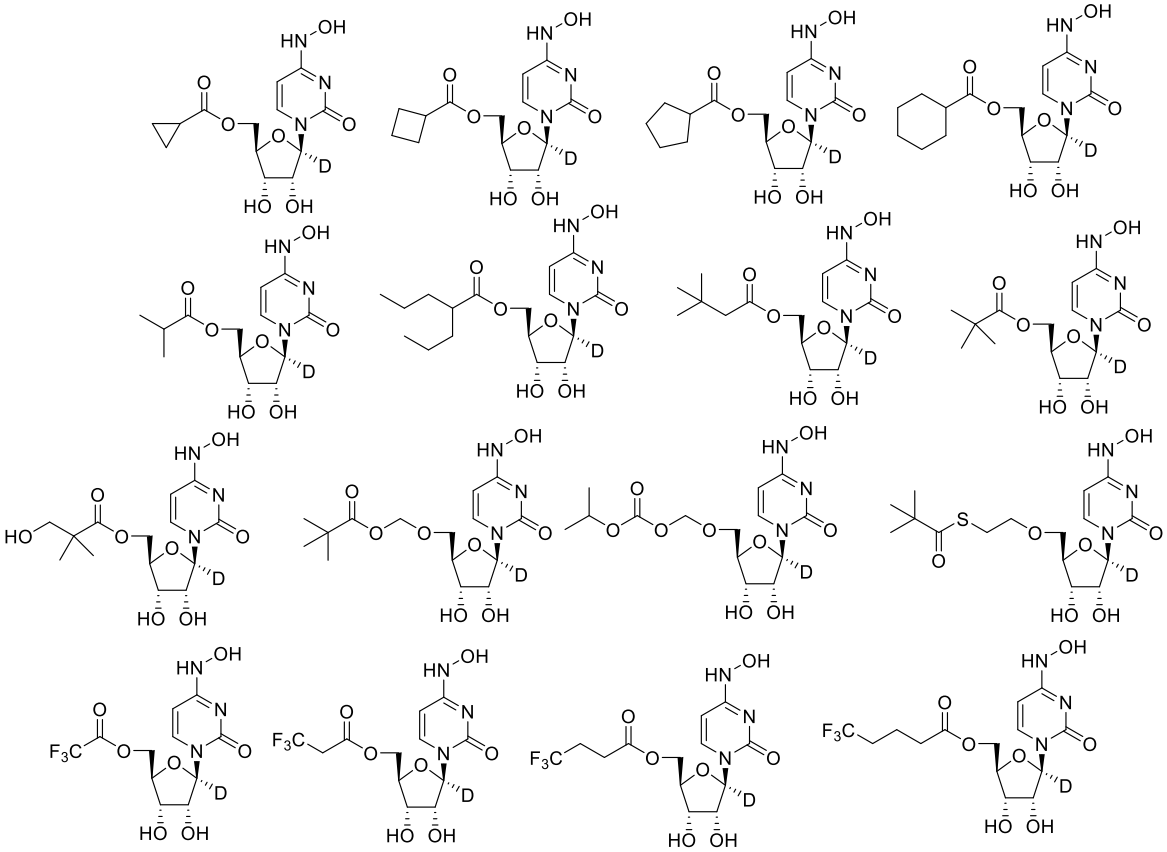
R^8 y R^9 pueden formar un anillo con el carbono α al que están unidos.

10. La formulación farmacéutica de la reivindicación 9, en donde R^1 es hidrógeno,  ,  , o  .

11. La formulación farmacéutica de la reivindicación 8, en donde R′ es metilo, fluoro, hidroximetilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, trideuterometilo, tiometilo, ácido carboxílico, formilo, vinilo, o etinilo.

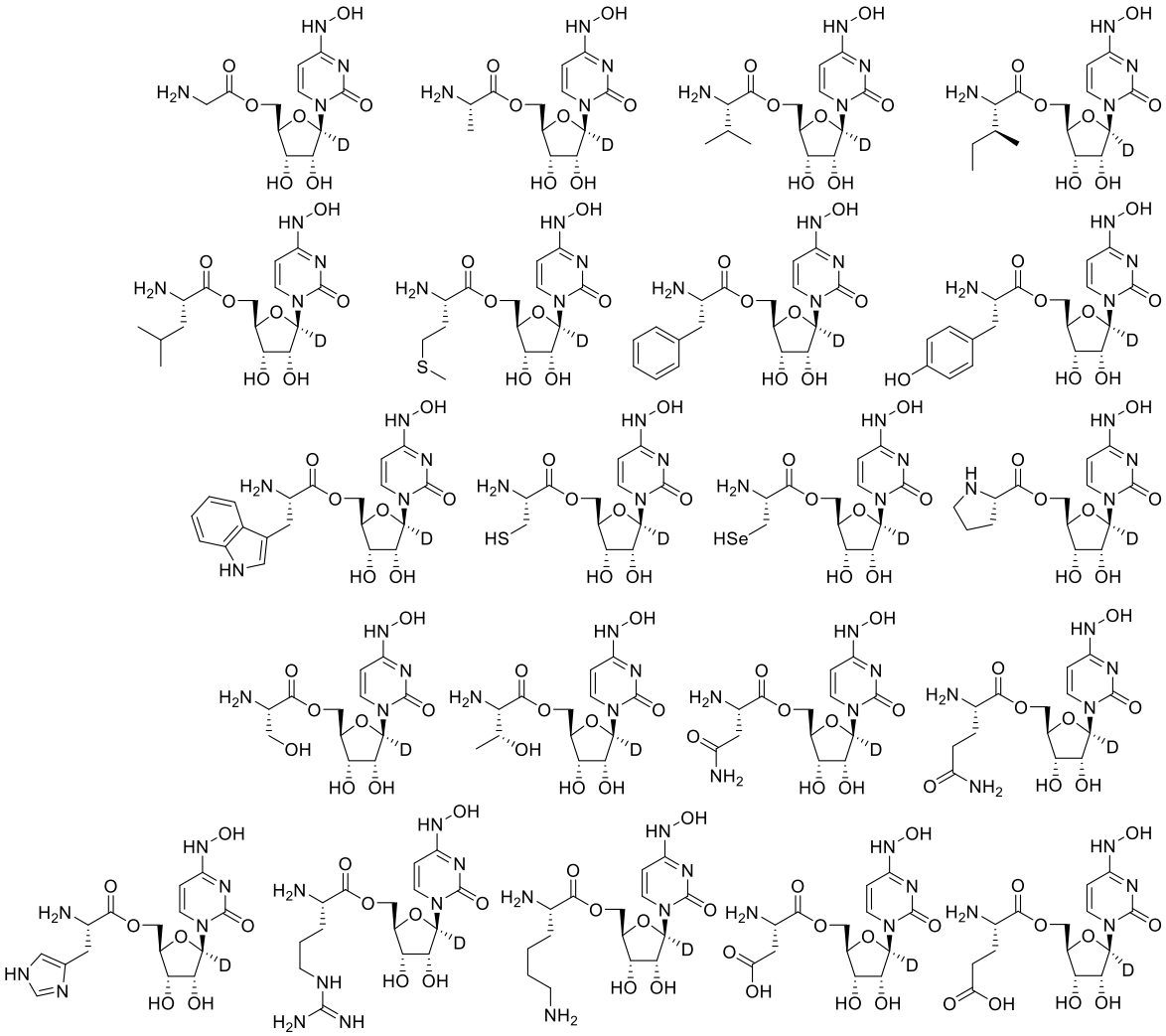
12. La formulación farmacéutica de la reivindicación 8, en donde R″ es metilo, fluoro, hidroximetilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, trideuterometilo, tiometilo, ácido carboxílico, formilo, vinilo, o etinilo.

13. La formulación farmacéutica de la reivindicación 8, en donde el compuesto se selecciona de los siguientes:



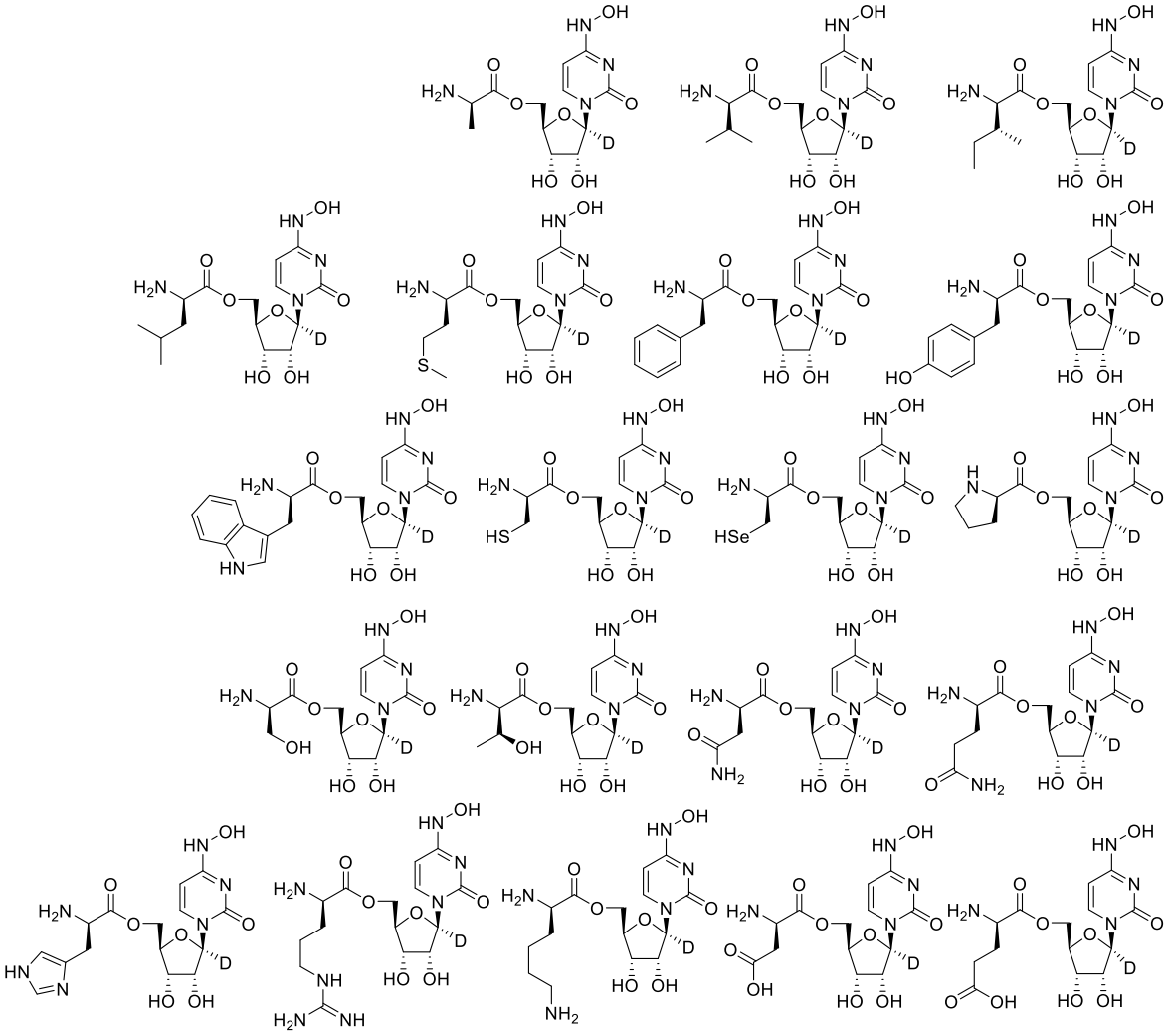
o un tautómero del mismo, o una sal farmacéutica o sal fisiológica del mismo.

14. La formulación farmacéutica de la reivindicación 8, en donde el compuesto se selecciona de los siguientes:



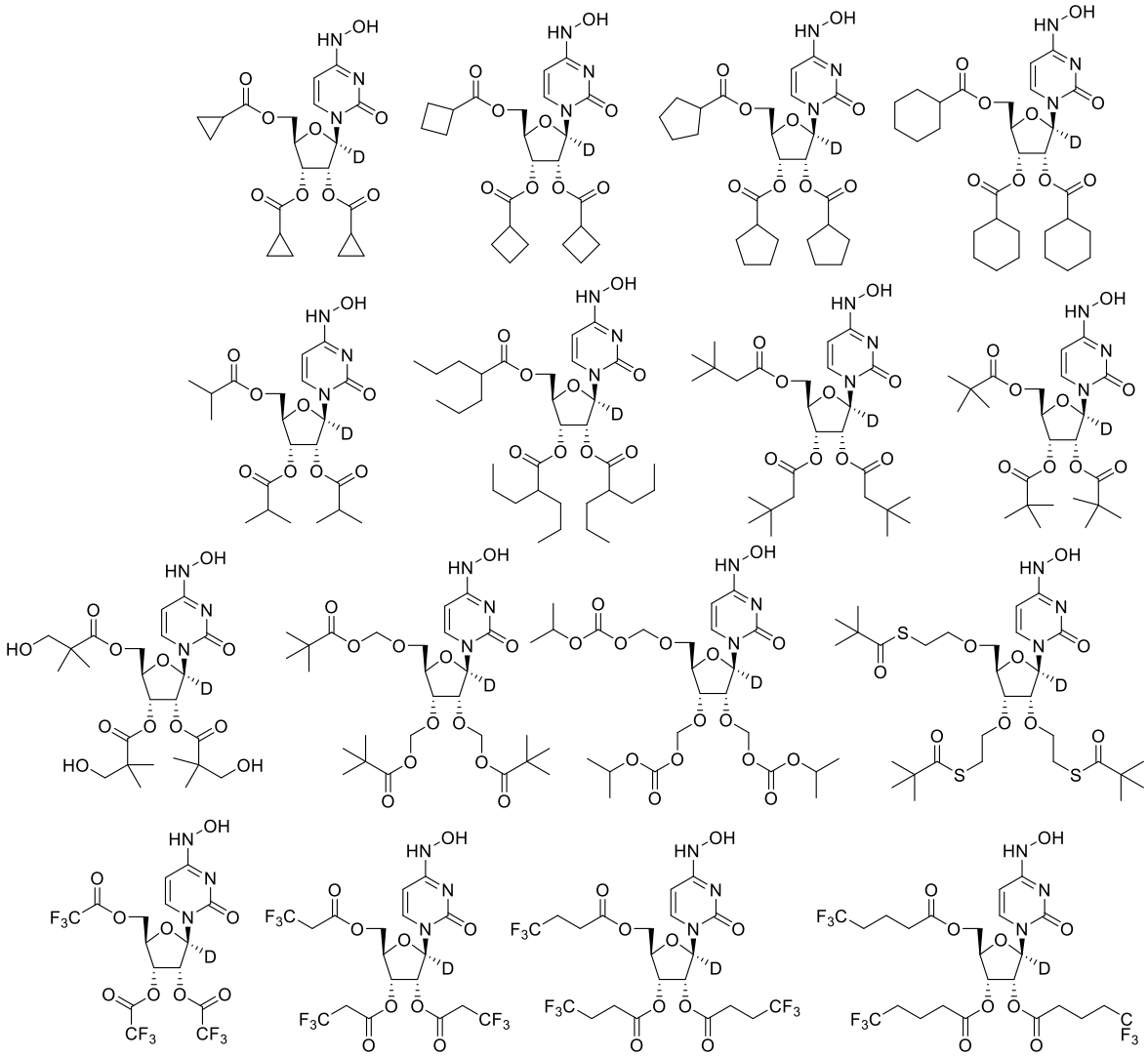
o un tautómero del mismo, o una sal farmacéutica o sal fisiológica del mismo.

15. La formulación farmacéutica de la reivindicación 8, en donde el compuesto se selecciona de los siguientes:



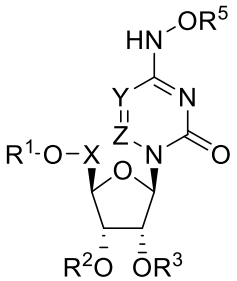
o un tautómero del mismo, o una sal farmacéutica o sal fisiológica del mismo.

16. La formulación farmacéutica de la reivindicación 8, en donde el compuesto se selecciona de los siguientes:



o un tautómero del mismo, o una sal farmacéutica o sal fisiológica del mismo.

17. Una composición farmacéutica para el tratamiento de infección con 2019nCoV/SARS-CoV-2 , en donde el compuesto es un compuesto de fórmula II,



Formula II

o un tautómero del mismo, o una sal farmacéutica o sal fisiológica del mismo, en donde

X es CH_2, $CHCH_3$, $C(CH_3)_2$, CHF, CF_2, o CD_2;

Y es N o CR’;

Z es N o CR”;

R’ es hidrógeno, deuterio, halógeno, hidroxilo, amino, tiol, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, cicloalquilo, heterociclilo, o carbonilo, en donde R’ está opcionalmente sustituido con uno o más, los mismos o diferentes, R^{10};

R” es hidrógeno, deuterio, halógeno, hidroxilo, amino, tiol, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, cicloalquilo, heterociclilo, hidroxilo, tiol, o carbonilo, en donde R” está opcionalmente sustituido con uno o más, los mismos o diferentes, R^{10};

R^1, R^2, R^3, y R^5 se seleccionan cada uno de modo independiente de H, o, junto con el oxígeno al que están unidos, forman ésteres opcionalmente sustituidos, ésteres ramificados opcionalmente sustituidos, carbonatos opcionalmente sustituidos, carbamatos opcionalmente sustituidos, tioésteres opcionalmente sustituidos, tioésteres ramificados opcionalmente sustituidos, tiocarbonatos opcionalmente sustituidos, tiocarbonatos de sulfenilo, tiocarbonatos de sulfenilo opcionalmente sustituidos, éster de 2-hidroxipropanoato, éster de 2-hidroxipropanoato opcionalmente sustituido, S-tiocarbonato opcionalmente sustituido, ditiocarbonatos opcionalmente sustituidos, tiocarbamatos opcionalmente sustituidos, oximetoxicarbonilo opcionalmente sustituido, oximetoxicarbonato, oximetoxicarbonato opcionalmente sustituido, oximetoxitiocarbonilo opcionalmente sustituido, oximetilcarbonilo opcionalmente sustituido, oximetiltiocarbonilo opcionalmente sustituido, oximetoxitiocarbonato, oximetoxitiocarbonato opcionalmente sustituido, ésteres de L-aminoácidos, ésteres de D-aminoácidos,, Ésteres de L-aminoácidos N-sustituidos,

ésteres de L-aminoácidos N,N-disustituidos, ésteres de D-aminoácidos N-sustituidos, Ésteres de D-aminoácidos N,N-disustituidos, sulfenilo opcionalmente sustituido, sulfinilo, sulfonilo, sulfito, sulfato, sulfonamida, imidato opcionalmente sustituido, hidrazonato opcionalmente sustituido, oximilo opcionalmente sustituido, imidinilo opcionalmente sustituido, imidilo opcionalmente sustituido, aminal opcionalmente sustituido, hemiaminal opcionalmente sustituido, acetal opcionalmente sustituido, hemiacetal opcionalmente sustituido, carbonimidato opcionalmente sustituido, tiocarbonimidato opcionalmente sustituido, carbonimidilo opcionalmente sustituido, carbamimidato opcionalmente sustituido, carbamimidilo opcionalmente sustituido, tioacetal opcionalmente sustituido, S-acil-2-tioetilo opcionalmente sustituido, (aciloxibencil)éter, (aciloxibencil)éster, éster de PEG, carbonato de PEG, bis-(aciloxibencilo)ésteres opcionalmente sustituidos, (aciloxibencilo)ésteres opcionalmente sustituidos, o ésteres de BAB, en donde R^1, R^2, R^3, y R^5 están opcionalmente sustituidos con uno o más, los mismos o diferentes, R^{10};

con la condición de que R^1, R^2, R^3, y R^5 que no sean todos H;

R^{10} es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, $(alquil)_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcanoamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio,

cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro, o carbonilo, en donde R^{10} está opcionalmente sustituido con uno o más, los mismos o diferentes, R^{11};

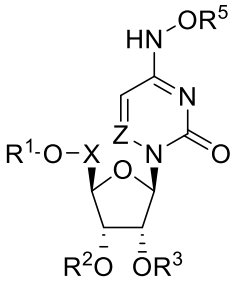
R^{11} es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, $(alquil)_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcanoamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro, o carbonilo; y

Lípido es un alquilo C_{11}-C_{22} superior, alcoxi C_{11}-C_{22} superior, polietilenglicol o arilo sustituido con un grupo alquilo, o un lípido descripto en la presente.

18. La formulación farmacéutica de la reivindicación 17, en donde R’ es metilo, fluoro, hidroximetilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, trideuterometilo, tiometilo, ácido carboxílico, formilo, vinilo, o etinilo.

19. La formulación farmacéutica de la reivindicación 17, en donde R” es metilo, fluoro, hidroximetilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, trideuterometilo, tiometilo, ácido carboxílico, formilo, vinilo, o etinilo.

20. Una composición farmacéutica para el tratamiento de la infección con 2019nCoV/SARS-CoV-2, que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de Fórmula III,



Formula III

o un tautómero del mismo, o una sal farmacéutica o sal fisiológica del mismo, en donde

X es CH_2, $CHCH_3$, $C(CH_3)_2$, CHF, CF_2, o CD_2;

Z es N o CR";

R" es hidrógeno, deuterio, halógeno, hidroxilo, amino, tiol, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, cicloalquilo, heterociclilo, hidroxilo, tiol, o carbonilo, en donde R" está opcionalmente sustituido con uno o más, los mismos o diferentes, R^{10};

R^1, R^2, R^3, y R^5 se seleccionan cada uno de modo independiente de H, o, junto con el oxígeno al que están unidos, forman ésteres opcionalmente sustituidos, ésteres ramificados opcionalmente sustituidos, carbonatos opcionalmente sustituidos, carbamatos opcionalmente sustituidos, tioésteres opcionalmente sustituidos, tioésteres ramificados opcionalmente sustituidos, tiocarbonatos opcionalmente sustituidos, tiocarbonatos de sulfenilo, tiocarbonatos de sulfenilo opcionalmente sustituidos, éster de 2-hidroxipropanoato, éster de 2-hidroxipropanoato opcionalmente sustituido, S-tiocarbonato opcionalmente sustituido, ditiocarbonatos opcionalmente sustituidos, tiocarbamatos opcionalmente sustituidos, oximetoxicarbonilo opcionalmente sustituido, oximetoxicarbonato, oximetoxicarbonato opcionalmente sustituido, oximetoxitiocarbonilo opcionalmente sustituido, oximetilcarbonilo opcionalmente sustituido, oximetiltiocarbonilo opcionalmente sustituido,

oximetoxitiocarbonato, oximetoxitiocarbonato opcionalmente sustituido, ésteres de L-aminoácidos, ésteres de D-aminoácidos,, Ésteres de L-aminoácidos N-sustituidos, ésteres de L-aminoácidos N,N-disustituidos, ésteres de D-aminoácidos N-sustituidos, Ésteres de D-aminoácidos N,N-disustituidos, sulfenilo opcionalmente sustituido, sulfinilo, sulfonilo, sulfito, sulfato, sulfonamida, imidato opcionalmente sustituido, hidrazonato opcionalmente sustituido, oximilo opcionalmente sustituido, imidinilo opcionalmente sustituido, imidilo opcionalmente sustituido, aminal opcionalmente sustituido, hemiaminal opcionalmente sustituido, acetal opcionalmente sustituido, hemiacetal opcionalmente sustituido, carbonimidato opcionalmente sustituido, tiocarbonimidato opcionalmente sustituido, carbonimidilo opcionalmente sustituido, carbamimidato opcionalmente sustituido, carbamimidilo opcionalmente sustituido, tioacetal opcionalmente sustituido, S-acil-2-tioetilo opcionalmente sustituido, (aciloxibencil)éter, (aciloxibencil)éster, éster de PEG, carbonato de PEG, bis-(aciloxibencilo)ésteres opcionalmente sustituidos, (aciloxibencilo)ésteres opcionalmente sustituidos, o ésteres de BAB, en donde R^1, R^2, R^3, y R^5 están opcionalmente sustituidos con uno o más, los mismos o diferentes, R^{10};

con la condición de que R^1, R^2, R^3, y R^5 que no sean todos H;

R^{10} es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, $(alquil)_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino,

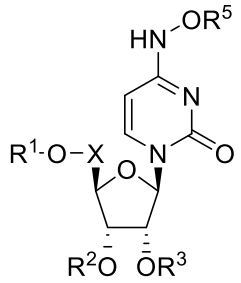
cicloalcanoamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro, o carbonilo, en donde R^{10} está opcionalmente sustituido con uno o más, los mismos o diferentes, R^{11};

R^{11} es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, $(alquil)_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcanoamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro, o carbonilo; y

Lípido es un alquilo C_{11}-C_{22} superior, alcoxi C_{11}-C_{22} superior, polietilenglicol o arilo sustituido con un grupo alquilo, o un lípido descripto en la presente.

21. La formulación farmacéutica de la reivindicación 20, en donde R″ es metilo, fluoro, hidroximetilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, trideuterometilo, tiometilo, ácido carboxílico, formilo, vinilo, o etinilo.

22. Una composición farmacéutica para el tratamiento de la infección con 2019nCoV/SARS-CoV-2, que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de Fórmula IV,



Formula IV

o un tautómero del mismo, o una sal farmacéutica o sal fisiológica del mismo, en donde

X es $CHCH_3$, $C(CH_3)_2$, CHF, CF_2, o CD_2;

R^1, R^2, R^3, y R^5 se seleccionan cada uno de modo independiente de H, o, junto con el oxígeno al que están unidos, forman ésteres opcionalmente sustituidos, ésteres ramificados opcionalmente sustituidos, carbonatos opcionalmente sustituidos, carbamatos opcionalmente sustituidos, tioésteres opcionalmente sustituidos, tioésteres ramificados opcionalmente sustituidos, tiocarbonatos opcionalmente sustituidos, tiocarbonatos de sulfenilo, tiocarbonatos de sulfenilo opcionalmente sustituidos, éster de 2-hidroxipropanoato, éster de 2-hidroxipropanoato opcionalmente sustituido, S-tiocarbonato opcionalmente sustituido, ditiocarbonatos opcionalmente sustituidos, tiocarbamatos opcionalmente sustituidos, oximetoxicarbonilo opcionalmente sustituido, oximetoxicarbonato, oximetoxicarbonato opcionalmente sustituido, oximetoxitiocarbonilo opcionalmente sustituido, oximetilcarbonilo opcionalmente sustituido, oximetiltiocarbonilo opcionalmente sustituido, oximetoxitiocarbonato, oximetoxitiocarbonato opcionalmente sustituido, ésteres de L-aminoácidos, ésteres de D-aminoácidos,, Ésteres de L-aminoácidos N-sustituidos, ésteres de L-aminoácidos N,N-disustituidos, ésteres de D-aminoácidos N-sustituidos, Ésteres de D-aminoácidos N,N-disustituidos, sulfenilo opcionalmente sustituido, sulfinilo, sulfonilo, sulfito, sulfato, sulfonamida,

imidato opcionalmente sustituido, hidrazonato opcionalmente sustituido, oximilo opcionalmente sustituido, imidinilo opcionalmente sustituido, imidilo opcionalmente sustituido, aminal opcionalmente sustituido, hemiaminal opcionalmente sustituido, acetal opcionalmente sustituido, hemiacetal opcionalmente sustituido, carbonimidato opcionalmente sustituido, tiocarbonimidato opcionalmente sustituido, carbonimidilo opcionalmente sustituido, carbamimidato opcionalmente sustituido, carbamimidilo opcionalmente sustituido, tioacetal opcionalmente sustituido, S-acil-2-tioetilo opcionalmente sustituido, (aciloxibencil)éter, (aciloxibencil)éster, éster de PEG, carbonato de PEG, bis-(aciloxibencilo)ésteres opcionalmente sustituidos, (aciloxibencilo)ésteres opcionalmente sustituidos, o ésteres de BAB, en donde R^1, R^2, R^3, y R^5 están opcionalmente sustituidos con uno o más, los mismos o diferentes, R^{10};

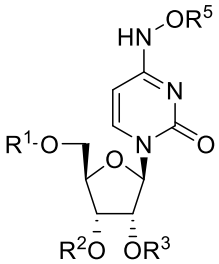
con la condición de que R^1, R^2, R^3, y R^5 que no sean todos H;

R^{10} es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, $(alquil)_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcanoamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro, o carbonilo, en donde R^{10} está opcionalmente sustituido con uno o más, los mismos o diferentes, R^{11};

R^{11} es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)$_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcanoamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro, o carbonilo; y

Lípido es un alquilo C_{11}-C_{22} superior, alcoxi C_{11}-C_{22} superior, polietilenglicol o arilo sustituido con un grupo alquilo, o un lípido descripto en la presente.

23. Una composición farmacéutica para el tratamiento de la infección con 2019nCoV/SARS-CoV-2, que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de Fórmula V,



Formula V

o un tautómero del mismo, o una sal farmacéutica o sal fisiológica del mismo, en donde

-O-R^1, -O-R^2, -O-R^3, y -O-R^5 se seleccionan cada uno de modo independiente de los siguientes: ésteres opcionalmente sustituidos, ésteres ramificados opcionalmente sustituidos, carbonatos opcionalmente sustituidos, carbamatos opcionalmente sustituidos, tioésteres opcionalmente sustituidos, tioésteres ramificados opcionalmente

sustituidos, tiocarbonatos opcionalmente sustituidos, tiocarbonatos de sulfenilo, tiocarbonatos de sulfenilo opcionalmente sustituidos, éster de 2-hidroxipropanoato, éster de 2-hidroxipropanoato opcionalmente sustituido, S-tiocarbonato opcionalmente sustituido, ditiocarbonatos opcionalmente sustituidos, tiocarbamatos opcionalmente sustituidos, oximetoxicarbonilo opcionalmente sustituido, oximetoxicarbonato, oximetoxicarbonato opcionalmente sustituido, oximetoxitiocarbonilo opcionalmente sustituido, oximetilcarbonilo opcionalmente sustituido, oximetiltiocarbonilo opcionalmente sustituido, oximetoxitiocarbonato, oximetoxitiocarbonato opcionalmente sustituido, ésteres de L-aminoácidos, ésteres de D-aminoácidos,, Ésteres de L-aminoácidos N-sustituidos, ésteres de L-aminoácidos N,N-disustituidos, ésteres de D-aminoácidos N-sustituidos, Ésteres de D-aminoácidos N,N-disustituidos, sulfenilo opcionalmente sustituido, sulfinilo, sulfonilo, sulfito, sulfato, sulfonamida, imidato opcionalmente sustituido, hidrazonato opcionalmente sustituido, oximilo opcionalmente sustituido, imidinilo opcionalmente sustituido, imidilo opcionalmente sustituido, aminal opcionalmente sustituido, hemiaminal opcionalmente sustituido, acetal opcionalmente sustituido, hemiacetal opcionalmente sustituido, carbonimidato opcionalmente sustituido, tiocarbonimidato opcionalmente sustituido, carbonimidilo opcionalmente sustituido, carbamimidato opcionalmente sustituido, carbamimidilo opcionalmente sustituido, tioacetal opcionalmente sustituido, S-acil-2-tioetilo opcionalmente sustituido, (aciloxibencil)éter, (aciloxibencil)éster, éster de PEG, carbonato de PEG, bis-(aciloxibencilo)ésteres opcionalmente sustituidos, (aciloxibencilo)ésteres opcionalmente sustituidos, o ésteres de BAB, en donde R^1, R^2, R^3, y R^5 están

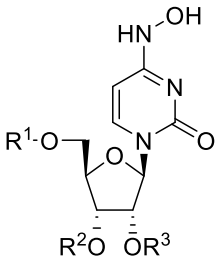
opcionalmente sustituidos con uno o más, los mismos o diferentes, R^{10};

R^{10} es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, $(alquil)_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcanoamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro, o carbonilo, en donde R^{10} está opcionalmente sustituido con uno o más, los mismos o diferentes, R^{11};

R^{11} es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, $(alquil)_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcanoamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro, o carbonilo; y

Lípido es un alquilo C_{11}-C_{22} superior, alcoxi C_{11}-C_{22} superior, polietilenglicol o arilo sustituido con un grupo alquilo, o un lípido descripto en la presente.

24. Una composición farmacéutica para el tratamiento de la infección con 2019nCoV/SARS-CoV-2, que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de Fórmula VI,



Formula VI

o un tautómero del mismo, o una sal farmacéutica o sal fisiológica del mismo, en donde

$-O-R^1$, $-O-R^2$, y $-O-R^3$ se seleccionan cada uno de modo independiente de los siguientes: carbonatos opcionalmente sustituidos, carbamatos opcionalmente sustituidos, tioésteres opcionalmente sustituidos, tioésteres ramificados opcionalmente sustituidos, tiocarbonatos opcionalmente sustituidos, tiocarbonatos de sulfenilo, tiocarbonatos de sulfenilo opcionalmente sustituidos, éster de 2-hidroxipropanoato, éster de 2-hidroxipropanoato opcionalmente sustituido, S-tiocarbonato opcionalmente sustituido, ditiocarbonatos opcionalmente sustituidos, tiocarbamatos opcionalmente sustituidos, oximetoxicarbonilo opcionalmente sustituido, oximetoxicarbonato, oximetoxicarbonato opcionalmente sustituido, oximetoxitiocarbonilo opcionalmente sustituido, oximetilcarbonilo opcionalmente sustituido, oximetiltiocarbonilo opcionalmente sustituido, oximetoxitiocarbonato, oximetoxitiocarbonato opcionalmente sustituido, ésteres de L-aminoácidos, ésteres de D-aminoácidos, ésteres de L-aminoácidos N-sustituidos, ésteres de L-aminoácidos N,N-disustituidos, ésteres de D-aminoácidos N-sustituidos, ésteres de D-aminoácidos N,N-disustituidos, oximetoxi amino éster, sulfenilo

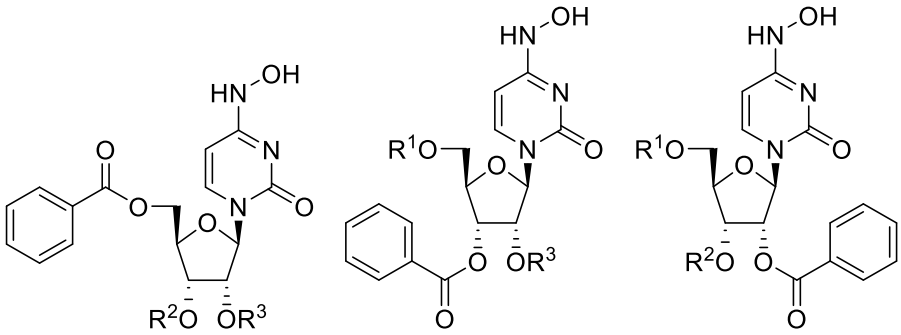
opcionalmente sustituido, sulfinilo, sulfonilo, sulfito, sulfato, sulfonamida, imidato opcionalmente sustituido, hidrazonato opcionalmente sustituido, oximilo opcionalmente sustituido, imidinilo opcionalmente sustituido, imidilo opcionalmente sustituido, aminal opcionalmente sustituido, hemiaminal opcionalmente sustituido, acetal opcionalmente sustituido, hemiacetal opcionalmente sustituido, carbonimidato opcionalmente sustituido, tiocarbonimidato opcionalmente sustituido, carbonimidilo opcionalmente sustituido, carbamimidato opcionalmente sustituido, carbamimidilo opcionalmente sustituido, tioacetal opcionalmente sustituido, S-acil-2-tioetilo opcionalmente sustituido, (aciloxibencil)éter, (aciloxibencil)éster, éster de PEG, carbonato de PEG, bis-(aciloxibencilo)ésteres opcionalmente sustituidos, (aciloxibencilo)ésteres opcionalmente sustituidos, o ésteres de BAB, en donde R^1, R^2, y R^3 están opcionalmente sustituidos con uno o más, los mismos o diferentes, R^{10};

R^{10} es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, $(alquil)_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcanoamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro, o carbonilo, en donde R^{10} está opcionalmente sustituido con uno o más, los mismos o diferentes, R^{11};

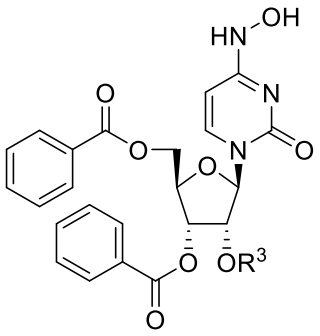
R^{11} es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, $(alquil)_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcanoamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro, o carbonilo; y

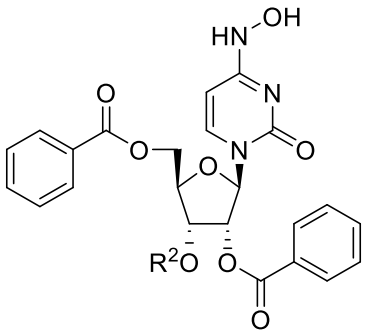
Lípido es un alquilo C_{11}-C_{22} superior, alcoxi C_{11}-C_{22} superior, polietilenglicol o arilo sustituido con un grupo alquilo, o un lípido descripto en la presente.

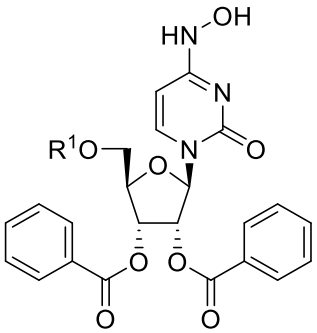
25. La formulación farmacéutica de la reivindicación 24, en donde el compuesto tiene la Fórmula VIa-f,



Formula VIa **Formula VIb** **Formula Vic**



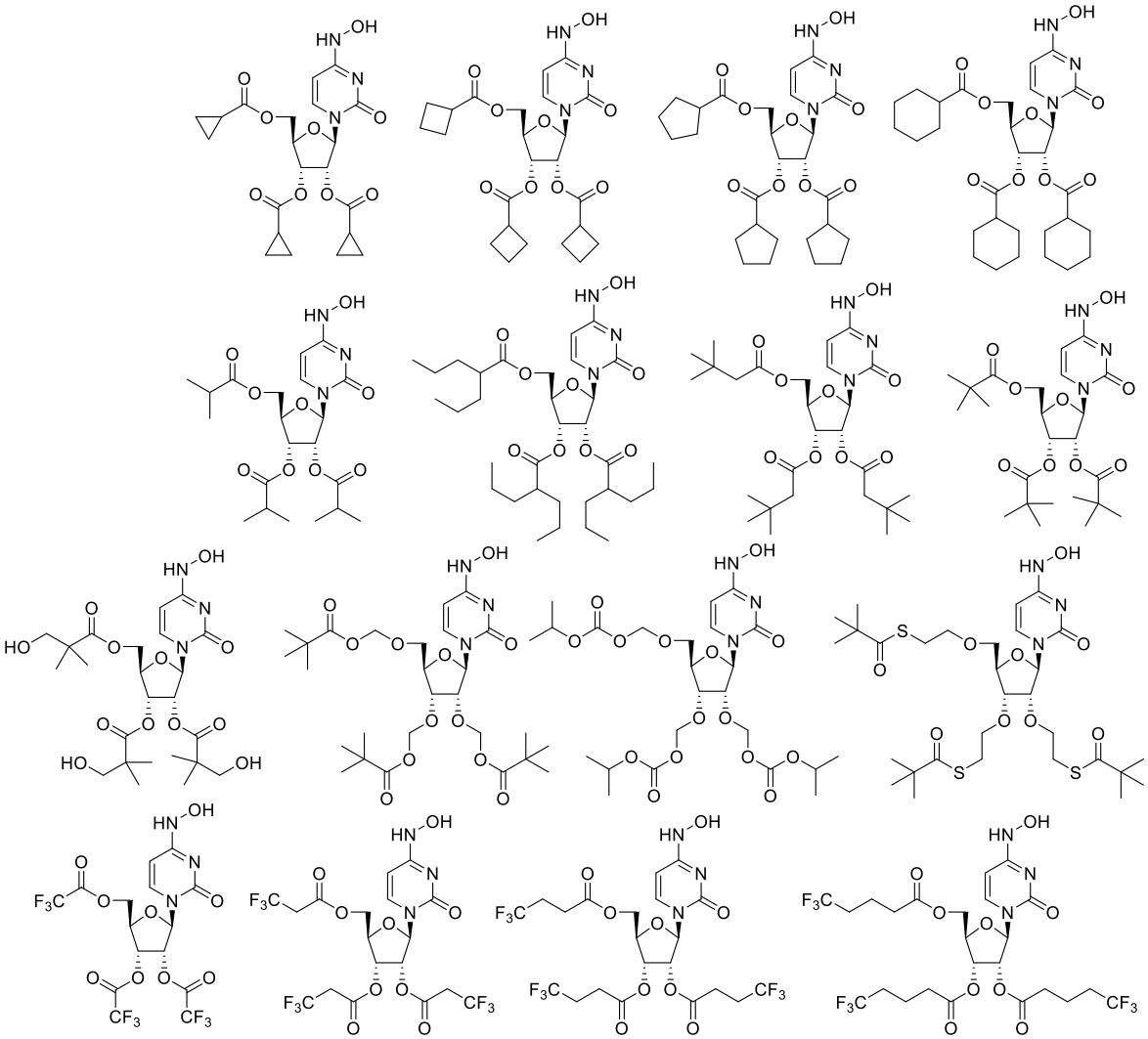




Formula VId **Formula VIe** **Formula VIf**

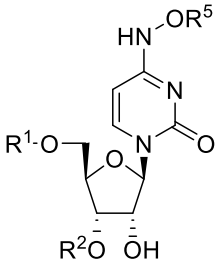
o un tautómero del mismo, o una sal farmacéutica o una sal fisiológica del mismo.

26. La formulación farmacéutica de la reivindicación 24, en donde el compuesto se selecciona de los siguientes:



o un tautómero del mismo, o una sal farmacéutica o una sal fisiológica del mismo.

27. Una composición farmacéutica para el tratamiento de la infección con 2019nCoV/SARS-CoV-2, que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de Fórmula VII,



Formula VII

o un tautómero del mismo, o una sal farmacéutica o sal fisiológica del mismo, en donde

$-O-R^1$, $-O-R^2$, y $-O-R^5$ se seleccionan cada uno de modo independiente de los siguientes: ésteres opcionalmente sustituidos, ésteres ramificados opcionalmente sustituidos, carbonatos opcionalmente sustituidos, carbamatos opcionalmente sustituidos, tioésteres opcionalmente sustituidos, tioésteres ramificados opcionalmente sustituidos, tiocarbonatos opcionalmente sustituidos, tiocarbonatos de sulfenilo, tiocarbonatos de sulfenilo opcionalmente sustituidos, éster de 2-hidroxipropanoato, éster de 2-hidroxipropanoato opcionalmente sustituido, S-tiocarbonato opcionalmente sustituido, ditiocarbonatos opcionalmente sustituidos, tiocarbamatos opcionalmente sustituidos, oximetoxicarbonilo opcionalmente sustituido, oximetoxicarbonato, oximetoxicarbonato opcionalmente sustituido, oximetoxitiocarbonilo opcionalmente sustituido, oximetilcarbonilo opcionalmente sustituido, oximetiltiocarbonilo opcionalmente sustituido, oximetoxitiocarbonato, oximetoxitiocarbonato opcionalmente sustituido, ésteres de L-aminoácidos, ésteres de D-aminoácidos,, Ésteres de L-aminoácidos N-sustituidos, ésteres de L-aminoácidos N,N-disustituidos, ésteres de D-aminoácidos N-sustituidos, Ésteres de D-aminoácidos N,N-disustituidos, sulfenilo opcionalmente sustituido, sulfinilo, sulfonilo, sulfito, sulfato, sulfonamida, imidato opcionalmente sustituido, hidrazonato opcionalmente sustituido, oximilo opcionalmente sustituido, imidinilo opcionalmente sustituido, imidilo opcionalmente sustituido, aminal opcionalmente sustituido, hemiaminal opcionalmente sustituido, acetal opcionalmente sustituido, hemiacetal opcionalmente sustituido, carbonimidato opcionalmente sustituido, tiocarbonimidato opcionalmente sustituido, carbonimidilo opcionalmente sustituido, carbamimidato opcionalmente sustituido, carbamimidilo opcionalmente sustituido, tioacetal opcionalmente sustituido, S-acil-2-

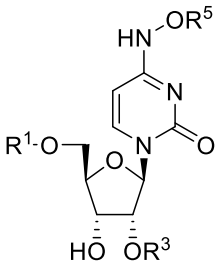
tioetilo opcionalmente sustituido, (aciloxibencil)éter, (aciloxibencil)éster, éster de PEG, carbonato de PEG, bis-(aciloxibencilo)ésteres opcionalmente sustituidos, (aciloxibencilo)ésteres opcionalmente sustituidos, o ésteres de BAB, en donde R^1, R^2, y R^5 están opcionalmente sustituidos con uno o más, los mismos o diferentes, R^{10};

R^{10} es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, $(alquil)_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcanoamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro, o carbonilo, en donde R^{10} está opcionalmente sustituido con uno o más, los mismos o diferentes, R^{11};

R^{11} es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, $(alquil)_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcanoamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro, o carbonilo; y

Lípido es un alquilo C_{11}-C_{22} superior, alcoxi C_{11}-C_{22} superior, polietilenglicol o arilo sustituido con un grupo alquilo, o un lípido descripto en la presente.

28. Una composición farmacéutica para el tratamiento de la infección con 2019nCoV/SARS-CoV-2, que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de Fórmula VIII,



Formula VIII

o un tautómero del mismo, o una sal farmacéutica o sal fisiológica del mismo, en donde

-O-R^1, -O-R^3, y -O-R^5 se seleccionan cada uno de modo independiente de los siguientes: ésteres opcionalmente sustituidos, ésteres ramificados opcionalmente sustituidos, carbonatos opcionalmente sustituidos, carbamatos opcionalmente sustituidos, tioésteres opcionalmente sustituidos, tioésteres ramificados opcionalmente sustituidos, tiocarbonatos opcionalmente sustituidos, tiocarbonatos de sulfenilo, tiocarbonatos de sulfenilo opcionalmente sustituidos, éster de 2-hidroxipropanoato, éster de 2-hidroxipropanoato opcionalmente sustituido, S-tiocarbonato opcionalmente sustituido, ditiocarbonatos opcionalmente sustituidos, tiocarbamatos opcionalmente sustituidos, oximetoxicarbonilo opcionalmente sustituido, oximetoxicarbonato, oximetoxicarbonato opcionalmente sustituido, oximetoxitiocarbonilo opcionalmente sustituido, oximetilcarbonilo opcionalmente sustituido, oximetiltiocarbonilo opcionalmente sustituido, oximetoxitiocarbonato, oximetoxitiocarbonato opcionalmente sustituido, ésteres de L-aminoácidos, ésteres de D-

aminoácidos,, Ésteres de L-aminoácidos N-sustituidos, ésteres de L-aminoácidos N,N-disustituidos, ésteres de D-aminoácidos N-sustituidos, Ésteres de D-aminoácidos N,N-disustituidos, sulfenilo opcionalmente sustituido, sulfinilo, sulfonilo, sulfito, sulfato, sulfonamida, imidato opcionalmente sustituido, hidrazonato opcionalmente sustituido, oximilo opcionalmente sustituido, imidinilo opcionalmente sustituido, imidilo opcionalmente sustituido, aminal opcionalmente sustituido, hemiaminal opcionalmente sustituido, acetal opcionalmente sustituido, hemiacetal opcionalmente sustituido, carbonimidato opcionalmente sustituido, tiocarbonimidato opcionalmente sustituido, carbonimidilo opcionalmente sustituido, carbamimidato opcionalmente sustituido, carbamimidilo opcionalmente sustituido, tioacetal opcionalmente sustituido, S-acil-2-tioetilo opcionalmente sustituido, (aciloxibencil)éter, (aciloxibencil)éster, éster de PEG, carbonato de PEG, bis-(aciloxibencilo)ésteres opcionalmente sustituidos, (aciloxibencilo)ésteres opcionalmente sustituidos, o ésteres de BAB, en donde R^1, R^3, y R^5 están opcionalmente sustituidos con uno o más, los mismos o diferentes, R^{10};

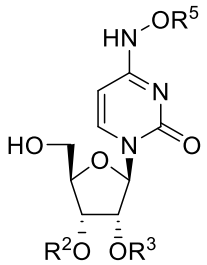
R^{10} es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, $(alquil)_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcanoamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro, o carbonilo, en donde R^{10} está

opcionalmente sustituido con uno o más, los mismos o diferentes, R^{11};

R^{11} es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, $(alquil)_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcanoamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro, o carbonilo; y

Lípido es un alquilo C_{11}-C_{22} superior, alcoxi C_{11}-C_{22} superior, polietilenglicol o arilo sustituido con un grupo alquilo, o un lípido descripto en la presente.

29. Una composición farmacéutica para el tratamiento de la infección con 2019nCoV/SARS-CoV-2, que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de Fórmula IX,



Formula IX

o un tautómero del mismo, o una sal farmacéutica o sal fisiológica del mismo, en donde

$-O-R^2$, $-O-R^3$, y $-O-R^5$ se seleccionan cada uno de modo independiente de los siguientes: ésteres opcionalmente sustituidos, ésteres ramificados opcionalmente sustituidos, carbonatos opcionalmente sustituidos, carbamatos

opcionalmente sustituidos, tioésteres opcionalmente sustituidos, tioésteres ramificados opcionalmente sustituidos, tiocarbonatos opcionalmente sustituidos, tiocarbonatos de sulfenilo, tiocarbonatos de sulfenilo opcionalmente sustituidos, éster de 2-hidroxipropanoato, éster de 2-hidroxipropanoato opcionalmente sustituido, S-tiocarbonato opcionalmente sustituido, ditiocarbonatos opcionalmente sustituidos, tiocarbamatos opcionalmente sustituidos, oximetoxicarbonilo opcionalmente sustituido, oximetoxicarbonato, oximetoxicarbonato opcionalmente sustituido, oximetoxitiocarbonilo opcionalmente sustituido, oximetilcarbonilo opcionalmente sustituido, oximetiltiocarbonilo opcionalmente sustituido, oximetoxitiocarbonato, oximetoxitiocarbonato opcionalmente sustituido, ésteres de L-aminoácidos, ésteres de D-aminoácidos,, Ésteres de L-aminoácidos N-sustituidos, ésteres de L-aminoácidos N,N-disustituidos, ésteres de D-aminoácidos N-sustituidos, Ésteres de D-aminoácidos N,N-disustituidos, sulfenilo opcionalmente sustituido, sulfinilo, sulfonilo, sulfito, sulfato, sulfonamida, imidato opcionalmente sustituido, hidrazonato opcionalmente sustituido, oximilo opcionalmente sustituido, imidinilo opcionalmente sustituido, imidilo opcionalmente sustituido, aminal opcionalmente sustituido, hemiaminal opcionalmente sustituido, acetal opcionalmente sustituido, hemiacetal opcionalmente sustituido, carbonimidato opcionalmente sustituido, tiocarbonimidato opcionalmente sustituido, carbonimidilo opcionalmente sustituido, carbamimidato opcionalmente sustituido, carbamimidilo opcionalmente sustituido, tioacetal opcionalmente sustituido, S-acil-2-tioetilo opcionalmente sustituido, (aciloxibencil)éter, (aciloxibencil)éster, éster de PEG, carbonato de PEG, bis-(aciloxibencilo)ésteres opcionalmente sustituidos, (aciloxibencilo)ésteres opcionalmente sustituidos, o

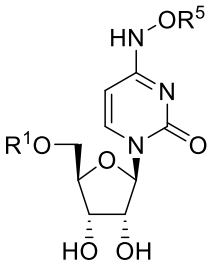
ésteres de BAB, en donde R^2, R^3, y R^5 están opcionalmente sustituidos con uno o más, los mismos o diferentes, R^{10};

R^{10} es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, $(alquil)_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcanoamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro, o carbonilo, en donde R^{10} está opcionalmente sustituido con uno o más, los mismos o diferentes, R^{11};

R^{11} es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, $(alquil)_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcanoamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro, o carbonilo; y

Lípido es un alquilo C_{11}-C_{22} superior, alcoxi C_{11}-C_{22} superior, polietilenglicol o arilo sustituido con un grupo alquilo, o un lípido descripto en la presente.

30. Una composición farmacéutica para el tratamiento de la infección con 2019nCoV/SARS-CoV-2, que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de Fórmula X,



Formula X

o un tautómero del mismo, o una sal farmacéutica o sal fisiológica del mismo, en donde

$-O-R^1$ y $-O-R^5$ se seleccionan cada uno de modo independiente de los siguientes: ésteres opcionalmente sustituidos, ésteres ramificados opcionalmente sustituidos, carbonatos opcionalmente sustituidos, carbamatos opcionalmente sustituidos, tioésteres opcionalmente sustituidos, tioésteres ramificados opcionalmente sustituidos, tiocarbonatos opcionalmente sustituidos, tiocarbonatos de sulfenilo, tiocarbonatos de sulfenilo opcionalmente sustituidos, éster de 2-hidroxipropanoato, éster de 2-hidroxipropanoato opcionalmente sustituido, S-tiocarbonato opcionalmente sustituido, ditiocarbonatos opcionalmente sustituidos, tiocarbamatos opcionalmente sustituidos, oximetoxicarbonilo opcionalmente sustituido, oximetoxicarbonato, oximetoxicarbonato opcionalmente sustituido, oximetoxitiocarbonilo opcionalmente sustituido, oximetilcarbonilo opcionalmente sustituido, oximetiltiocarbonilo opcionalmente sustituido, oximetoxitiocarbonato, oximetoxitiocarbonato opcionalmente sustituido, ésteres de L-aminoácidos, ésteres de D-aminoácidos,, Ésteres de L-aminoácidos N-sustituidos, ésteres de L-aminoácidos N,N-disustituidos, ésteres de D-aminoácidos N-sustituidos, Ésteres de D-aminoácidos N,N-

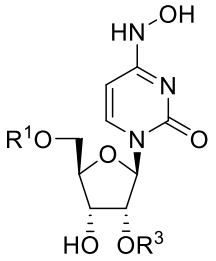
disustituidos, sulfenilo opcionalmente sustituido, sulfinilo, sulfonilo, sulfito, sulfato, sulfonamida, imidato opcionalmente sustituido, hidrazonato opcionalmente sustituido, oximilo opcionalmente sustituido, imidinilo opcionalmente sustituido, imidilo opcionalmente sustituido, aminal opcionalmente sustituido, hemiaminal opcionalmente sustituido, acetal opcionalmente sustituido, hemiacetal opcionalmente sustituido, carbonimidato opcionalmente sustituido, tiocarbonimidato opcionalmente sustituido, carbonimidilo opcionalmente sustituido, carbamimidato opcionalmente sustituido, carbamimidilo opcionalmente sustituido, tioacetal opcionalmente sustituido, S-acil-2-tioetilo opcionalmente sustituido, (aciloxibencil)éter, (aciloxibencil)éster, éster de PEG, carbonato de PEG, bis-(aciloxibencilo)ésteres opcionalmente sustituidos, (aciloxibencilo)ésteres opcionalmente sustituidos, o ésteres de BAB, en donde R^1 y R^5 están opcionalmente sustituidos con uno o más, los mismos o diferentes, R^{10};

R^{10} es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, $(alquil)_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcanoamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro, o carbonilo, en donde R^{10} está opcionalmente sustituido con uno o más, los mismos o diferentes, R^{11};

R^{11} es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, $(alquil)_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcanoamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro, o carbonilo; y

Lípido es un alquilo C_{11}-C_{22} superior, alcoxi C_{11}-C_{22} superior, polietilenglicol o arilo sustituido con un grupo alquilo, o un lípido descripto en la presente.

31. Una composición farmacéutica para el tratamiento de la infección con 2019nCoV/SARS-CoV-2, que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de Fórmula XI,



Formula XI

o un tautómero del mismo, o una sal farmacéutica o sal fisiológica del mismo, en donde

$-O-R^1$ y $-O-R^3$ se seleccionan cada uno de modo independiente de los siguientes: ésteres opcionalmente sustituidos, ésteres ramificados opcionalmente sustituidos, carbonatos opcionalmente sustituidos, carbamatos opcionalmente sustituidos, tioésteres opcionalmente sustituidos, tioésteres ramificados opcionalmente

sustituidos, tiocarbonatos opcionalmente sustituidos, tiocarbonatos de sulfenilo, tiocarbonatos de sulfenilo opcionalmente sustituidos, éster de 2-hidroxipropanoato, éster de 2-hidroxipropanoato opcionalmente sustituido, S-tiocarbonato opcionalmente sustituido, ditiocarbonatos opcionalmente sustituidos, tiocarbamatos opcionalmente sustituidos, oximetoxicarbonilo opcionalmente sustituido, oximetoxicarbonato, oximetoxicarbonato opcionalmente sustituido, oximetoxitiocarbonilo opcionalmente sustituido, oximetilcarbonilo opcionalmente sustituido, oximetiltiocarbonilo opcionalmente sustituido, oximetoxitiocarbonato, oximetoxitiocarbonato opcionalmente sustituido, ésteres de L-aminoácidos, ésteres de D-aminoácidos,, Ésteres de L-aminoácidos N-sustituidos, ésteres de L-aminoácidos N,N-disustituidos, ésteres de D-aminoácidos N-sustituidos, Ésteres de D-aminoácidos N,N-disustituidos, sulfenilo opcionalmente sustituido, sulfinilo, sulfonilo, sulfito, sulfato, sulfonamida, imidato opcionalmente sustituido, hidrazonato opcionalmente sustituido, oximilo opcionalmente sustituido, imidinilo opcionalmente sustituido, imidilo opcionalmente sustituido, aminal opcionalmente sustituido, hemiaminal opcionalmente sustituido, acetal opcionalmente sustituido, hemiacetal opcionalmente sustituido, carbonimidato opcionalmente sustituido, tiocarbonimidato opcionalmente sustituido, carbonimidilo opcionalmente sustituido, carbamimidato opcionalmente sustituido, carbamimidilo opcionalmente sustituido, tioacetal opcionalmente sustituido, S-acil-2-tioetilo opcionalmente sustituido, (aciloxibencil)éter, (aciloxibencil)éster, éster de PEG, carbonato de PEG, bis-(aciloxibencilo)ésteres opcionalmente sustituidos, (aciloxibencilo)ésteres opcionalmente sustituidos, o ésteres de BAB, en donde R^1 y R^3 están opcionalmente sustituidos con uno o más, los mismos o diferentes, R^{10};

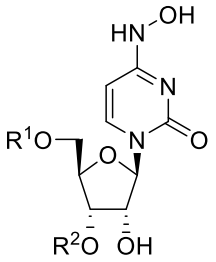
R^{10} es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, $(alquil)_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcanoamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro, o carbonilo, en donde R^{10} está opcionalmente sustituido con uno o más, los mismos o diferentes, R^{11};

R^{11} es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, $(alquil)_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcanoamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro, o carbonilo; y

Lípido es un alquilo C_{11}-C_{22} superior, alcoxi C_{11}-C_{22} superior, polietilenglicol o arilo sustituido con un grupo alquilo, o un lípido descripto en la presente.

32. Una composición farmacéutica para el tratamiento de la infección con 2019nCoV/SARS-CoV-2, que comprende un

excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de Fórmula XII,



Formula XII

o un tautómero del mismo, o una sal farmacéutica o sal fisiológica del mismo, en donde

$-O-R^1$ y $-O-R^2$ se seleccionan cada uno de modo independiente de los siguientes: ésteres opcionalmente sustituidos, ésteres ramificados opcionalmente sustituidos, carbonatos opcionalmente sustituidos, carbamatos opcionalmente sustituidos, tioésteres opcionalmente sustituidos, tioésteres ramificados opcionalmente sustituidos, tiocarbonatos opcionalmente sustituidos, tiocarbonatos de sulfenilo, tiocarbonatos de sulfenilo opcionalmente sustituidos, éster de 2-hidroxipropanoato, éster de 2-hidroxipropanoato opcionalmente sustituido, S-tiocarbonato opcionalmente sustituido, ditiocarbonatos opcionalmente sustituidos, tiocarbamatos opcionalmente sustituidos, oximetoxicarbonilo opcionalmente sustituido, oximetoxicarbonato, oximetoxicarbonato opcionalmente sustituido, oximetoxitiocarbonilo opcionalmente sustituido, oximetilcarbonilo opcionalmente sustituido, oximetiltiocarbonilo opcionalmente sustituido, oximetoxitiocarbonato, oximetoxitiocarbonato opcionalmente sustituido, ésteres de L-aminoácidos, ésteres de D-aminoácidos,, Ésteres de L-aminoácidos N-sustituidos, ésteres de L-aminoácidos N,N-disustituidos, ésteres de D-aminoácidos N-sustituidos, Ésteres de D-aminoácidos N,N-disustituidos, sulfenilo opcionalmente sustituido, sulfinilo, sulfonilo, sulfito, sulfato, sulfonamida,

imidato opcionalmente sustituido, hidrazonato opcionalmente sustituido, oximilo opcionalmente sustituido, imidinilo opcionalmente sustituido, imidilo opcionalmente sustituido, aminal opcionalmente sustituido, hemiaminal opcionalmente sustituido, acetal opcionalmente sustituido, hemiacetal opcionalmente sustituido, carbonimidato opcionalmente sustituido, tiocarbonimidato opcionalmente sustituido, carbonimidilo opcionalmente sustituido, carbamimidato opcionalmente sustituido, carbamimidilo opcionalmente sustituido, tioacetal opcionalmente sustituido, S-acil-2-tioetilo opcionalmente sustituido, (aciloxibencil)éter, (aciloxibencil)éster, éster de PEG, carbonato de PEG, bis-(aciloxibencilo)ésteres opcionalmente sustituidos, (aciloxibencilo)ésteres opcionalmente sustituidos, o ésteres de BAB, en donde R^1 y R^2 están opcionalmente sustituidos con uno o más, los mismos o diferentes, R^{10};

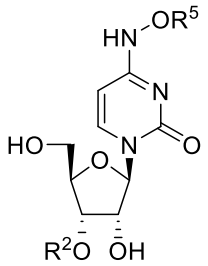
R^{10} es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, $(alquil)_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcanoamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro, o carbonilo, en donde R^{10} está opcionalmente sustituido con uno o más, los mismos o diferentes, R^{11};

R^{11} es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo,

heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)$_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcanoamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro, o carbonilo; y

Lípido es un alquilo C_{11}-C_{22} superior, alcoxi C_{11}-C_{22} superior, polietilenglicol o arilo sustituido con un grupo alquilo, o un lípido descripto en la presente.

33. Una composición farmacéutica para el tratamiento de la infección con 2019nCoV/SARS-CoV-2, que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de Fórmula XIII,



Formula XIII

o un tautómero del mismo, o una sal farmacéutica o sal fisiológica del mismo, en donde

-O-R^2 y -O-R^5 se seleccionan cada uno de modo independiente de los siguientes: ésteres opcionalmente sustituidos, ésteres ramificados opcionalmente sustituidos, carbonatos opcionalmente sustituidos, carbamatos opcionalmente sustituidos, tioésteres opcionalmente sustituidos, tioésteres ramificados opcionalmente sustituidos, tiocarbonatos opcionalmente sustituidos, tiocarbonatos de sulfenilo, tiocarbonatos de sulfenilo opcionalmente sustituidos, éster de 2-hidroxipropanoato,

éster de 2-hidroxipropanoato opcionalmente sustituido, S-tiocarbonato opcionalmente sustituido, ditiocarbonatos opcionalmente sustituidos, tiocarbamatos opcionalmente sustituidos, oximetoxicarbonilo opcionalmente sustituido, oximetoxicarbonato, oximetoxicarbonato opcionalmente sustituido, oximetoxitiocarbonilo opcionalmente sustituido, oximetilcarbonilo opcionalmente sustituido, oximetiltiocarbonilo opcionalmente sustituido, oximetoxitiocarbonato, oximetoxitiocarbonato opcionalmente sustituido, ésteres de L-aminoácidos, ésteres de D-aminoácidos,, Ésteres de L-aminoácidos N-sustituidos, ésteres de L-aminoácidos N,N-disustituidos, ésteres de D-aminoácidos N-sustituidos, Ésteres de D-aminoácidos N,N-disustituidos, sulfenilo opcionalmente sustituido, sulfinilo, sulfonilo, sulfito, sulfato, sulfonamida, imidato opcionalmente sustituido, hidrazonato opcionalmente sustituido, oximilo opcionalmente sustituido, imidinilo opcionalmente sustituido, imidilo opcionalmente sustituido, aminal opcionalmente sustituido, hemiaminal opcionalmente sustituido, acetal opcionalmente sustituido, hemiacetal opcionalmente sustituido, carbonimidato opcionalmente sustituido, tiocarbonimidato opcionalmente sustituido, carbonimidilo opcionalmente sustituido, carbamimidato opcionalmente sustituido, carbamimidilo opcionalmente sustituido, tioacetal opcionalmente sustituido, S-acil-2-tioetilo opcionalmente sustituido, bis-(aciloxibencilo)ésteres opcionalmente sustituidos, (aciloxibencilo)ésteres opcionalmente sustituidos, o ésteres de BAB, en donde R^2 y R^5 están opcionalmente sustituidos con uno o más, los mismos o diferentes, R^{10};

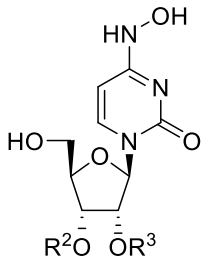
R^{10} es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi,

carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)$_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcanoamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro, o carbonilo, en donde R^{10} está opcionalmente sustituido con uno o más, los mismos o diferentes, R^{11};

R^{11} es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)$_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcanoamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro, o carbonilo; y

Lípido es un alquilo C_{11}-C_{22} superior, alcoxi C_{11}-C_{22} superior, polietilenglicol o arilo sustituido con un grupo alquilo, o un lípido descripto en la presente.

34. Una composición farmacéutica para el tratamiento de la infección con 2019nCoV/SARS-CoV-2, que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de Fórmula XIV,



Formula XIV

o un tautómero del mismo, o una sal farmacéutica o sal fisiológica del mismo, en donde

$-O-R^2$ y $-O-R^3$ se seleccionan cada uno de modo independiente de los siguientes: ésteres opcionalmente sustituidos, ésteres ramificados opcionalmente sustituidos, carbonatos opcionalmente sustituidos, carbamatos opcionalmente sustituidos, tioésteres opcionalmente sustituidos, tioésteres ramificados opcionalmente sustituidos, tiocarbonatos opcionalmente sustituidos, tiocarbonatos de sulfenilo, tiocarbonatos de sulfenilo opcionalmente sustituidos, éster de 2-hidroxipropanoato, éster de 2-hidroxipropanoato opcionalmente sustituido, S-tiocarbonato opcionalmente sustituido, ditiocarbonatos opcionalmente sustituidos, tiocarbamatos opcionalmente sustituidos, oximetoxicarbonilo opcionalmente sustituido, oximetoxicarbonato, oximetoxicarbonato opcionalmente sustituido, oximetoxitiocarbonilo opcionalmente sustituido, oximetilcarbonilo opcionalmente sustituido, oximetiltiocarbonilo opcionalmente sustituido, oximetoxitiocarbonato, oximetoxitiocarbonato opcionalmente sustituido, ésteres de L-aminoácidos, ésteres de D-aminoácidos,, Ésteres de L-aminoácidos N-sustituidos, ésteres de L-aminoácidos N,N-disustituidos, ésteres de D-aminoácidos N-sustituidos, Ésteres de D-aminoácidos N,N-disustituidos, sulfenilo opcionalmente sustituido, sulfinilo, sulfonilo, sulfito, sulfato, sulfonamida, imidato opcionalmente sustituido, hidrazonato opcionalmente sustituido, oximilo opcionalmente sustituido, imidinilo

opcionalmente sustituido, imidilo opcionalmente sustituido, aminal opcionalmente sustituido, hemiaminal opcionalmente sustituido, acetal opcionalmente sustituido, hemiacetal opcionalmente sustituido, carbonimidato opcionalmente sustituido, tiocarbonimidato opcionalmente sustituido, carbonimidilo opcionalmente sustituido, carbamimidato opcionalmente sustituido, carbamimidilo opcionalmente sustituido, tioacetal opcionalmente sustituido, S-acil-2-tioetilo opcionalmente sustituido, (aciloxibencil)éter, (aciloxibencil)éster, éster de PEG, carbonato de PEG, bis-(aciloxibencilo)ésteres opcionalmente sustituidos, (aciloxibencilo)ésteres opcionalmente sustituidos, o ésteres de BAB, en donde R^2 y R^3 están opcionalmente sustituidos con uno o más, los mismos o diferentes, R^{10};

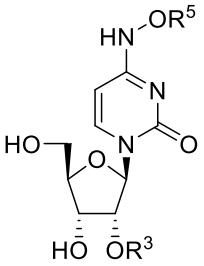
R^{10} es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, $(alquil)_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcanoamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro, o carbonilo, en donde R^{10} está opcionalmente sustituido con uno o más, los mismos o diferentes, R^{11};

R^{11} es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi,

heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)$_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcanoamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro, o carbonilo; y

Lípido es un alquilo C_{11}-C_{22} superior, alcoxi C_{11}-C_{22} superior, polietilenglicol o arilo sustituido con un grupo alquilo, o un lípido descripto en la presente.

35. Una composición farmacéutica para el tratamiento de la infección con 2019nCoV/SARS-CoV-2, que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de Fórmula XV,



Formula XV

o un tautómero del mismo, o una sal farmacéutica o sal fisiológica del mismo, en donde

-O-R^3 y -O-R^5 se seleccionan cada uno de modo independiente de los siguientes: ésteres opcionalmente sustituidos, ésteres ramificados opcionalmente sustituidos, carbonatos opcionalmente sustituidos, carbamatos opcionalmente sustituidos, tioésteres opcionalmente sustituidos, tioésteres ramificados opcionalmente sustituidos, tiocarbonatos opcionalmente sustituidos, tiocarbonatos de sulfenilo, tiocarbonatos de sulfenilo opcionalmente sustituidos, éster de 2-hidroxipropanoato, éster de 2-hidroxipropanoato opcionalmente sustituido, S-tiocarbonato opcionalmente sustituido, ditiocarbonatos

opcionalmente sustituidos, tiocarbamatos opcionalmente sustituidos, oximetoxicarbonilo opcionalmente sustituido, oximetoxicarbonato, oximetoxicarbonato opcionalmente sustituido, oximetoxitiocarbonilo opcionalmente sustituido, oximetilcarbonilo opcionalmente sustituido, oximetiltiocarbonilo opcionalmente sustituido, oximetoxitiocarbonato, oximetoxitiocarbonato opcionalmente sustituido, ésteres de L-aminoácidos, ésteres de D-aminoácidos,, Ésteres de L-aminoácidos N-sustituidos, ésteres de L-aminoácidos N,N-disustituidos, ésteres de D-aminoácidos N-sustituidos, Ésteres de D-aminoácidos N,N-disustituidos, sulfenilo opcionalmente sustituido, sulfinilo, sulfonilo, sulfito, sulfato, sulfonamida, imidato opcionalmente sustituido, hidrazonato opcionalmente sustituido, oximilo opcionalmente sustituido, imidinilo opcionalmente sustituido, imidilo opcionalmente sustituido, aminal opcionalmente sustituido, hemiaminal opcionalmente sustituido, acetal opcionalmente sustituido, hemiacetal opcionalmente sustituido, carbonimidato opcionalmente sustituido, tiocarbonimidato opcionalmente sustituido, carbonimidilo opcionalmente sustituido, carbamimidato opcionalmente sustituido, carbamimidilo opcionalmente sustituido, tioacetal opcionalmente sustituido, S-acil-2-tioetilo opcionalmente sustituido, (aciloxibencil)éter, (aciloxibencil)éster, éster de PEG, carbonato de PEG, bis-(aciloxibencilo)ésteres opcionalmente sustituidos, (aciloxibencilo)ésteres opcionalmente sustituidos, o ésteres de BAB, en donde R^3 y R^5 están opcionalmente sustituidos con uno o más, los mismos o diferentes, R^{10};

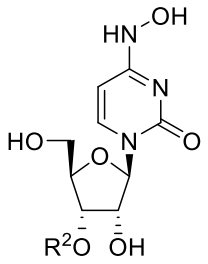
R^{10} es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi,

heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, $(alquil)_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcanoamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro, o carbonilo, en donde R^{10} está opcionalmente sustituido con uno o más, los mismos o diferentes, R^{11};

R^{11} es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, $(alquil)_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcanoamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro, o carbonilo; y

Lípido es un alquilo C_{11}-C_{22} superior, alcoxi C_{11}-C_{22} superior, polietilenglicol o arilo sustituido con un grupo alquilo, o un lípido descripto en la presente.

36. Una composición farmacéutica para el tratamiento de la infección con 2019nCoV/SARS-CoV-2, que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de Fórmula XVI,



Formula XVI

o un tautómero del mismo, o una sal farmacéutica o sal fisiológica del mismo, en donde

$-O-R^2$ se selecciona de los siguientes: ésteres opcionalmente sustituidos, ésteres ramificados opcionalmente sustituidos, carbonatos opcionalmente sustituidos, carbamatos opcionalmente sustituidos, tioésteres opcionalmente sustituidos, tioésteres ramificados opcionalmente sustituidos, tiocarbonatos opcionalmente sustituidos, tiocarbonatos de sulfenilo, tiocarbonatos de sulfenilo opcionalmente sustituidos, éster de 2-hidroxipropanoato, éster de 2-hidroxipropanoato opcionalmente sustituido, S-tiocarbonato opcionalmente sustituido, ditiocarbonatos opcionalmente sustituidos, tiocarbamatos opcionalmente sustituidos, oximetoxicarbonilo opcionalmente sustituido, oximetoxicarbonato, oximetoxicarbonato opcionalmente sustituido, oximetoxitiocarbonilo opcionalmente sustituido, oximetilcarbonilo opcionalmente sustituido, oximetiltiocarbonilo opcionalmente sustituido, oximetoxitiocarbonato, oximetoxitiocarbonato opcionalmente sustituido, ésteres de L-aminoácidos, ésteres de D-aminoácidos,, Ésteres de L-aminoácidos N-sustituidos, ésteres de L-aminoácidos N,N-disustituidos, ésteres de D-aminoácidos N-sustituidos, Ésteres de D-aminoácidos N,N-disustituidos, sulfenilo opcionalmente sustituido, sulfinilo, sulfonilo, sulfito, sulfato, sulfonamida, imidato opcionalmente sustituido, hidrazonato opcionalmente sustituido, oximilo opcionalmente sustituido, imidinilo

opcionalmente sustituido, imidilo opcionalmente sustituido, aminal opcionalmente sustituido, hemiaminal opcionalmente sustituido, acetal opcionalmente sustituido, hemiacetal opcionalmente sustituido, carbonimidato opcionalmente sustituido, tiocarbonimidato opcionalmente sustituido, carbonimidilo opcionalmente sustituido, carbamimidato opcionalmente sustituido, carbamimidilo opcionalmente sustituido, tioacetal opcionalmente sustituido, S-acil-2-tioetilo opcionalmente sustituido, (aciloxibencil)éter, (aciloxibencil)éster, éster de PEG, carbonato de PEG, bis-(aciloxibencilo)ésteres opcionalmente sustituidos, (aciloxibencilo)ésteres opcionalmente sustituidos, o ésteres de BAB, en donde R^2 están opcionalmente sustituidos con uno o más, los mismos o diferentes, R^{10};

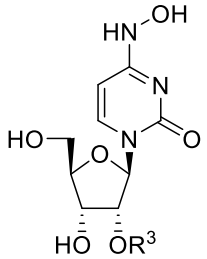
R^{10} es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, $(alquil)_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcanoamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro, o carbonilo, en donde R^{10} está opcionalmente sustituido con uno o más, los mismos o diferentes, R^{11};

R^{11} es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi,

heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)$_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcanoamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro, o carbonilo; y

Lípido es un alquilo C_{11}-C_{22} superior, alcoxi C_{11}-C_{22} superior, polietilenglicol o arilo sustituido con un grupo alquilo, o un lípido descripto en la presente.

37. Una composición farmacéutica para el tratamiento de la infección con 2019nCoV/SARS-CoV-2, que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de Fórmula XVII,



Formula XVII

o un tautómero del mismo, o una sal farmacéutica o sal fisiológica del mismo, en donde

-O-R^3 se selecciona de los siguientes: ésteres opcionalmente sustituidos, ésteres ramificados opcionalmente sustituidos, carbonatos opcionalmente sustituidos, carbamatos opcionalmente sustituidos, tioésteres opcionalmente sustituidos, tioésteres ramificados opcionalmente sustituidos, tiocarbonatos opcionalmente sustituidos, tiocarbonatos de sulfenilo, tiocarbonatos de sulfenilo opcionalmente sustituidos, éster de 2-hidroxipropanoato, éster de 2-hidroxipropanoato opcionalmente sustituido, S-tiocarbonato opcionalmente sustituido, ditiocarbonatos opcionalmente sustituidos,

tiocarbamatos opcionalmente sustituidos, oximetoxicarbonilo opcionalmente sustituido, oximetoxicarbonato, oximetoxicarbonato opcionalmente sustituido, oximetoxitiocarbonilo opcionalmente sustituido, oximetilcarbonilo opcionalmente sustituido, oximetiltiocarbonilo opcionalmente sustituido, oximetoxitiocarbonato, oximetoxitiocarbonato opcionalmente sustituido, ésteres de L-aminoácidos, ésteres de D-aminoácidos,, Ésteres de L-aminoácidos N-sustituidos, ésteres de L-aminoácidos N,N-disustituidos, ésteres de D-aminoácidos N-sustituidos, Ésteres de D-aminoácidos N,N-disustituidos, sulfenilo opcionalmente sustituido, sulfinilo, sulfonilo, sulfito, sulfato, sulfonamida, imidato opcionalmente sustituido, hidrazonato opcionalmente sustituido, oximilo opcionalmente sustituido, imidinilo opcionalmente sustituido, imidilo opcionalmente sustituido, aminal opcionalmente sustituido, hemiaminal opcionalmente sustituido, acetal opcionalmente sustituido, hemiacetal opcionalmente sustituido, carbonimidato opcionalmente sustituido, tiocarbonimidato opcionalmente sustituido, carbonimidilo opcionalmente sustituido, carbamimidato opcionalmente sustituido, carbamimidilo opcionalmente sustituido, tioacetal opcionalmente sustituido, S-acil-2-tioetilo opcionalmente sustituido, (aciloxibencil)éter, (aciloxibencil)éster, éster de PEG, carbonato de PEG, bis-(aciloxibencilo)ésteres opcionalmente sustituidos, (aciloxibencilo)ésteres opcionalmente sustituidos, o ésteres de BAB, en donde R^3 están opcionalmente sustituidos con uno o más, los mismos o diferentes, R^{10};

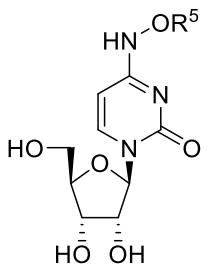
R^{10} es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi,

heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, $(alquil)_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcanoamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro, o carbonilo, en donde R^{10} está opcionalmente sustituido con uno o más, los mismos o diferentes, R^{11};

R^{11} es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, $(alquil)_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcanoamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro, o carbonilo; y

Lípido es un alquilo C_{11}-C_{22} superior, alcoxi C_{11}-C_{22} superior, polietilenglicol o arilo sustituido con un grupo alquilo, o un lípido descripto en la presente.

38. Una composición farmacéutica para el tratamiento de la infección con 2019nCoV/SARS-CoV-2, que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de Fórmula XIX,



Formula XIX

o un tautómero del mismo, o una sal farmacéutica o sal fisiológica del mismo, en donde

$-O-R^5$ se selecciona de los siguientes: tioésteres opcionalmente sustituidos, tioésteres ramificados opcionalmente sustituidos, tiocarbonatos opcionalmente sustituidos, tiocarbonatos de sulfenilo, tiocarbonatos de sulfenilo opcionalmente sustituidos, éster de 2-hidroxipropanoato, éster de 2-hidroxipropanoato opcionalmente sustituido, S-tiocarbonato opcionalmente sustituido, ditiocarbonatos opcionalmente sustituidos, tiocarbamatos opcionalmente sustituidos, oximetoxicarbonilo opcionalmente sustituido, oximetoxicarbonato, oximetoxicarbonato opcionalmente sustituido, oximetoxitiocarbonilo opcionalmente sustituido, oximetilcarbonilo opcionalmente sustituido, oximetiltiocarbonilo opcionalmente sustituido, oximetoxitiocarbonato, oximetoxitiocarbonato opcionalmente sustituido, ésteres de L-aminoácidos, ésteres de D-aminoácidos,, Ésteres de L-aminoácidos N-sustituidos, ésteres de L-aminoácidos N,N-disustituidos, ésteres de D-aminoácidos N-sustituidos, Ésteres de D-aminoácidos N,N-disustituidos, sulfenilo opcionalmente sustituido, sulfinilo, sulfonilo, sulfito, sulfato, sulfonamida, imidato opcionalmente sustituido, hidrazonato opcionalmente sustituido, oximilo opcionalmente sustituido, imidinilo opcionalmente sustituido, imidilo opcionalmente sustituido, aminal opcionalmente sustituido, hemiaminal opcionalmente sustituido, acetal opcionalmente sustituido, hemiacetal

opcionalmente sustituido, carbonimidato opcionalmente sustituido, tiocarbonimidato opcionalmente sustituido, carbonimidilo opcionalmente sustituido, carbamimidato opcionalmente sustituido, carbamimidilo opcionalmente sustituido, tioacetal opcionalmente sustituido, S-acil-2-tioetilo opcionalmente sustituido, (aciloxibencil)éter, (aciloxibencil)éster, éster de PEG, carbonato de PEG, bis-(aciloxibencilo)ésteres opcionalmente sustituidos, (aciloxibencilo)ésteres opcionalmente sustituidos, o ésteres de BAB, en donde R^5 están opcionalmente sustituidos con uno o más, los mismos o diferentes, R^{10};

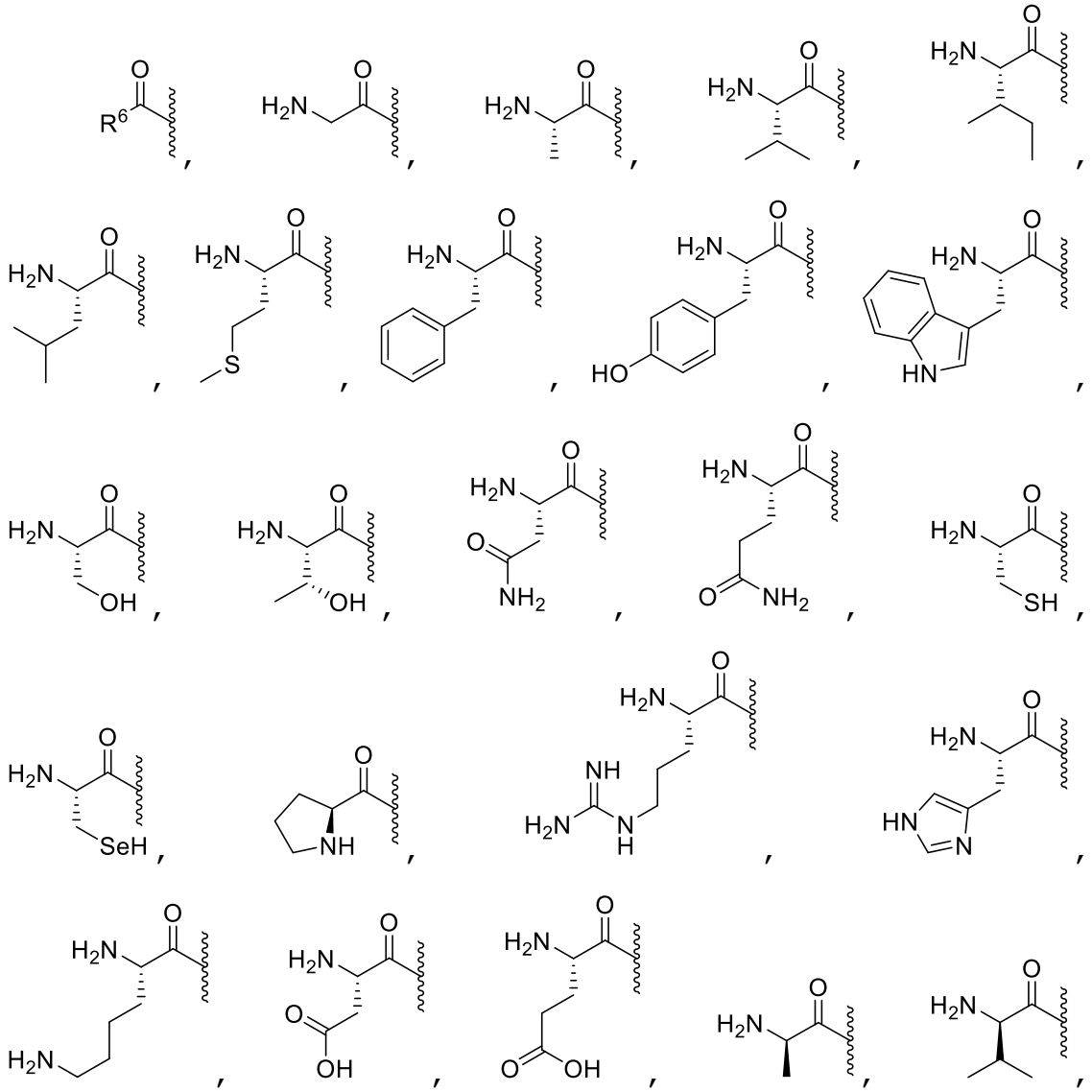
R^{10} es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, $(alquil)_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcanoamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro, o carbonilo, en donde R^{10} está opcionalmente sustituido con uno o más, los mismos o diferentes, R^{11};

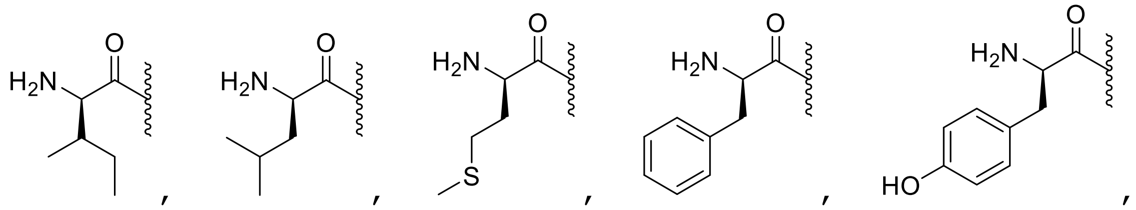
R^{11} es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, $(alquil)_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino,

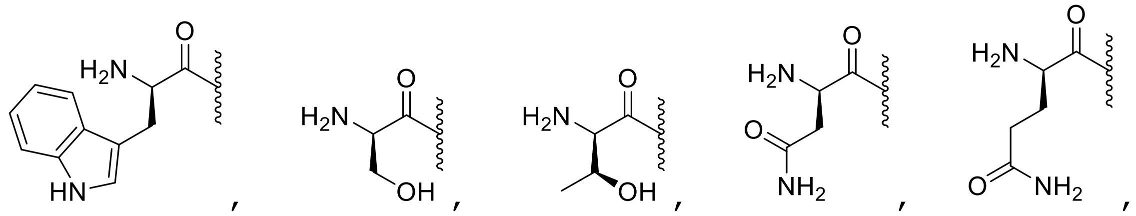
cicloalcanoamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro, o carbonilo; y

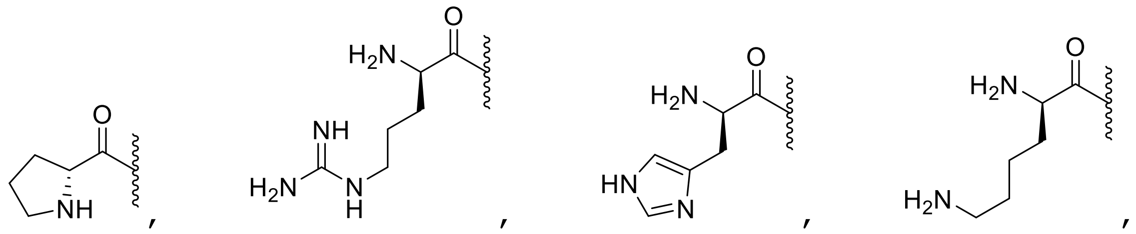
Lípido es un alquilo C_{11}-C_{22} superior, alcoxi C_{11}-C_{22} superior, polietilenglicol o arilo sustituido con un grupo alquilo, o un lípido descripto en la presente.

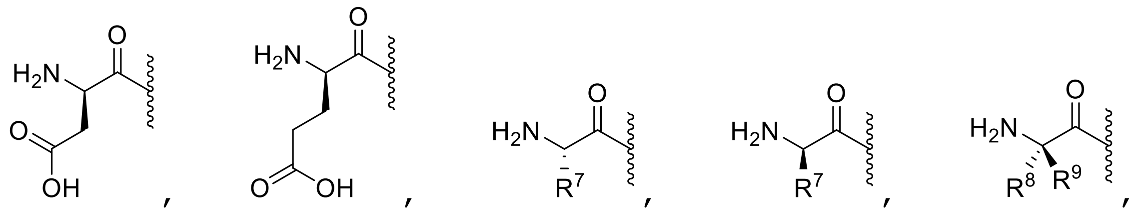
39. La formulación farmacéutica de la reivindicación 38, en donde R^5 se selecciona de los siguientes:

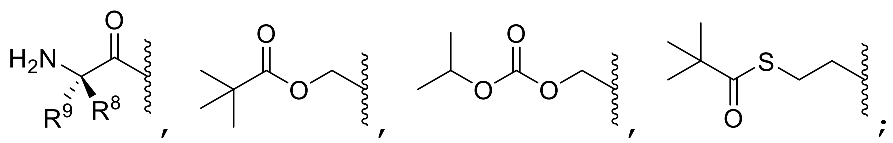












R^6 es hidrógeno, n-alquilo C_2-C_7, n-alquilo C_8 opcionalmente sustituido, n-alquilo C_9-C_{22}, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo C_3-C_9, cicloalquilo C_{11}-C_{22}, cicloalquilo C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo, -O(n-alquil C_1-C_6), -O(n-alquil C_7 opcionalmente sustituido), -O(n-alquil C_8-C_{21}), -O(alquilo ramificado), carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, -N(n-alquil C_2-C_{21})$_2$, -N(alquil C_1

opcionalmente sustituido)$_2$, -NH(alquil C_1 opcionalmente sustituido), -NH(n-alquil C_2-C_6), -NH(n-alquil C_7 opcionalmente sustituido), -NH(n-alquil C_8-C_{15}), -NH(n-alquil C_{16} opcionalmente sustituido), -NH(n-alquil C_{17}), -NH(n-alquil C_{18} opcionalmente sustituido), -NH(n-alquil C_{19}-C_{21}), -NH(alquilo ramificado), -N(alquilo ramificado)$_2$, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino opcionalmente sustituido, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcanoamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, ciano, o lípido, en donde R^6 está opcionalmente sustituido con uno o más, los mismos o diferentes, R^{10};

R^7 es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)$_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcanoamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro, o carbonilo, en donde R^7 está opcionalmente sustituido con uno o más, los mismos o diferentes, R^{10};

R^8 es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi,

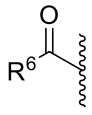
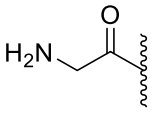
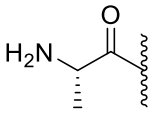
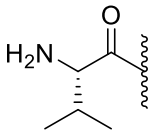
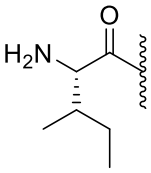
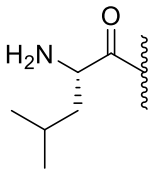
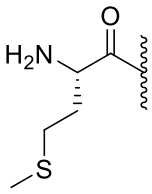
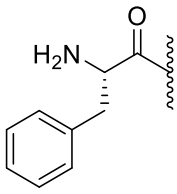
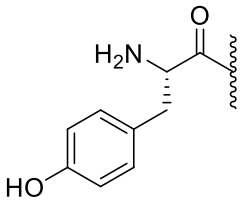
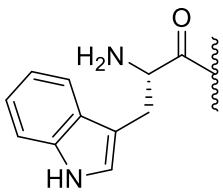
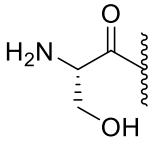
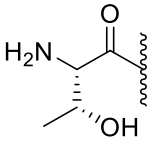
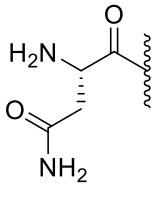
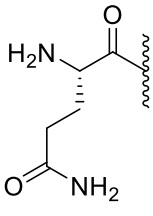
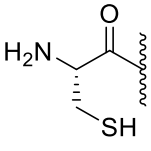
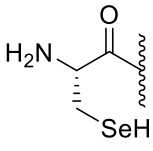
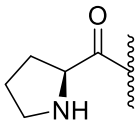
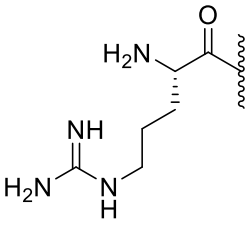
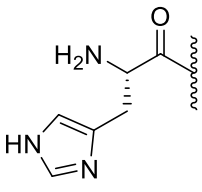
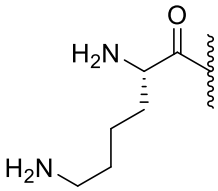
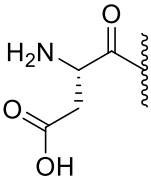
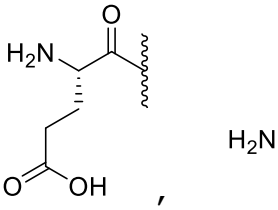
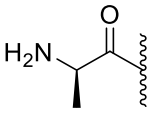
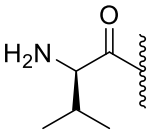
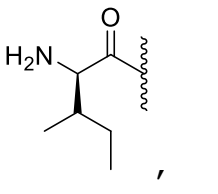
heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)$_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcanoamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro, o carbonilo, en donde R^8 está opcionalmente sustituido con uno o más, los mismos o diferentes, R^{10};

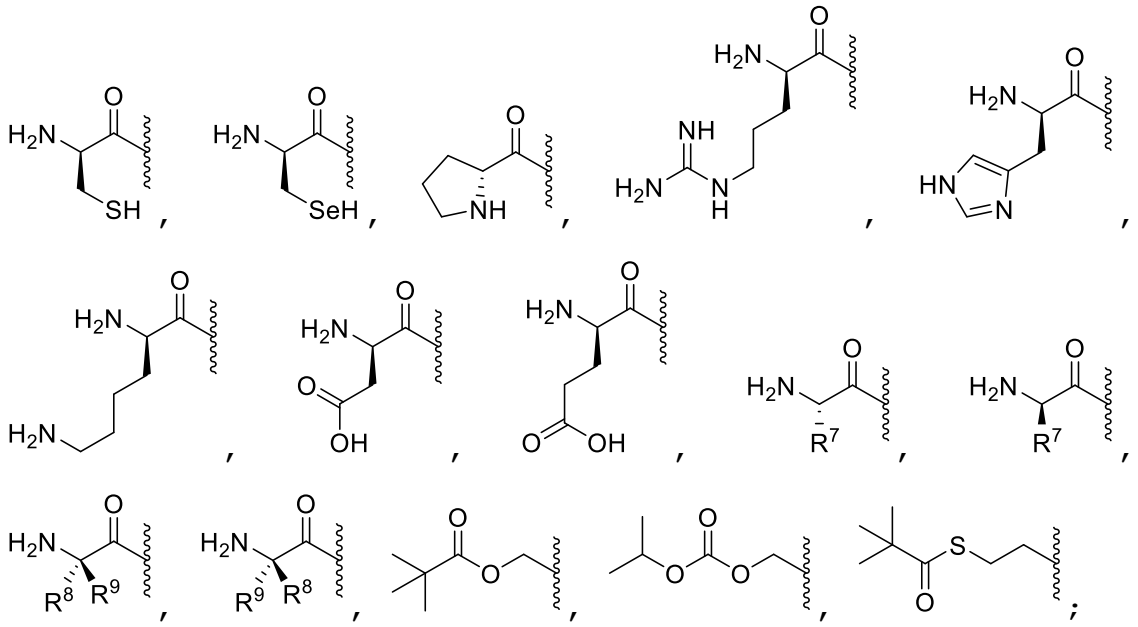
R^9 es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)$_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcanoamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro, o carbonilo, en donde R^9 está opcionalmente sustituido con uno o más, los mismos o diferentes, R^{10};

R^7, R^8, y R^9 pueden formar un anillo con el carbono α al que están unidos y el grupo amino unido al carbono α; y

R^8 y R^9 pueden formar un anillo con el carbono α al que están unidos.

40. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 8, 11, 12, 17-23, o 26-38, en donde R^1, R^2, R^3, y R^5 se seleccionan cada uno de modo independiente de H,



con la condición de que R^1, R^2, R^3, y R^5 que no sean todos H;

R^6 es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)$_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcanoamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, ciano, o lípido, en donde R^6 está opcionalmente sustituido con uno o más, los mismos o diferentes, R^{10};

R^7 es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)$_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino,

arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcanoamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro, o carbonilo, en donde R^7 está opcionalmente sustituido con uno o más, los mismos o diferentes, R^{10};

R^8 es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, $(alquil)_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcanoamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro, o carbonilo, en donde R^8 está opcionalmente sustituido con uno o más, los mismos o diferentes, R^{10};

R^9 es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, $(alquil)_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcanoamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio,

cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro, o carbonilo, en donde R^9 está opcionalmente sustituido con uno o más, los mismos o diferentes, R^{10};

R^7, R^8, y R^9 pueden formar un anillo con el carbono α al que están unidos y el grupo amino unido al carbono α;

R^8 y R^9 pueden formar un anillo con el carbono α al que están unidos;

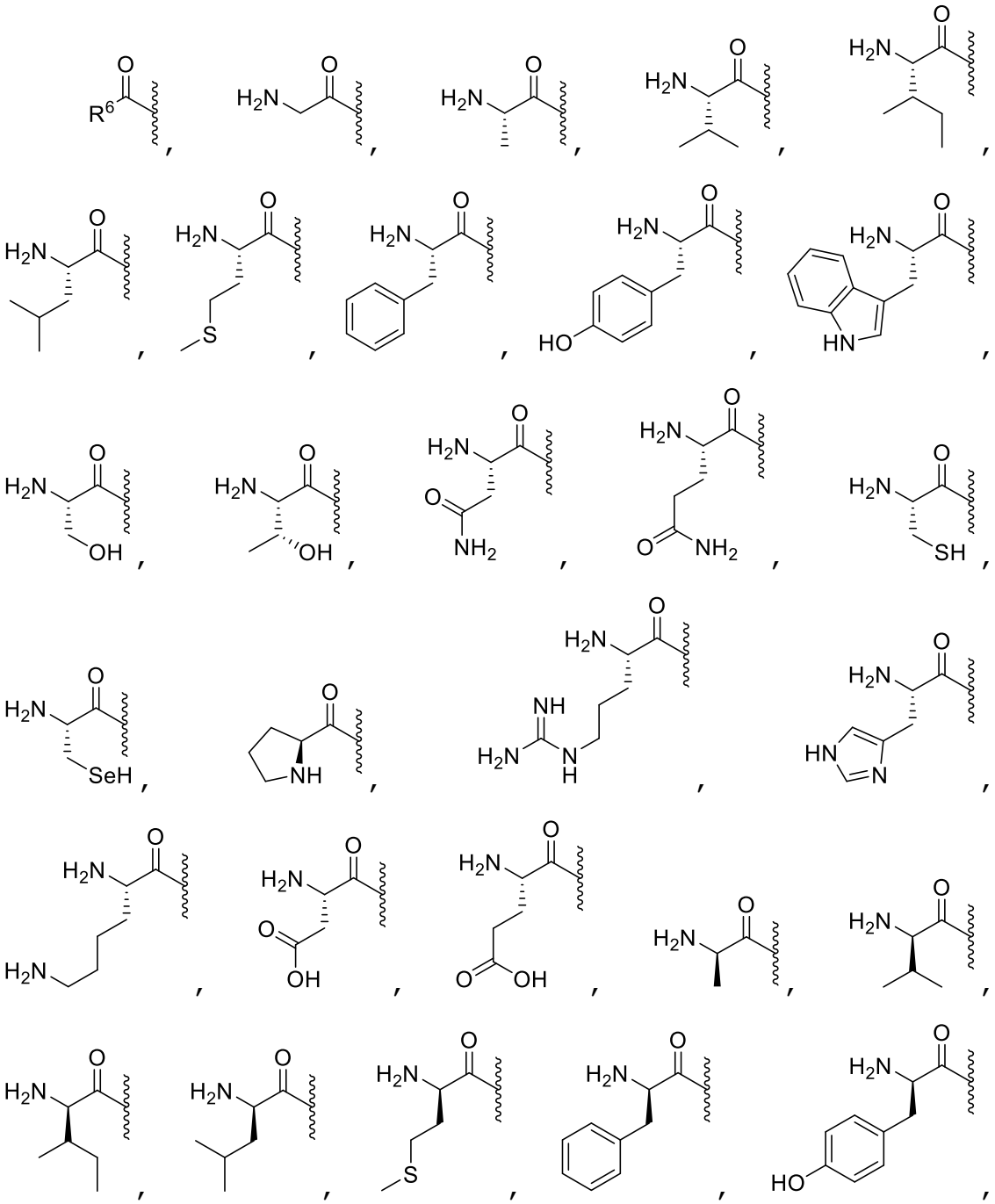
R^{10} es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, $(alquil)_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcanoamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro, o carbonilo, en donde R^{10} está opcionalmente sustituido con uno o más, los mismos o diferentes, R^{11};

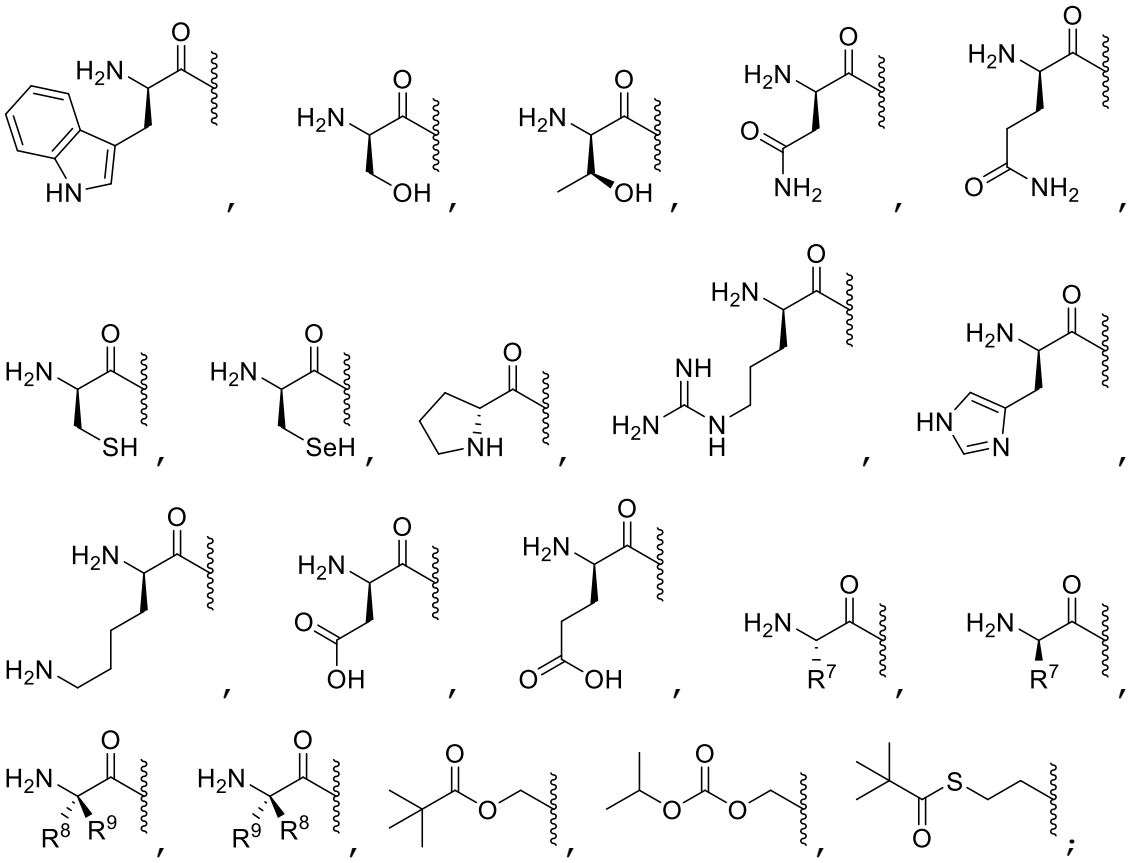
R^{11} es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, $(alquil)_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcanoamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio,

cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro, o carbonilo; y

Lípido es un alquilo C_{11}-C_{22} superior, alcoxi C_{11}-C_{22} superior, polietilenglicol o arilo sustituido con un grupo alquilo, o un lípido descripto en la presente.

41. La formulación farmacéutica de la reivindicación 24 o 25, en donde R^1, R^2, y R^3 se seleccionan cada uno de modo independiente de los siguientes:





R^6 es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, fenilo opcionalmente sustituido arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)$_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcanoamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, ciano, o lípido, en donde R^6 está opcionalmente sustituido con uno o más, los mismos o diferentes, R^{10};

R^7 es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi,

carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)$_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcanoamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro, o carbonilo, en donde R^7 está opcionalmente sustituido con uno o más, los mismos o diferentes, R^{10};

R^8 es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)$_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcanoamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro, o carbonilo, en donde R^8 está opcionalmente sustituido con uno o más, los mismos o diferentes, R^{10};

R^9 es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, (alquil)$_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino,

cicloalcanoamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro, o carbonilo, en donde R^9 está opcionalmente sustituido con uno o más, los mismos o diferentes, R^{10};

R^7, R^8, y R^9 pueden formar un anillo con el carbono α al que están unidos y el grupo amino unido al carbono α;

R^8 y R^9 pueden formar un anillo con el carbono α al que están unidos;

R^{10} es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, $(alquil)_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino, cicloalcanoamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro, o carbonilo, en donde R^{10} está opcionalmente sustituido con uno o más, los mismos o diferentes, R^{11};

R^{11} es hidrógeno, deuterio, hidroxi, azido, tiol, amino, ciano, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterocarbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, carbocicloxi, heterocarbocicloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloxi, cicloalcoxi, cicloalquenoxi, alquilamino, $(alquil)_2$amino, carbociclamino, heterocarbociclamino, arilamino, heteroarilamino, heterociclamino,

cicloalcanoamino, cicloalquenamino, alquiltio, carbocicliltio, heterocarbocicliltio, ariltio, heteroariltio, heterocicliltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, alenilo, sulfinilo, sulfamoílo, sulfonilo, lípido, nitro, o carbonilo; y

Lípido es un alquilo C_{11}-C_{22} superior, alcoxi C_{11}-C_{22} superior, polietilenglicol o arilo sustituido con un grupo alquilo, o un lípido descripto en la presente.

42. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-41, que además comprende un propulsor.

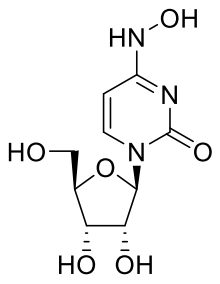
43. La formulación farmacéutica de la reivindicación 42, en donde el propulsor es aire comprimido, etanol, nitrógeno, dióxido de carbono, óxido nitroso, hidrofluoroalcanos (HFA), 1,1,1,2,-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano o combinaciones de los mismos.

44. Un recipiente presurizado que comprende una composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-41.

45. El recipiente de la reivindicación 44, que es un pulverizador de bomba manual, inhalador, inhalador de dosis fija, inhalador de polvo seco, nebulizador, nebulizador de malla vibratoria, nebulizador de chorro, o nebulizador de ondas ultrasónicas.

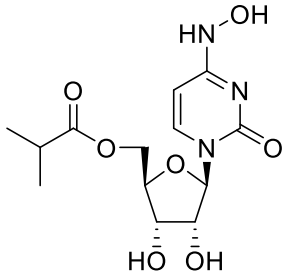
46. Un método de tratamiento o prevención de la infección con 2019nCoV/SARS-CoV-2, que comprende administrar una cantidad efectiva de una composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-43 a un sujeto que lo necesita.

47. Un método de tratamiento de la infección por el virus 2019nCoV/SARS-CoV-2 en un paciente que lo necesita que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto con la estructura:



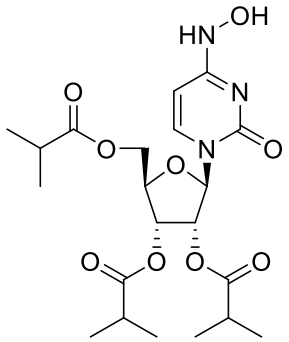
o un tautómero del mismo, o una sal farmacéutica o sal fisiológica del mismo, al paciente.

48. Un método de tratamiento de la infección por el virus 2019nCoV/SARS-CoV-2 en un paciente que lo necesita que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto con la estructura:



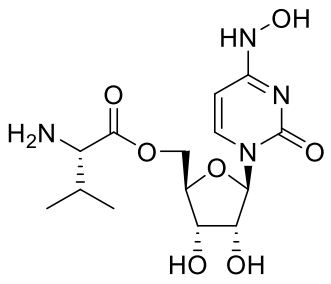
o un tautómero del mismo, o una sal farmacéutica o sal fisiológica del mismo, al paciente.

49. Un método de tratamiento o prevención infección con 2019nCoV/SARS-CoV-2 , que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto con la estructura:



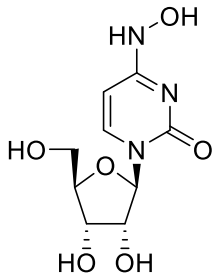
o un tautómero del mismo, o una sal farmacéutica o sal fisiológica del mismo, a un paciente que lo necesita.

50. Un método de tratamiento o prevención infección con 2019nCoV/SARS-CoV-2 en un paciente que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto con la estructura:



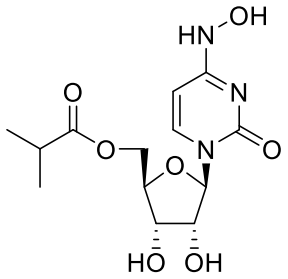
o un tautómero del mismo, o una sal farmacéutica o sal fisiológica del mismo, a un paciente que lo necesita.

51. Un método de tratamiento del COVID en un paciente que lo necesita que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto con la estructura:



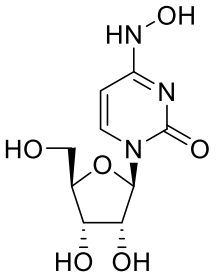
o un tautómero del mismo, o una sal farmacéutica o sal fisiológica del mismo, al paciente.

52. Un método de tratamiento del COVID-19 en un paciente que lo necesita que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto con la estructura:



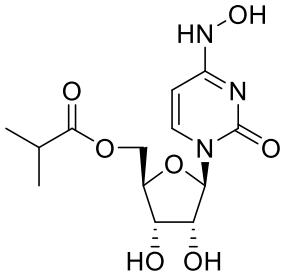
o un tautómero del mismo, o una sal farmacéutica o sal fisiológica del mismo, al paciente.

53. Un método de prevención de la infección del virus de 2019nCoV/SARS-CoV-2 en un paciente que lo necesita que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto con la estructura:



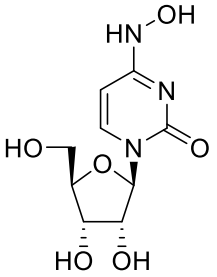
o un tautómero del mismo, o una sal farmacéutica o sal fisiológica del mismo, al paciente.

54. Un método de prevención infección del virus de 2019nCoV/SARS-CoV-2 en un paciente que lo necesita que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto con la estructura:



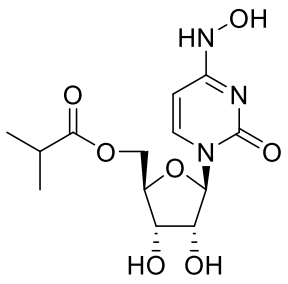
o un tautómero del mismo, o una sal farmacéutica o sal fisiológica del mismo, al paciente.

55. Un método de prevención COVID en un paciente que lo necesita que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto con la estructura:



o un tautómero del mismo, o una sal farmacéutica o sal fisiológica del mismo, al paciente.

56. Un método de prevención COVID-19 en un paciente que lo necesita que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto con la estructura:

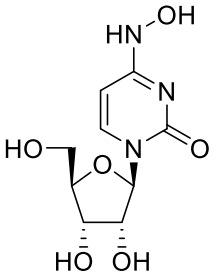


o un tautómero del mismo, o una sal farmacéutica o sal fisiológica del mismo, al paciente.

57. Una composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-43, que además comprende uno o más agentes antivirales.

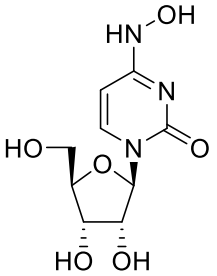
58. La formulación farmacéutica de la reivindicación 57, en donde el uno o más agente antiviral se selecciona del grupo que consiste en abacavir, aciclovir, aciclovir, adefovir, amantadina, amprenavir, ampligen, arbidol, atazanavir, atripla, balapiravir, BCX4430/Galidesivir, boceprevir, cidofovir, combivir, daclatasvir, darunavir, dasabuvir, delavirdina, didanosina, docosanol, edoxudina, efavirenz, emtricitabina, enfuvirtide, entecavir, famciclovir, favipiravir, fomivirsen, fosamprenavir, foscarnet, fosfonet, ganciclovir, GS-5734/Remdesivir, ibacitabina, imunovir, idoxuridina, imiquimod, indinavir, inosina, interferón tipo III, interferón tipo II, interferón tipo I, lamivudina, ledipasvir, lopinavir, loviride, maraviroc, moroxidina, metisazona, nelfinavir, nevirapina, nexavir, NITD008, ombitasvir, oseltamivir, paritaprevir, peginterferon alfa-2a, penciclovir, peramivir, pleconarilo, podofilotoxina, raltegravir, ribavirina, rimantadina, ritonavir, piramidina, saquinavir, simeprevir, sofosbuvir, estavudina, telaprevir, telbivudina, tenofovir, tenofovir disoproxilo, Tenofovir Exalidex, tipranavir, trifluridina, trizivir, tromantadina, truvada, valaciclovir, valganciclovir, vicriviroc, vidarabina, viramidina, zalcitabina, zanamivir, y zidovudina y sus combinaciones.

59. Una composición farmacéutica para el tratamiento de la infección con 2019nCoV/SARS-CoV-2, que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto con la siguiente estructura:



o un tautómero del mismo, o sal farmacéutica o sal fisiológica del mismo, y uno o más agentes antivirales seleccionados del grupo que consiste en abacavir, aciclovir, aciclovir, adefovir, amantadina, amprenavir, ampligen, arbidol, atazanavir, atripla, balapiravir, Galidesivir, boceprevir, cidofovir, combivir, daclatasvir, darunavir, dasabuvir, delavirdina, didanosina, docosanol, edoxudina, efavirenz, emtricitabina, enfuvirtide, entecavir, famciclovir, favipiravir, fomivirsen, fosamprenavir, foscarnet, fosfonet, ganciclovir, Remdesivir, ibacitabina, imunovir, idoxuridina, imiquimod, indinavir, inosina, interferón tipo III, interferón tipo II, interferón tipo I, lamivudina, ledipasvir, lopinavir, loviride, maraviroc, moroxidina, metisazona, nelfinavir, nevirapina, nexavir, NITD008, ombitasvir, oseltamivir, paritaprevir, peginterferon alfa-2a, penciclovir, peramivir, pleconarilo, podofilotoxina, raltegravir, ribavirina, rimantadina, ritonavir, piramidina, saquinavir, simeprevir, sofosbuvir, estavudina, telaprevir, telbivudina, tenofovir, tenofovir disoproxilo, Tenofovir Exalidex, tipranavir, trifluridina, trizivir, tromantadina, truvada, valaciclovir, valganciclovir, vicriviroc, vidarabina, viramidina zalcitabina, zanamivir, y zidovudina, y sus combinaciones.

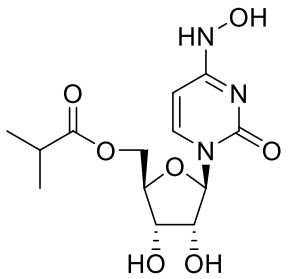
60. Una composición farmacéutica para el tratamiento de la infección con 2019nCoV/SARS-CoV-2, que comprende un compuesto con la siguiente estructura:



o un tautómero del mismo, o sal farmacéutica o sal fisiológica del mismo, y uno o más agentes antivirales seleccionados del grupo que consiste en abacavir, aciclovir, aciclovir, adefovir, amantadina, amprenavir, ampligen, arbidol, atazanavir, atripla, balapiravir, Galidesivir, boceprevir, cidofovir, combivir, daclatasvir, darunavir, dasabuvir, delavirdina, didanosina, docosanol, edoxudina, efavirenz, emtricitabina, enfuvirtide, entecavir, famciclovir, favipiravir, fomivirsen, fosamprenavir, foscarnet, fosfonet, ganciclovir, Remdesivir, ibacitabina, imunovir, idoxuridina, imiquimod, indinavir, inosina, interferón tipo III, interferón tipo II, interferón tipo I, lamivudina, ledipasvir, lopinavir, loviride, maraviroc, moroxidina, metisazona, nelfinavir, nevirapina, nexavir, NITD008, ombitasvir, oseltamivir, paritaprevir, peginterferon alfa-2a, penciclovir, peramivir, pleconarilo, podofilotoxina, raltegravir, ribavirina, rimantadina, ritonavir, piramidina, saquinavir, simeprevir, sofosbuvir, estavudina, telaprevir, telbivudina, tenofovir, tenofovir disoproxilo, Tenofovir Exalidex, tipranavir, trifluridina, trizivir, tromantadina, truvada, valaciclovir, valganciclovir, vicriviroc, vidarabina, viramidina zalcitabina, zanamivir, y zidovudina, y sus combinaciones.

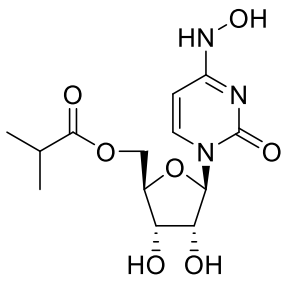
61. Una composición farmacéutica para el tratamiento de la infección con 2019nCoV/SARS-CoV-2, que comprende un

excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto con la siguiente estructura:



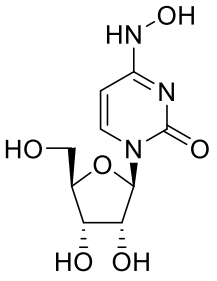
o un tautómero del mismo, o sal farmacéutica o sal fisiológica del mismo, y uno o más agentes antivirales seleccionados del grupo que consiste en abacavir, aciclovir, aciclovir, adefovir, amantadina, amprenavir, ampligen, arbidol, atazanavir, atripla, balapiravir, Galidesivir, boceprevir, cidofovir, combivir, daclatasvir, darunavir, dasabuvir, delavirdina, didanosina, docosanol, edoxudina, efavirenz, emtricitabina, enfuvirtide, entecavir, famciclovir, favipiravir, fomivirsen, fosamprenavir, foscarnet, fosfonet, ganciclovir, Remdesivir, ibacitabina, imunovir, idoxuridina, imiquimod, indinavir, inosina, interferón tipo III, interferón tipo II, interferón tipo I, lamivudina, ledipasvir, lopinavir, loviride, maraviroc, moroxidina, metisazona, nelfinavir, nevirapina, nexavir, NITD008, ombitasvir, oseltamivir, paritaprevir, peginterferon alfa-2a, penciclovir, peramivir, pleconarilo, podofilotoxina, raltegravir, ribavirina, rimantadina, ritonavir, piramidina, saquinavir, simeprevir, sofosbuvir, estavudina, telaprevir, telbivudina, tenofovir, tenofovir disoproxilo, Tenofovir Exalidex, tipranavir, trifluridina, trizivir, tromantadina, truvada, valaciclovir, valganciclovir, vicriviroc, vidarabina, viramidina zalcitabina, zanamivir, y zidovudina, y sus combinaciones.

62. Una composición farmacéutica para el tratamiento de la infección con 2019nCoV/SARS-CoV-2, que comprende un compuesto con la siguiente estructura:



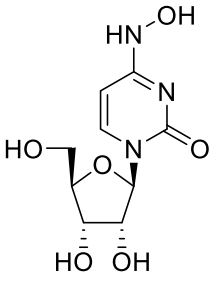
o un tautómero del mismo, o sal farmacéutica o sal fisiológica del mismo , y uno o más agentes antivirales seleccionados del grupo que consiste en abacavir, aciclovir, aciclovir, adefovir, amantadina, amprenavir, ampligen, arbidol, atazanavir, atripla, balapiravir, Galidesivir, boceprevir, cidofovir, combivir, daclatasvir, darunavir, dasabuvir, delavirdina, didanosina, docosanol, edoxudina, efavirenz, emtricitabina, enfuvirtide, entecavir, famciclovir, favipiravir, fomivirsen, fosamprenavir, foscarnet, fosfonet, ganciclovir, Remdesivir, ibacitabina, imunovir, idoxuridina, imiquimod, indinavir, inosina, interferón tipo III, interferón tipo II, interferón tipo I, lamivudina, ledipasvir, lopinavir, loviride, maraviroc, moroxidina, metisazona, nelfinavir, nevirapina, nexavir, NITD008, ombitasvir, oseltamivir, paritaprevir, peginterferon alfa-2a, penciclovir, peramivir, pleconarilo, podofilotoxina, raltegravir, ribavirina, rimantadina, ritonavir, piramidina, saquinavir, simeprevir, sofosbuvir, estavudina, telaprevir, telbivudina, tenofovir, tenofovir disoproxilo, Tenofovir Exalidex, tipranavir, trifluridina, trizivir, tromantadina, truvada, valaciclovir, valganciclovir, vicriviroc, vidarabina, viramidina zalcitabina, zanamivir, y zidovudina, y sus combinaciones.

63. Una composición farmacéutica para el tratamiento de COVID-19, que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto con la siguiente estructura:



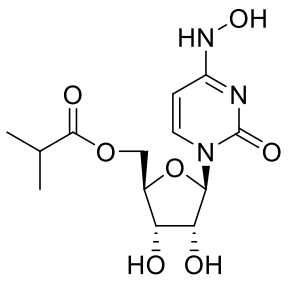
o un tautómero del mismo, o sal farmacéutica o sal fisiológica del mismo, y uno o más agentes antivirales seleccionados del grupo que consiste en abacavir, aciclovir, aciclovir, adefovir, amantadina, amprenavir, ampligen, arbidol, atazanavir, atripla, balapiravir, Galidesivir, boceprevir, cidofovir, combivir, daclatasvir, darunavir, dasabuvir, delavirdina, didanosina, docosanol, edoxudina, efavirenz, emtricitabina, enfuvirtide, entecavir, famciclovir, favipiravir, fomivirsen, fosamprenavir, foscarnet, fosfonet, ganciclovir, Remdesivir, ibacitabina, imunovir, idoxuridina, imiquimod, indinavir, inosina, interferón tipo III, interferón tipo II, interferón tipo I, lamivudina, ledipasvir, lopinavir, loviride, maraviroc, moroxidina, metisazona, nelfinavir, nevirapina, nexavir, NITD008, ombitasvir, oseltamivir, paritaprevir, peginterferon alfa-2a, penciclovir, peramivir, pleconarilo, podofilotoxina, raltegravir, ribavirina, rimantadina, ritonavir, piramidina, saquinavir, simeprevir, sofosbuvir, estavudina, telaprevir, telbivudina, tenofovir, tenofovir disoproxilo, Tenofovir Exalidex, tipranavir, trifluridina, trizivir, tromantadina, truvada, valaciclovir, valganciclovir, vicriviroc, vidarabina, viramidina zalcitabina, zanamivir, y zidovudina, y sus combinaciones.

64. Una composición farmacéutica para el tratamiento de COVID-19, comprising un compuesto con la siguiente estructura:



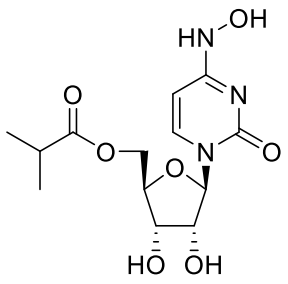
o un tautómero del mismo, o sal farmacéutica o sal fisiológica del mismo, y uno o más agentes antivirales seleccionados del grupo que consiste en abacavir, aciclovir, aciclovir, adefovir, amantadina, amprenavir, ampligen, arbidol, atazanavir, atripla, balapiravir, Galidesivir, boceprevir, cidofovir, combivir, daclatasvir, darunavir, dasabuvir, delavirdina, didanosina, docosanol, edoxudina, efavirenz, emtricitabina, enfuvirtide, entecavir, famciclovir, favipiravir, fomivirsen, fosamprenavir, foscarnet, fosfonet, ganciclovir, Remdesivir, ibacitabina, imunovir, idoxuridina, imiquimod, indinavir, inosina, interferón tipo III, interferón tipo II, interferón tipo I, lamivudina, ledipasvir, lopinavir, loviride, maraviroc, moroxidina, metisazona, nelfinavir, nevirapina, nexavir, NITD008, ombitasvir, oseltamivir, paritaprevir, peginterferon alfa-2a, penciclovir, peramivir, pleconarilo, podofilotoxina, raltegravir, ribavirina, rimantadina, ritonavir, piramidina, saquinavir, simeprevir, sofosbuvir, estavudina, telaprevir, telbivudina, tenofovir, tenofovir disoproxilo, Tenofovir Exalidex, tipranavir, trifluridina, trizivir, tromantadina, truvada, valaciclovir, valganciclovir, vicriviroc, vidarabina, viramidina, zalcitabina, zanamivir, y zidovudina, y sus combinaciones.

65. Una composición farmacéutica para el tratamiento de COVID-19, comprising un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto con la siguiente estructura:



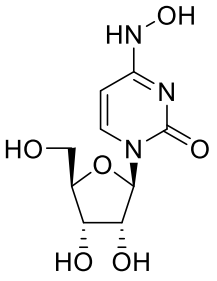
o un tautómero del mismo, o sal farmacéutica o sal fisiológica del mismo, y uno o más agentes antivirales seleccionados del grupo que consiste en abacavir, aciclovir, aciclovir, adefovir, amantadina, amprenavir, ampligen, arbidol, atazanavir, atripla, balapiravir, Galidesivir, boceprevir, cidofovir, combivir, daclatasvir, darunavir, dasabuvir, delavirdina, didanosina, docosanol, edoxudina, efavirenz, emtricitabina, enfuvirtide, entecavir, famciclovir, favipiravir, fomivirsen, fosamprenavir, foscarnet, fosfonet, ganciclovir, Remdesivir, ibacitabina, imunovir, idoxuridina, imiquimod, indinavir, inosina, interferón tipo III, interferón tipo II, interferón tipo I, lamivudina, ledipasvir, lopinavir, loviride, maraviroc, moroxidina, metisazona, nelfinavir, nevirapina, nexavir, NITD008, ombitasvir, oseltamivir, paritaprevir, peginterferon alfa-2a, penciclovir, peramivir, pleconarilo, podofilotoxina, raltegravir, ribavirina, rimantadina, ritonavir, piramidina, saquinavir, simeprevir, sofosbuvir, estavudina, telaprevir, telbivudina, tenofovir, tenofovir disoproxilo, Tenofovir Exalidex, tipranavir, trifluridina, trizivir, tromantadina, truvada, valaciclovir, valganciclovir, vicriviroc, vidarabina, viramidina, zalcitabina, zanamivir, y zidovudina, y sus combinaciones.

66. Una composición farmacéutica para el tratamiento de COVID-19, que comprende un compuesto con la siguiente estructura:



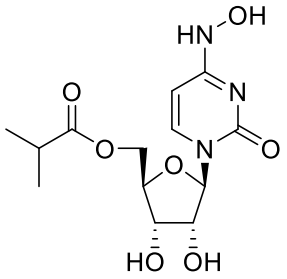
o un tautómero del mismo, o sal farmacéutica o sal fisiológica del mismo, y uno o más agentes antivirales seleccionados del grupo que consiste en abacavir, aciclovir, aciclovir, adefovir, amantadina, amprenavir, ampligen, arbidol, atazanavir, atripla, balapiravir, Galidesivir, boceprevir, cidofovir, combivir, daclatasvir, darunavir, dasabuvir, delavirdina, didanosina, docosanol, edoxudina, efavirenz, emtricitabina, enfuvirtide, entecavir, famciclovir, favipiravir, fomivirsen, fosamprenavir, foscarnet, fosfonet, ganciclovir, Remdesivir, ibacitabina, imunovir, idoxuridina, imiquimod, indinavir, inosina, interferón tipo III, interferón tipo II, interferón tipo I, lamivudina, ledipasvir, lopinavir, loviride, maraviroc, moroxidina, metisazona, nelfinavir, nevirapina, nexavir, NITD008, ombitasvir, oseltamivir, paritaprevir, peginterferon alfa-2a, penciclovir, peramivir, pleconarilo, podofilotoxina, raltegravir, ribavirina, rimantadina, ritonavir, piramidina, saquinavir, simeprevir, sofosbuvir, estavudina, telaprevir, telbivudina, tenofovir, tenofovir disoproxilo, Tenofovir Exalidex, tipranavir, trifluridina, trizivir, tromantadina, truvada, valaciclovir, valganciclovir, vicriviroc, vidarabina, viramidina, zalcitabina, zanamivir, y zidovudina, y sus combinaciones.

67. Un método de tratamiento de una infección con 2019nCoV/SARS-CoV-2 , que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto con la siguiente estructura:



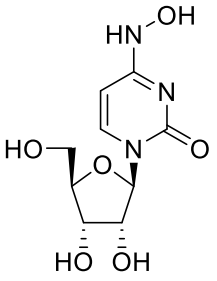
o un tautómero del mismo, o sal farmacéutica o sal fisiológica del mismo, y uno o más agentes antivirales seleccionados del grupo que consiste en abacavir, aciclovir, aciclovir, adefovir, amantadina, amprenavir, ampligen, arbidol, atazanavir, atripla, balapiravir, Galidesivir, boceprevir, cidofovir, combivir, daclatasvir, darunavir, dasabuvir, delavirdina, didanosina, docosanol, edoxudina, efavirenz, emtricitabina, enfuvirtide, entecavir, famciclovir, favipiravir, fomivirsen, fosamprenavir, foscarnet, fosfonet, ganciclovir, Remdesivir, ibacitabina, imunovir, idoxuridina, imiquimod, indinavir, inosina, interferón tipo III, interferón tipo II, interferón tipo I, lamivudina, ledipasvir, lopinavir, loviride, maraviroc, moroxidina, metisazona, nelfinavir, nevirapina, nexavir, NITD008, ombitasvir, oseltamivir, paritaprevir, peginterferon alfa-2a, penciclovir, peramivir, pleconarilo, podofilotoxina, raltegravir, ribavirina, rimantadina, ritonavir, piramidina, saquinavir, simeprevir, sofosbuvir, estavudina, telaprevir, telbivudina, tenofovir, tenofovir disoproxilo, Tenofovir Exalidex, tipranavir, trifluridina, trizivir, tromantadina, truvada, valaciclovir, valganciclovir, vicriviroc, vidarabina, viramidina, zalcitabina, zanamivir, y zidovudina, y sus combinaciones.

68. Un método de tratamiento de una infección con 2019nCoV/SARS-CoV-2 , que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto con la siguiente estructura:



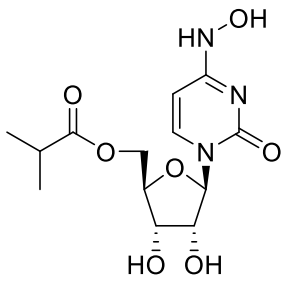
o un tautómero del mismo, o sal farmacéutica o sal fisiológica del mismo, y uno o más agentes antivirales seleccionados del grupo que consiste en abacavir, aciclovir, aciclovir, adefovir, amantadina, amprenavir, ampligen, arbidol, atazanavir, atripla, balapiravir, Galidesivir, boceprevir, cidofovir, combivir, daclatasvir, darunavir, dasabuvir, delavirdina, didanosina, docosanol, edoxudina, efavirenz, emtricitabina, enfuvirtide, entecavir, famciclovir, favipiravir, fomivirsen, fosamprenavir, foscarnet, fosfonet, ganciclovir, Remdesivir, ibacitabina, imunovir, idoxuridina, imiquimod, indinavir, inosina, interferón tipo III, interferón tipo II, interferón tipo I, lamivudina, ledipasvir, lopinavir, loviride, maraviroc, moroxidina, metisazona, nelfinavir, nevirapina, nexavir, NITD008, ombitasvir, oseltamivir, paritaprevir, peginterferon alfa-2a, penciclovir, peramivir, pleconarilo, podofilotoxina , raltegravir, ribavirina, rimantadina, ritonavir, piramidina, saquinavir, simeprevir, sofosbuvir, estavudina, telaprevir, telbivudina, tenofovir, tenofovir disoproxilo, Tenofovir Exalidex, tipranavir, trifluridina, trizivir, tromantadina, truvada, valaciclovir, valganciclovir, vicriviroc, vidarabina, viramidina, zalcitabina, zanamivir, y zidovudina, y sus combinaciones.

69. Un método de tratamiento del COVID-19, que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto con la siguiente estructura:



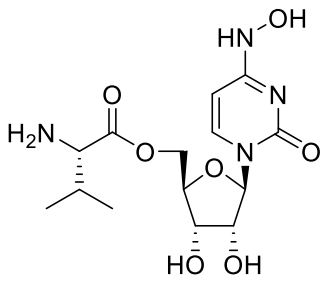
o un tautómero del mismo, o sal farmacéutica o sal fisiológica del mismo, y uno o más agentes antivirales seleccionados del grupo que consiste en abacavir, aciclovir, aciclovir, adefovir, amantadina, amprenavir, ampligen, arbidol, atazanavir, atripla, balapiravir, Galidesivir, boceprevir, cidofovir, combivir, daclatasvir, darunavir, dasabuvir, delavirdina, didanosina, docosanol, edoxudina, efavirenz, emtricitabina, enfuvirtide, entecavir, famciclovir, favipiravir, fomivirsen, fosamprenavir, foscarnet, fosfonet, ganciclovir, Remdesivir, ibacitabina, imunovir, idoxuridina, imiquimod, indinavir, inosina, interferón tipo III, interferón tipo II, interferón tipo I, lamivudina, ledipasvir, lopinavir, loviride, maraviroc, moroxidina, metisazona, nelfinavir, nevirapina, nexavir, NITD008, ombitasvir, oseltamivir, paritaprevir, peginterferon alfa-2a, penciclovir, peramivir, pleconarilo, podofilotoxina , raltegravir, ribavirina, rimantadina, ritonavir, piramidina, saquinavir, simeprevir, sofosbuvir, estavudina, telaprevir, telbivudina, tenofovir, tenofovir disoproxilo, Tenofovir Exalidex, tipranavir, trifluridina, trizivir, tromantadina, truvada, valaciclovir, valganciclovir, vicriviroc, vidarabina, viramidina zalcitabina, zanamivir, y zidovudina, y sus combinaciones.

70. Un método de tratamiento del COVID-19, que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto con la siguiente estructura:



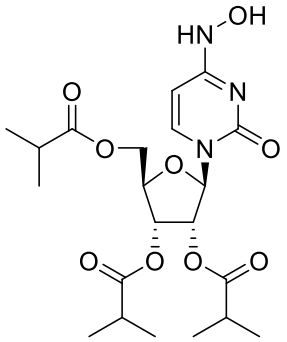
o un tautómero del mismo, o sal farmacéutica o sal fisiológica del mismo, y uno o más agentes antivirales seleccionados del grupo que consiste en abacavir, aciclovir, aciclovir, adefovir, amantadina, amprenavir, ampligen, arbidol, atazanavir, atripla, balapiravir, Galidesivir, boceprevir, cidofovir, combivir, daclatasvir, darunavir, dasabuvir, delavirdina, didanosina, docosanol, edoxudina, efavirenz, emtricitabina, enfuvirtide, entecavir, famciclovir, favipiravir, fomivirsen, fosamprenavir, foscarnet, fosfonet, ganciclovir, Remdesivir, ibacitabina, imunovir, idoxuridina, imiquimod, indinavir, inosina, interferón tipo III, interferón tipo II, interferón tipo I, lamivudina, ledipasvir, lopinavir, loviride, maraviroc, moroxidina, metisazona, nelfinavir, nevirapina, nexavir, NITD008, ombitasvir, oseltamivir, paritaprevir, peginterferon alfa-2a, penciclovir, peramivir, pleconarilo, podofilotoxina , raltegravir, ribavirina, rimantadina, ritonavir, piramidina, saquinavir, simeprevir, sofosbuvir, estavudina, telaprevir, telbivudina, tenofovir, tenofovir disoproxilo, Tenofovir Exalidex, tipranavir, trifluridina, trizivir, tromantadina, truvada, valaciclovir, valganciclovir, vicriviroc, vidarabina, viramidina, zalcitabina, zanamivir, y zidovudina, y sus combinaciones.

71. Una composición farmacéutica para el tratamiento de la infección con 2019nCoV/SARS-CoV-2, que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto con la siguiente estructura:



o un tautómero del mismo, o sal farmacéutica o sal fisiológica del mismo, y uno o más agentes antivirales seleccionados del grupo que consiste en abacavir, aciclovir, aciclovir, adefovir, amantadina, amprenavir, ampligen, arbidol, atazanavir, atripla, balapiravir, Galidesivir, boceprevir, cidofovir, combivir, daclatasvir, darunavir, dasabuvir, delavirdina, didanosina, docosanol, edoxudina, efavirenz, emtricitabina, enfuvirtide, entecavir, famciclovir, favipiravir, fomivirsen, fosamprenavir, foscarnet, fosfonet, ganciclovir, Remdesivir, ibacitabina, imunovir, idoxuridina, imiquimod, indinavir, inosina, interferón tipo III, interferón tipo II, interferón tipo I, lamivudina, ledipasvir, lopinavir, loviride, maraviroc, moroxidina, metisazona, nelfinavir, nevirapina, nexavir, NITD008, ombitasvir, oseltamivir, paritaprevir, peginterferon alfa-2a, penciclovir, peramivir, pleconarilo, podofilotoxina, raltegravir, ribavirina, rimantadina, ritonavir, piramidina, saquinavir, simeprevir, sofosbuvir, estavudina, telaprevir, telbivudina, tenofovir, tenofovir disoproxilo, Tenofovir Exalidex, tipranavir, trifluridina, trizivir, tromantadina, truvada, valaciclovir, valganciclovir, vicriviroc, vidarabina, viramidina, zalcitabina, zanamivir, y zidovudina, y sus combinaciones.

72. Una composición farmacéutica para el tratamiento de la infección con 2019nCoV/SARS-CoV-2, que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto con la siguiente estructura:

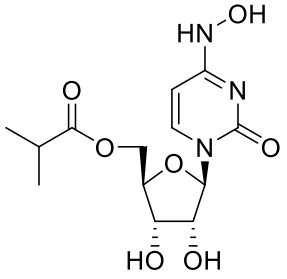


o un tautómero del mismo, o sal farmacéutica o sal fisiológica del mismo, y uno o más agentes antivirales seleccionados del grupo que consiste en abacavir, aciclovir, aciclovir, adefovir, amantadina, amprenavir, ampligen, arbidol, atazanavir, atripla, balapiravir, Galidesivir, boceprevir, cidofovir, combivir, daclatasvir, darunavir, dasabuvir, delavirdina, didanosina, docosanol, edoxudina, efavirenz, emtricitabina, enfuvirtide, entecavir, famciclovir, favipiravir, fomivirsen, fosamprenavir, foscarnet, fosfonet, ganciclovir, Remdesivir, ibacitabina, imunovir, idoxuridina, imiquimod, indinavir, inosina, interferón tipo III, interferón tipo II, interferón tipo I, lamivudina, ledipasvir, lopinavir, loviride, maraviroc, moroxidina, metisazona, nelfinavir, nevirapina, nexavir, NITD008, ombitasvir, oseltamivir, paritaprevir, peginterferon alfa-2a, penciclovir, peramivir, pleconarilo, podofilotoxina, raltegravir, ribavirina, rimantadina, ritonavir, piramidina, saquinavir, simeprevir, sofosbuvir, estavudina, telaprevir, telbivudina, tenofovir, tenofovir disoproxilo, Tenofovir Exalidex, tipranavir, trifluridina, trizivir, tromantadina, truvada, valaciclovir, valganciclovir, vicriviroc, vidarabina, viramidina, zalcitabina, zanamivir, y zidovudina, y sus combinaciones.

73. Un método de tratamiento o prevención de infecciones causadas por 2019-nCoV/SARS-CoV-2 que comprende administrar a un huésped que lo necesita una cantidad

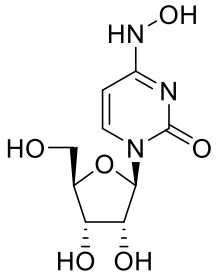
efectiva de un compuesto o composición de cualquiera de las reivindicaciones 57-65 o 71-72.

74. Un método de tratamiento o prevención de infecciones causadas por la infección con 2019-nCoV/SARS-CoV-2, que comprende administrar a un huésped que lo necesita una cantidad efectiva del compuesto



o un tautómero del mismo, o sal farmacéutica o sal fisiológica del mismo.

75. Un método de tratamiento o prevención de infecciones causadas por 2019-nCoV/SARS-CoV-2 que comprende administrar a un huésped que lo necesita una cantidad efectiva del compuesto



o un tautómero del mismo, o sal farmacéutica o sal fisiológica del mismo.

76. Un método de tratamiento de una infección del CNS viral en un paciente, que comprende administrar al paciente que tiene una infección de CNS viral una cantidad efectiva de una composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-43, 57-65, o 71-72.

77. El método de la reivindicación 76, en donde la infección de SNC viral es 2019-nCoV/SARS-CoV-2.

RESUMEN DE LA DIVULGACIÓN

Esta divulgación se relaciona con ciertos derivados de N4-hidroxicitidina, composiciones farmacéuticas y métodos relacionados con los mismos. En ciertas realizaciones, la divulgación se relaciona con el tratamiento o la profilaxis del coronavirus humano 2019-nCoV.