

Empleo del compuesto en la prevención y/o el tratamiento de infecciones patógenas en animales

Campo técnico

La presente invención se refiere al campo técnico de la medicina química, y en concreto, a la aplicación de un compuesto (4-(3-{2-amino-5-[2-(1-metil-piperidina-4-il)-tiazol-5-il]-piridina-3-iloximetil}-fenil)-2-metilbut-3-yn-2-ol) para prevenir y/o tratar infecciones por patógenos (especialmente virus, como el coronavirus) en animales.

Antecedentes de la invención

En las clínicas veterinarias, las enfermedades víricas son una de las más graves para los animales. Especialmente, la incidencia de algunas enfermedades víricas altamente patógenas suele acarrear enormes pérdidas económicas y espirituales a los dueños. Las enfermedades víricas de los animales tienden a propagarse rápidamente, con una elevada morbilidad y mortalidad, lo que pone en grave peligro la salud y la vida de los animales. Por otra parte, algunos virus pueden transmitirse a los seres humanos a través de los animales, lo que pone en peligro la seguridad de la vida humana.

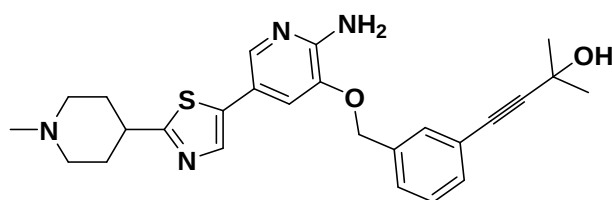
Las enfermedades víricas que padecen los animales pueden estar originadas por una gran variedad de virus, por ejemplo, herpesvíridae, rhabdoviridae, reoviridae, poxvíridae, peste porcina africana, adenovíridos, parvoviridae, circoviridae, ortomixvíridos, paramixvíridos, coronavíridos, etc. Los coronavirus son una gran familia de virus que se encuentran muy extendidos en la naturaleza. El coronavirus debe su nombre a su forma semejante a una corona cuando es observado al microscopio electrónico. El coronavirus provoca fundamentalmente enfermedades respiratorias y puede contagiar a diversos mamíferos, como cerdos, bovinos, gatos, perros, visones, y camellos, así como a diversas aves. A modo de ejemplo, el deltacoronavirus Porcino (PDCoV) es un nuevo coronavirus porcino entérico que puede provocar diarrea y vómitos, deshidratación rápida, y colapso en lechones de entre 5 - 15 días, con una tasa de morbilidad y mortalidad de hasta el 50%-100%. La bronquitis infecciosa del pollo es una enfermedad respiratoria aguda de alto contacto provocada por un virus de la bronquitis infecciosa en los pollos, con las manifestaciones clínicas de disnea, estertores, tos, respiración bucal, y estornudos, y si el patógeno no es una cepa nefropática o no se producen complicaciones, la tasa de mortalidad suele ser baja, y la infección de las gallinas ponedoras suele dar lugar a una disminución de la

producción de huevos y de la calidad de los mismos. El coronavirus bovino (BCV) es una enfermedad patógena del ganado vacuno, considerada en general como un importante agente patógeno de la diarrea en los terneros recién nacidos, y que puede causar además infecciones de las vías respiratorias en el ganado y disentería sanguínea inercial en el ganado adulto. Se denomina diarrea epidémica del visón, el zorro, y el mapache (enteritis por coronavirus) a la diarrea epidémica del visón causada por coronavirus distintos de la enteritis por parvovirus canino del visón. La enfermedad en los perros, zorros, mapaches, y visones se manifiesta con síntomas de gastroenteritis hemorrágica, con tendencia a la diarrea epidémica masiva. Se extiende rápidamente y tiene una tasa de mortalidad de más del 30%, y la incidencia de los animales que paren en ese año es mayor que la de los animales reproductores.

Gracias al continuo desarrollo de la tecnología médica, han sido desarrolladas muchas vacunas relativas a enfermedades víricas, pero los virus pueden mutar. La eficacia de las vacunas contra los virus emergentes debe ser evaluada, con costes relativamente elevados. Las enfermedades víricas siguen teniendo una alta morbilidad y mortalidad. Por ello, el ámbito veterinario tiene una mayor demanda de fármacos con buenos efectos contra las infecciones víricas.

Breve descripción de la invención

Esta invención ofrece la aplicación de un compuesto: 4-(3-{2-amino-5-[2-(1-metil-piperidina-4-il)-tiazol-5-il]-piridina-3-iloximetil}-fenil)-2-metilbut-3-yn-2-ol (que tiene la estructura de la fórmula I a continuación) o una sal, estereoisómero, éster, profármaco, solvato, o compuesto deuterado aceptable farmacéuticamente del mismo en la preparación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad o síntoma causado por o relacionado con una infección patógena en animales



(I).

El patógeno de la presente invención puede ser un microorganismo, un parásito (protozoo, gusano, etc.), u otros agentes; y específicamente, el microorganismo puede ser seleccionado entre uno o más de los virus, clamidias, rickettsias, micoplasmas, bacterias, espiroquetas, hongos, etc.

El agente patógeno de la presente invención es un virus.

En concreto, los virus citados pueden ser de herpesviridae (por ejemplo, virus de la pseudorabia, virus de la rinotraqueítis infecciosa bovina, el virus de Marek, el virus de la laringotraqueítis infecciosa aviar, el virus de la peste del pato), iridoviridae (por ejemplo virus de la linfocistis), baculoviridae (por ejemplo, baculovirus del langostino), rhabdoviridae (por ejemplo, virus de la rabia, virus de la viremia primaveral de la carpa), reoviridae (por ejemplo, ortoreovirus aviar, virus de la lengua azul, virus de la poliedrosis citoplasmática), biRNAviridae (por ejemplo, virus de la bursitis infecciosa), por ejemplo, el virus de la bursitis infecciosa), poxviridae (por ejemplo, poxvirus de la oveja, poxvirus caprino, virus del mixoma), virus de la peste porcina Africana (por ejemplo, el virus de la peste porcina Africana), adenovíridos (por ejemplo virus de la hepatitis infecciosa canina, virus del síndrome de la gota de huevo), parvoviridae (por ejemplo, parvovirus porcino, parvovirus canino, parvovirus del ganso, virus de la panleucopenia felina, virus de la enteritis del visón, virus del visón aleutiano), circoviridae (por ejemplo circovirus porcino), retrovirus (por ejemplo, virus de la leucemia aviar, virus de la artritis/encefalomielitis caprina, virus de la anemia infecciosa equina), orthomyxoviridae (por ejemplo, virus de la influenza aviar), paramyxoviridae (por ejemplo, virus de la enfermedad de virus de la enfermedad de Newcastle, virus del moquillo canino, virus de la peste bovina), coronaviridae, arteriviridae (por ejemplo, virus del síndrome reproductivo y respiratorio porcino), microRNAviridae (por ejemplo, virus de la fiebre aftosa, virus de la enfermedad vesicular porcina, virus de la hepatitis del pato), caliciviridae (por ejemplo, el virus de la enfermedad hemorrágica del conejo), flaviviridae (por ejemplo, el virus de la peste porcina, el virus de la diarrea viral bovina, el virus de la encefalitis japonesa), priones, filoviridae (por ejemplo, el virus de Marburgo, virus del Ébola), poliomavíridos, papilomavíridos, whispovíridos, retrovirus, hepadnavíridos, papovíridos, bornaviridae, bunyaviridae, arenavíridos, ronivíridos, hepevíridos, astrovíridos, togavíridos, dicistroviridae, nodavíridos, etc.

Específicamente, el virus mencionado puede ser, por ejemplo, el virus de la bronquitis infecciosa del pollo (IBV), el virus de la gastroenteritis transmisible porcina (TGEV), el virus de la diarrea epidémica porcina (PEDV), el virus de la encefalomielitis hemaglutinante porcina (HEV), el virus de la hepatitis del ratón (MHV), el virus de la enfermedad del peine azul del pavo (TCDV), el coronavirus bovino (BCV) coronavirus canino (CCV), virus de la peritonitis infecciosa felina (FIPV), coronavirus de la rata (RCV), coronavirus de la sialodacrioadenitis de la rata (SDAV),

coronavirus de la diarrea epidémica del visón, poxvirus ovino poxvirus caprino, virus de la dermatosis nodular contagiosa bovina, poxvirus aviar, poxvirus felino, virus de la pustulosa infecciosa, virus del mixoma del conejo, virus de la peste porcina Africana, virus de la pseudorabia, citomegalovirus porcino, virus de la laringotraqueítis infecciosa del pollo, virus de la peste de los patos, virus de la rinotraqueítis viral felina, virus del herpes canino, virus de la rinotraqueítis infecciosa bovina, virus de la rinoneumonía infecciosa equina, virus de la enfermedad de Marek, virus de la fiebre catarral maligna, adenovirus porcino, virus de la hepatitis viral canina, adenovirus felino, parvovirus porcino, virus de la panleucopenia felina (moquillo felino, enteritis infecciosa felina), virus de la peste de los gansos, parvovirus canino, parvovirus del pato de Berbería, circovirus porcino, virus de la anemia infecciosa del pollo, virus de la leucemia aviar, virus de la leucemia felina, virus de la inmunodeficiencia felina, virus de la enfermedad de Maedi-visna, virus de la artritis-encefalitis viral caprina, virus de la anemia infecciosa equina, virus de la inmunodeficiencia bovina, virus formador de sincitio felino (virus de la espuma), virus de la artritis viral aviar, virus de la lengua azul, virus de la enfermedad de Ibaraki, virus de la enfermedad de Chuzan, virus de la peste equina Africana, rotavirus, virus de la bursitis infecciosa, virus del papiloma viral canino, virus del papiloma viral felino, virus Nipah, virus Hendra, virus de la enfermedad del ojo azul porcino, virus de la parainfluenza canina, paramixovirus aviar, virus de la enfermedad de Newcastle del pollo, virus del moquillo canino, virus de la peste de los pequeños rumiantes, virus de la peste bovina, neumovirus aviar, virus de las paperas aviares (virus del sarampión), paramixovirus felino, virus de la rabia, virus de la estomatitis vesicular, virus de la fiebre epidémica bovina/fiebre de tres días/fiebre temporal, virus de la enfermedad de Borna virus de la influenza, virus de la fiebre del valle del rift, virus akabane, hantavirus, coronavirus entérico felino, virus de la encefalomiелitis hemaglutinante porcina, virus del síndrome reproductivo y respiratorio porcino, virus de la arteritis viral equina, virus de la fiebre aftosa, virus de la enfermedad vesicular porcina, enterovirus porcino, virus de la hepatitis viral del pato, virus de la encefalomiелitis aviar, virus de la encefalomiocarditis, virus del exantema vesicular porcino, calicivirus felino, virus hemorrágico viral del conejo, virus de la hepatitis viral E canina, virus Getah, virus de la encefalitis Japonesa B/encefalitis epidémica, virus de la encefalitis del bosque, flavivirus del pato, virus de la fiebre porcina, virus de la diarrea viral bovina, y de la enfermedad de la frontera, etc.

En una variante de la presente invención, dicho virus es un coronavirus, concretamente, por

ejemplo, el virus de la bronquitis infecciosa del pollo (IBV), el virus de la gastroenteritis transmisible porcina (TGEV), el virus de la diarrea epidémica porcina (PEDV), el virus de la encefalomiелitis hemaglutinante porcina (HEV) virus de la hepatitis del ratón (MHV), virus de la enfermedad del peine azul del pavo (TCDV), coronavirus bovino (BCV), coronavirus canino (CCV), virus de la peritonitis infecciosa felina (FIPV), coronavirus de la rata (RCV), coronavirus de la sialodacrioadenitis de la rata (SDAV), coronavirus de la diarrea epidémica del visón, etc.

En una variante de la presente invención, se utilizó un virus de peritonitis infecciosa felina.

A menos que se indique lo contrario, en la presente invención, los "animales" descritos son animales no humanos, especialmente vertebrados, y específicamente mamíferos (por ejemplo, cerdos, vacas, ovejas, caballos, burros, perros, gatos, conejos, ratones, zorros, perros mapaches, visones, camellos), peces, aves (por ejemplo, pollos, patos, gansos, palomas, codornices, loros, etc.), anfibios, y reptiles. Los animales mencionados de la presente invención son animales domésticos, es decir, que son criados y domesticados por el ser humano, y cuya reproducción puede ser controlada de forma artificial, para fines de alimentación, trabajo, peletería, mascotas y experimentos, por ejemplo, animales comerciales, mascotas, animales de laboratorio, etc.

En una variante de la presente invención, en la aplicación anterior, los animales son animales comerciales, como el ganado (por ejemplo, cerdos, vacas, ovejas, caballos, burros, zorros, perros mapaches, visones, camellos, etc.), y las aves de corral (pollos, patos, gansos, palomas, codornices, etc.).

En una variante de la presente invención, en la aplicación anterior, los animales son mascotas, como perros, gatos, conejos, ratones (por ejemplo, cobayas, hámsteres, jerbos, chinchillas, ardillas, etc.), peces, palomas, y loros.

En una variante de la presente invención, en la aplicación anterior, los animales son animales de experimentación, como monos, perros, conejos, gatos, y ratones.

La enfermedad o síntoma mencionado específicamente, puede incluir la bronquitis infecciosa del pollo, la gastroenteritis transmisible porcina, la diarrea epidémica porcina, la enfermedad por coronavirus canino, la encefalomiелitis hemaglutinante porcina, la hepatitis, la encefalitis y la enteritis causadas por los virus de la hepatitis del ratón, la enfermedad del peine azul del pavo, la diarrea del ternero recién nacido disentería sanguínea bovina, peritonitis infecciosa felina, sialodacrioadenitis de la rata, diarrea epidémica del visón, viruela ovina, viruela caprina, dermatosis nodular contagiosa bovina, viruela aviar, viruela felina, pústula infecciosa, enfermedad

del mixoma del conejo, peste porcina Africana, pseudorabia, infección por citomegalovirus porcino, laringotraqueitis infecciosa del pollo, virus de la peste de los patos, rinotraqueítis viral felina, infección por herpes virus canino, rinotraqueítis infecciosa bovina, rinoneumonitis infecciosa equina, enfermedad de Marek, fiebre catarral maligna, infección por adenovirus porcino, hepatitis viral canina, adenovirus felino, parvovirus porcino, panleucopenia felina (moquillo felino, enteritis infecciosa felina), la peste de los gansos, la parvovirosis canina, la parvovirosis del pato de Berbería, la circovirosis porcina, la anemia infecciosa del pollo, la leucemia aviar, la leucemia felina, la leucemia bovina, la inmunodeficiencia felina, la enfermedad de Maedi-visna, la artritis-encefalitis viral caprina, la anemia infecciosa equina, la infección por el virus de la inmunodeficiencia bovina, infección por el virus sincitial felino (virus de la espuma), artritis viral aviar, lengua azul, enfermedad de Ibaraki, enfermedad de Chuzan, peste equina Africana, enfermedad por rotavirus, enfermedad infecciosa de la bolsa, papiloma viral canino, enfermedad del papiloma viral felino, enfermedad de Nipah, enfermedad de Hendra, enfermedad del ojo azul porcino, infección por parainfluenza canina, la infección por paramixovirus aviar, la enfermedad de Newcastle de los pollos, el moquillo canino, la peste de los pequeños rumiantes, la peste bovina, la infección por neumovirus aviar, la infección por el virus de las paperas (infección por el virus del sarampión), la enfermedad por paramixovirus felino, la rabia, la estomatitis vesicular, la fiebre epidémica bovina/fiebre de tres días/fiebre temporal, la enfermedad de Borna influenza, fiebre del valle del rift, enfermedad de akabane, enfermedad por hantavirus, infección por coronavirus entérico felino, encefalomiелitis hemaglutinante porcina, síndromes reproductivos y respiratorios porcinos, arteritis viral equina, fiebre aftosa, enfermedad vesicular porcina, infección por enterovirus porcino, hepatitis viral del pato, encefalomiелitis aviar, encefalomiocarditis, exantema vesicular porcino, enfermedad por calicivirus felino, hemorragia vírica del conejo, hepatitis vírica canina E, enfermedad por el virus de Getah, encefalitis japonesa B/encefalitis epidémica, encefalitis del bosque, infección por flavivirus del pato, fiebre porcina, diarrea vírica de los bovinos, enfermedad de las fronteras, etc.

En una variante de la presente invención, la enfermedad o síntoma mencionados se seleccionaron de entre la bronquitis infecciosa del pollo, la gastroenteritis transmisible porcina, la diarrea epidémica porcina, la enfermedad del coronavirus canino, la encefalomiелitis hemaglutinante porcina, hepatitis, encefalitis y enteritis causadas por los virus de la hepatitis del ratón, enfermedad del peine azul del pavo, diarrea de los terneros recién nacidos, disentería

sanguínea bovina, peritonitis infecciosa felina, sialodacrioadenitis de la rata, y diarrea epidémica del visón.

En una variante de la presente invención, la enfermedad mencionada es la peritonitis infecciosa felina.

Esta invención proporciona además la aplicación del compuesto de fórmula I anterior o de una sal, estereoisómero, éster, profármaco, solvato o compuesto deuterado aceptable desde el punto de vista farmacéutico en la preparación de un producto contra la infección patógena en animales.

En la aplicación anterior, los patógenos y los animales tienen las definiciones correspondientes de la presente invención.

El producto mencionado puede utilizarse tanto con fines terapéuticos como no terapéuticos.

En una variante de la presente invención, el producto mencionado es una fórmula farmacéutica.

En la citada fórmula farmacéutica, el compuesto de fórmula I anterior puede utilizarse como principio activo único, o puede utilizarse con uno o más principios activos para la misma indicación o para indicaciones diferentes, donde el compuesto heterocíclico mencionado y los otros principios activos pueden prepararse para su administración simultánea, separada, o secuencial.

La fórmula farmacéutica arriba mencionada incluye además accesorios aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en particular desde el punto de vista veterinario.

La fórmula farmacéutica mencionada puede presentarse en cualquier forma de dosificación o administración, las cuales pueden ser seleccionadas por los expertos en la materia en función de la situación; por ejemplo, la forma de administración puede ser, entre otras, oral, sublingual, inhalatoria, subcutánea, intramuscular, intravenosa, intraperitoneal, intraorgánica, intranasal, intrarrectal, transdérmica, oftálmica o rectal; y la forma de dosificación puede ser, entre otras, comprimidos, píldoras, polvo, gránulos, cápsulas, pastillas, jarabes, solución, emulsión, suspensión, preparación de liberación controlada, aerosol, películas, inyección, goteo intravenoso, preparación de absorción transdérmica, pomada, loción, preparación adhesiva, supositorio, preparación nasal, preparación pulmonar, colirio, etc.

En una variante de la presente invención, la mencionada fórmula farmacéutica es una inyección.

Varias formas de la mencionada fórmula farmacéutica pueden prepararse de acuerdo con los métodos de producción convencionales en el ámbito de los medicamentos veterinarios.

En una variante de la presente invención, el producto mencionado es una composición de alimento funcional.

El compuesto de la fórmula I puede ser utilizada como único ingrediente activo o con uno o más ingredientes activos en la composición de alimentos funcionales.

La composición de alimentos funcionales antes mencionada puede incluir, además, complementos alimenticios para animales.

La composición de alimentos funcionales antes mencionada puede tener cualquier forma, como tabletas, píldoras, cápsulas, caramelos (por ejemplo, caramelos en forma de tableta, caramelos en forma de gel, caramelos a base de goma, etc.), bebidas sólidas (por ejemplo, polvos, gránulos, etc.), y bebidas líquidas.

Las distintas formas de la composición de alimentos funcionales antes mencionada pueden prepararse según los métodos de producción convencionales en el ámbito de los alimentos funcionales veterinarios.

En una variante de la presente invención, el producto mencionado es un aditivo que puede añadirse en una cantidad mínima durante la producción, el procesamiento, y el uso de alimentos para animales (por ejemplo, piensos para ganado, y aves de corral, raciones para mascotas, golosinas para mascotas, etc.).

La presente invención ofrece además un método para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades o síntomas causados por o relacionados con la infección patógena en animales, que incluye el paso de suministrar a un sujeto una cantidad efectiva del compuesto de fórmula I anterior de la presente invención o una sal, estereoisómero, éster, profármaco, solvato, o compuesto deuterado aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

El método anterior incluye patógenos, animales, enfermedades, o síntomas con las definiciones correspondientes de la presente invención.

Quienes propusieron la presente invención descubrieron mediante experimentos que el compuesto de fórmula I puede utilizarse para tratar de forma eficaz enfermedades (por ejemplo, la peritonitis infecciosa felina) provocadas por la infección con patógenos animales (particularmente virus, como los coronavirus), y aumentar la supervivencia de los animales, y puede tener un mayor valor comercial y perspectivas de aplicación en el ámbito de los medicamentos veterinarios contra

patógenos (particularmente virus, como los coronavirus).

Breve descripción de las figuras

FIG. 1 presenta una imagen de radiografía de tórax de un gato enfermo en el Ejemplo 1 de la presente invención.

FIG. 2 presenta un gráfico de la supervivencia clínica en el Ejemplo 2 de la presente invención, en el que el día de la administración se toma como el primer día.

Descripción detallada de la invención

Todos los términos científicos y técnicos empleados en la presente invención, salvo que se definan de otra manera, tienen un significado idéntico al que comúnmente entienden los especialistas en la materia a la que se refiere la presente invención.

Por "patógeno" se entienden los microorganismos (incluidos los virus, clamidias, rickettsias, micoplasmas, bacterias, espiroquetas, hongos, y más), los parásitos (protozoos, gusanos, y más), u otros agentes que pueden provocar enfermedades en los seres humanos o en los animales y plantas. Entre las bacterias pueden figurar, por ejemplo, cocos Gram positivos, enterobacterias, vibrios, pasteurella, aerobasilus Gram negativos, bacterias Gram negativas microaerófilas y anaeróbicas, bacilo Gram-positivos no formador de esporas, bacilo Gram-negativo formados de esporas, micobacterias, y más; mientras que los hongos pueden ser, por ejemplo, candida, cryptococcus, aspergillus, y más. Para la presente invención, el término patógeno se refiere generalmente a microorganismos, parásitos u otros agentes que pueden provocar enfermedades en los animales. En una variante de la presente invención, el agente patógeno es un virus.

Con el término "infección vírica" se hace referencia a un proceso en el que un virus invade el organismo de muchas maneras y prolifera en las células huéspedes susceptibles. Una vez que el organismo se infecta con el virus, pueden manifestarse diferentes tipos clínicos. Dependiendo de la presencia o ausencia de síntomas, la infección puede dividirse en infección aparente e infección inaparente. Debido al escaso número de virus que invaden el organismo, a la escasa virulencia o a la elevada resistencia del organismo, los virus proliferan en las células del huésped, pero el organismo no manifiesta síntomas clínicos aparentes, lo que se denomina infección inaparente. A pesar de que la infección silenciosa no manifiesta síntomas clínicos, los virus siguen proliferando en el organismo y se extienden al exterior, por lo que se convierten en una importante fuente de infección. Es necesario, por tanto, que el huésped de la infección inaparente ofrezca resistencia a la

infección viral. Debido al gran número de virus que invaden el cuerpo, a la fuerte virulencia o a la baja resistencia del organismo, los virus proliferan en gran medida en las células del huésped por lo que se manifiestan síntomas clínicos aparentes, lo que se denomina infección aparente.

A menos que se indique lo contrario, en la presente invención, los "animales" descritos son animales no humanos, especialmente vertebrados, y específicamente mamíferos (por ejemplo, cerdos, vacas, ovejas, caballos, burros, perros, gatos, conejos, ratones, zorros, perros mapaches, visones, camellos), peces, aves (por ejemplo, pollos, patos, gansos, palomas, codornices, loros, etc.), anfibios, y reptiles. Los animales mencionados de la presente invención son animales domésticos, es decir, que son criados y domesticados por el ser humano, y cuya reproducción puede ser controlada de forma artificial, para fines de alimentación, trabajo, peletería, mascotas y experimentos, por ejemplo, animales comerciales, mascotas, animales de laboratorio, etc. Por "animales económicos" se entienden los animales criados para obtener carne, leche, pieles, trabajo, u otros fines económicos, como el ganado y las aves de corral; por "ganado" se entienden los animales domésticos criados por el ser humano para la reproducción, y que son beneficiosos para la producción agrícola; por "aves de corral" se entienden los animales aviares criados en cautividad por el ser humano, principalmente para obtener carne, huevos, y plumas, aunque también para otros fines; por "animales de compañía" se entienden los animales criados con fines espirituales (por ejemplo, placer y compañía) más que con fines económicos; y los "animales de experimentación" se refieren a los animales criados con fines científicos.

El término "sal" debe ser entendido como cualquier forma de un compuesto según la presente invención, donde el compuesto se encuentra en una forma iónica o cargada y acoplada a un ion con carga opuesta (catión o anión) o bien en una solución. Esta definición incluye además la sal de amonio cuaternario y los complejos de la molécula con otras moléculas e iones, sobre todo, los complejos formados por interacciones iónicas.

El término "disolvente" se debe entender como cualquier forma de un compuesto de la presente invención, en la que el compuesto está unido a otra molécula (normalmente un disolvente polar) por medio de un enlace no covalente, incluyendo los hidratos y los alcoholatos en particular, por ejemplo, el metanolato. En concreto, el solvato es un hidrato.

El término "profármaco" se utiliza en su sentido más general, y abarca los derivados que se pueden convertir en el compuesto de la presente invención in vivo. Los ejemplos del profármaco comprenden, entre otros, los derivados y metabolitos del compuesto, incluidas las partes

biohidrolizables, como las amidas biohidrolizables, los ésteres biohidrolizables, los carbamatos biohidrolizables, los carbonatos biohidrolizables, los ureidos biohidrolizables, y los análogos de los fosfatos biohidrolizables. Preferentemente, el profármaco que tiene un grupo funcional carboxilo es un éster alquílico inferior del ácido carboxílico. La obtención del éster de ácido carboxílico es fácil por esterificación de cualquier parte de ácido carboxílico presente en la molécula. El profármaco se puede preparar generalmente por métodos conocidos, como los descritos en Burger "Medicinal Chemistry and Drug Discovery", sexta edición (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley) y "Design and Applications of Prodrugs" (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers).

Cualquier compuesto al que se haga referencia en este documento tiene por objeto representar dicho compuesto específico y algunas variaciones o formas del mismo. El compuesto aquí mencionado puede tener un centro asimétrico y, en consecuencia, existe en diferentes formas enantioméricas o diastereoméricas. Así pues, cualquier compuesto indicado en el presente documento representa cualquiera, una, o más formas enantioméricas, y una o más formas diastereoméricas y mezclas de las mismas de un racemato. Del mismo modo, pueden presentarse estereoisómeros o isómeros geométricos de dobles enlaces, por lo que, en algunos casos, las moléculas podrían presentarse como isómeros (E) o isómeros (Z) (isómeros trans y cis). En el caso de que una molécula contenga una gran cantidad de dobles enlaces, cada uno de ellos tendrá su propia estereoisomería, que puede ser o no la misma que la de otros dobles enlaces de la molécula. Además, el compuesto aquí mencionado puede existir como atropisómeros. Todos los estereoisómeros del compuesto mencionado en el presente documento, incluyendo los enantiómeros, los diastereómeros, los isómeros geométricos, y los atropisómeros, así como las mezclas de los mismos, entran en el ámbito de la presente invención.

El compuesto de la presente invención puede incluir, además, formas marcadas isotópicamente, o sea, compuestos que difieren sólo por la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente, a menos que se indique lo contrario. Por ejemplo, los compuestos con estructuras existentes que sustituyen al menos un átomo de hidrógeno por sólo deuterio o tritio, o que sustituyen al menos un carbono por un carbono enriquecido con ^{13}C o ^{14}C , o que sustituyen al menos un nitrógeno por un nitrógeno N-enriquecido con ^{15}N , entran en el ámbito de la presente invención.

El compuesto que se describe en la presente invención o la sal, el solvato, el estereoisómero, el éter, o el éster del mismo se encuentran preferentemente en una forma farmacéuticamente

aceptable. En este sentido, "farmacéuticamente aceptable" significa que las entidades moleculares y las composiciones que las contienen no producen respuestas desfavorables, alérgicas, o de otro tipo cuando se administran adecuadamente a los sujetos.

La solución técnica de la presente invención será descrita de forma clara y completa a continuación con respecto a las variantes de la presente invención. Aparentemente, las variantes descritas son sólo algunas de las variantes de la presente invención, pero no todas las variantes. Basándose en las variantes de la presente invención, todas las demás variantes obtenidas por los expertos en la materia sin ningún esfuerzo creativo quedarán dentro del ámbito de protección de la presente invención.

Variante 1

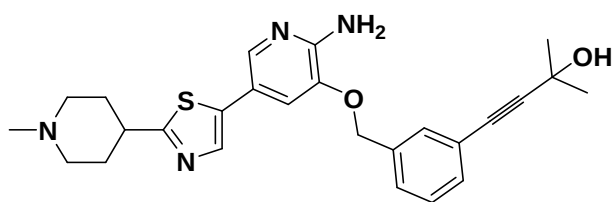
1. Método experimental

Una gata británica de pelo corto (Lele) de 8 meses, hembra, no castrada, de 2,5 kg de peso. La gata desarrolló en enero de 2020 síntomas de aumento de temperatura, depresión, pérdida de apetito, aumento de la circunferencia abdominal, etc. Al cabo de una semana, la gata ingresó en el hospital para ser consultada. La gata fue diagnosticada el 18 de enero con peritonitis infecciosa felina (FIP) positiva. Luego de 3 días de tratamiento con GS-441524, se administró furosemida, sonolona, prednisolona e itraconazol (oral, c/24 horas, 10 mg/kg) durante 1 mes, y se suspendió tras la desaparición de la ascitis. La enfermedad reapareció a principios de abril, y se manifestó una disminución del apetito y un letargo. La prueba de rayos X mostró un derrame pleural, y la prueba de PCR mostró que el coronavirus felino era positivo (valor de CT 25,11). Registrado el 8 de abril, Día 1-14 (D1-14): la gata recibió el fármaco de la presente invención 2,0 mg/kg, SC c/24 horas. Entretanto, se administró un tratamiento de apoyo apropiado y medicamentos de terapia adyuvante Moringa (fármaco protector del hígado), Fengzilai (lisina), y Kangjianling (lactoferrina).

2. Preparación y uso de la droga

El mencionado compuesto farmacéuticamente activo de esta invención tenía la siguiente estructura, que era polvo puro. Se adicionó solución salina normal al 0,9% (50 ml de agua libre de endotoxinas, 0,45 g de NaCl), seguido de un mezclado adecuado, y filtrado con una membrana hasta que la solución fuera cristalina. El fármaco diluido fue almacenado como un frasco de penicilina estéril con cierre de plástico y en un refrigerador a 4 °C, se puso a temperatura ambiente antes de la inyección, y se utilizó con una jeringa desechable. La zona de inyección abarcaba la espalda, empezando 2 cm por detrás de la escápula hasta la mitad de la columna lumbar, a la mitad

de la distancia del pecho y los flancos adyacentes



3. Resultados experimentales

Tras la inyección del fármaco cada día por la mañana, la temperatura corporal fue medida, el apetito, el estado mental, y el estado respiratorio fueron evaluados, y la micción y la defecación fueron registradas a las 15:00 horas. Los resultados son los que se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1 Resultados experimentales

Número	Tiempo	Temperatura del cuerpo por la mañana	Temperatura del cuerpo por la tarde	Estado mental	Estado de la alimentación	Estado respiratorio	Defecaciones	Remarcar
D0	4-8		38,5	Malestar -3 puntos	Comer menos -3 puntos	Normal -5 puntos	Normal -5 puntos	2,5 kg de peso corporal en el momento del registro
D1	4-9		38,6	Mejora ligeramente -3,5 puntos	Comer menos -3 puntos	Normal	Normal	
D2	4-10		38,1	Mejora -4 puntos	Mejora -4 puntos	Normal	Normal	
D3	4-11		38	Bien -5 puntos	Bien -5 puntos	Normal	Normal	
D4	4-12		38,3	Bien	Bien	Normal	Normal	
D5	4-13		38,3	Bien	Bien	Normal	Normal	
D6	4-14		38,3	Bien	Bien	Normal	Normal	

D7	4-15		38,1	Bien	Bien	Normal	Normal	Peso corporal de 2,75 kg
D8	4-16		38	Bien	Bien	Normal	Normal	
D9	4-17		38,2	Bien	Bien	Normal	Normal	
D10	4-18		38,3	Bien	Bien	Normal	Normal	
D11	4-19		38,4	Bien	Bien	Normal	Normal	
D12	4-20		38,5	Bien	Bien	Normal	Normal	
D13	4-21	38,9	38,5	Bien	Bien	Normal	Normal	
D14	4-22	38,4	38,4	Bien	Bien	Normal	Normal	Peso corporal de 2,75 kg

Al registrarse en D0, D7, y D14, se realizaron las siguientes operaciones:

Se mantuvo congelado 1 ml de muestra de suero para la prueba multifactorial. Los resultados aparecen en la Tabla 2.

Tabla 2 Resultados de las pruebas rutinarias de sangre

Rutina sanguínea		Rango normal	D0	D7	D14
WBC	Glóbulos blancos	5,5~19,5	13,5	18,7	19,7
RBC	Glóbulos rojos	5,0~10,0	10,5	7,94	7,94
HGB	Hemoglobina	80~150	117	94	91
HCT	Hematocrito	24,0~45,0	37,5	28,9	29,9
MCV	Volumen corpuscular medio	39,0~55,0	35,9	36,4	37,7
MCH	Hemoglobina corpuscular media	12,5~17,5	11,2	11,8	11,5

3) Radiografía de tórax

Como aparece en la FIG. 1.

4) Análisis de los resultados

Conforme a los resultados anteriores, en este caso, se comprobó la existencia de una FIP húmeda (localizada en el tórax), y la sintomatología clínica manifestaba derrame pleural, letargo, y pérdida de apetito, lo que indica síntomas abdominales típicos de los felinos.

Dado que los pacientes no tenían síntomas de fiebre en el momento de la inscripción, el efecto

de reducción de la fiebre no se observó durante la administración, y la temperatura corporal se mantuvo siempre dentro del rango normal de 38 °C ~ 38,5 °C. La respuesta clínica de la gata tras 2 semanas de tratamiento fue notable, con apetito diario, estado mental, y aumento de peso. Unos 7 días después del tratamiento, el derrame en el pecho desapareció totalmente. Se observó un aumento del 9% en el peso corporal durante y después del tratamiento.

Variante 2

Se inscribieron un total de 15 gatos con FIP diagnosticada clínicamente, con producción torácica/ascitis, valor positivo de CT comprobado por PCR, e inexistencia de síntomas neurológicos, de los cuales 8 estaban en el grupo de control y 7 en el grupo experimental.

Cada grupo recibió primero GS-441524 durante 3 días, después el grupo de control D1-D14: recibió el tratamiento de apoyo necesario, el grupo A fue observado durante 3 días después de D1-D14: recibió el tratamiento de apoyo necesario, y recibió el fármaco de la presente invención 2,0 mg/kg, SC c/24 horas.

La aparición de la muerte o de síntomas neurológicos se determinó como muerte clínica, y se calculó la curva de supervivencia clínica después de 14 días. Los resultados aparecen en la FIG. 2. Para la prueba de validez se utilizaron los métodos Log Rank (Mantel-Cox) y Breslow (Wilcoxon generalizado), y los resultados de ambos métodos resultaron significativamente diferentes ($P < 0,05$).

Las descripciones anteriores son sólo variantes preferidas de la presente invención, y no tienen por objeto limitar la presente invención. Las modificaciones, sustituciones equivalentes, y otras, realizadas dentro del espíritu y los principios de la presente invención se incluirán en el ámbito de protección de la misma.

Las variantes y métodos descritos en la presente invención pueden cambiar en función de las capacidades, experiencia y preferencias de los especialistas en la materia.

En la presente invención, los pasos de los métodos se enumeran sólo en un orden determinado, lo que no supone ninguna limitación en el orden de los pasos del método.