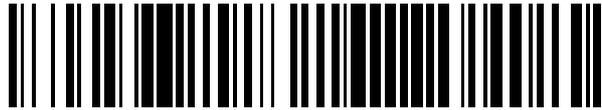


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 466 027**

51 Int. Cl.:

A61K 31/445 (2006.01)

C07D 211/30 (2006.01)

A61P 31/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.09.2010 E 10814409 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.03.2014 EP 2473482**

54 Título: **Procedimiento para el tratamiento de infecciones por ortomixovirus**

30 Prioridad:

11.06.2010 US 353935 P

22.02.2010 US 282508 P

04.09.2009 US 272254 P

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

09.06.2014

73 Titular/es:

UNITED THERAPEUTICS CORPORATION (50.0%)
1110 Spring Street
Silver Spring, MD 20910, US y
THE CHANCELLOR, MASTERS AND SCHOLARS
OF THE UNIVERSITY OF OXFORD (50.0%)

72 Inventor/es:

RAMSTEDT, URBAN;
KLOSE, BRENNAN;
ZITZMANN, NICOLE;
DWEK, RAYMOND A. y
BUTTERS, TERRY D.

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 466 027 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para el tratamiento de infecciones por ortomixovirus

5 Solicitudes relacionadas

La presente solicitud reivindica prioridad sobre a) la solicitud provisional de EE.UU. nº 61/272.254 presentada el 4 de septiembre de 2009; b) la solicitud provisional de EE.UU. nº 61/282.508 presentada el 22 de febrero de 2010 y c) la solicitud provisional de EE.UU. nº 61/353.935 presentada el 11 de junio de 2010.

10

Ámbito

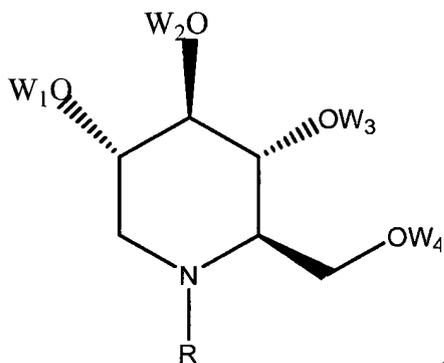
La presente solicitud se refiere a iminoazúcares y a procedimientos para el tratamiento de infecciones víricas con iminoazúcares y, en particular, al uso de iminoazúcares para el tratamiento y/o la prevención de infecciones víricas causadas por, o asociadas a, un virus perteneciente a la familia Orthomyxoviridae.

15

Resumen

Una forma de realización se refiere a un procedimiento para tratar o prevenir una enfermedad o una afección causada por, o asociada a, un virus perteneciente a la familia Orthomyxoviridae, procedimiento que comprende la administración a un sujeto en necesidad de la misma de una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula:

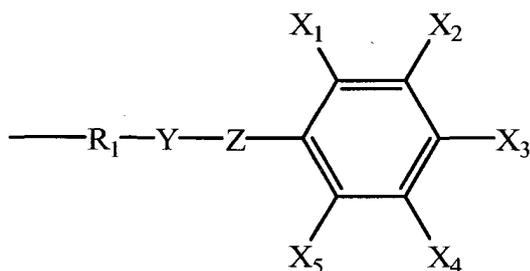
20



, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R se

selecciona de entre grupos cicloalquilo sustituidos o no sustituidos, grupos arilo sustituidos o no sustituidos, o grupos oxaalquilo sustituidos o no sustituidos; o en la que R es

25



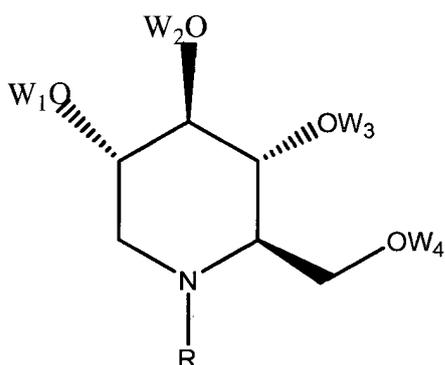
R₁ es un grupo alquilo sustituido o no sustituido;
 X₁₋₅ se seleccionan independientemente de entre H, NO₂, N₃ o NH₂;
 Y está ausente o es un grupo alquilo C₁ sustituido o no sustituido, distinto a carbonilo; y
 Z se selecciona de entre un enlace o NH; con la condición de que cuando Z es un enlace, Y está ausente, y con la condición de que cuando Z es NH, Y es grupo alquilo C₁ sustituido o no sustituido, distinto a carbonilo;
 Y

en la que W₁₋₄ se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, grupos alquilo sustituidos o no sustituidos, grupos haloalquilo sustituidos o no sustituidos, grupos alcanóilo sustituidos o no sustituidos, grupos aroílo sustituidos o no sustituidos, o grupos haloalcanóilo sustituidos o no sustituidos.

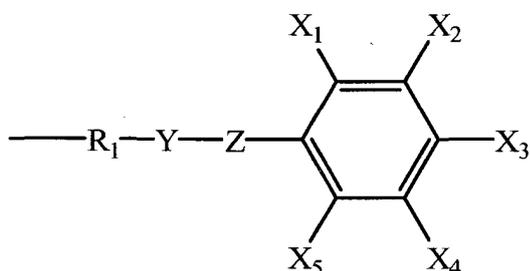
40

Otra forma de realización se refiere a un procedimiento para inhibir la infectividad de una célula infectada con un virus perteneciente a la familia Orthomyxoviridae, procedimiento que comprende poner en contacto una célula infectada con un virus perteneciente a la familia Orthomyxoviridae con una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula:

45



, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R se selecciona de entre grupos cicloalquilo sustituidos o no sustituidos, grupos arilo sustituidos o no sustituidos o grupos oxaalquilo sustituidos o no sustituidos; o en la que R es



5

R₁ es un grupo alquilo sustituido o no sustituido;

X₁₋₅ se seleccionan independientemente de entre H, NO₂, N₃ o NH₂;

Y está ausente o es un grupo alquilo C₁ sustituido o no sustituido, distinto a carbonilo; y

10 Z se selecciona de entre un enlace o NH; con la condición de que cuando Z es un enlace, Y está ausente, y con la condición de que cuando Z es NH, Y es grupo alquilo C₁ sustituido o no sustituido, distinto a carbonilo;

y

15 en la que W₁₋₄ se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, grupos alquilo sustituidos o no sustituidos, grupos haloalquilo sustituidos o no sustituidos, grupos alcanóilo sustituidos o no sustituidos, grupos aroílo sustituidos o no sustituidos, o grupos haloalcanóilo sustituidos o no sustituidos.

Dibujos

20 La Figuras 1(A)-(E) presentan las fórmulas químicas de los siguientes iminoazúcares: A) *N*-Butil desoxinojirimicina (NB-DNJ o UV-1); B) *N*-Nonil desoxinojirimicina (NN-DNJ o UV-2); C) *N*-(7-Oxadecil)desoxinojirimicina (N7-O-DNJ o UV-3); D) *N*-(9-Metoxinonil)desoxinojirimicina (N9-DNJ o UV-4); E) *N*-(*N*-(4'-azido-2'-nitrofenil)-6-aminohexil)desoxinojirimicina (NAP-DNJ o UV-5).

25 La Figura 2 es un esquema sintético de la NN-DNJ.

La Figuras 3A-D ilustran la síntesis de N7-O-DNJ. En particular, la Figura 3A muestra una secuencia de reacciones que dan lugar a la N7-O-DNJ; la Figura 3B ilustra preparación de 6-propiloxi-1-hexanol; la Figura 3C ilustra preparación de 6-propiloxi-1-hexanal; la Figura 3D ilustra la síntesis de N7-O-DNJ.

30 La Figuras 4A - C se refieren a la síntesis de *N*-(9-metoxinonil) desoxinojirimicina. En particular, la Figura 4A ilustra la preparación de 9-metoxi-1-nonanol; la Figura 4B ilustra la preparación de 9-metoxi-1-nonanal; la Figura 4C ilustra la síntesis de *N*-(9-metoxinonil) desoxinojirimicina.

35 La Figura 5 presenta los efectos de la administración durante 10 días de UV-5 sobre la supervivencia de ratones infectados por la gripe AH1N1.

La Figura 6 presenta los datos de seguridad *in vivo* para UV-4 y UV-5.

40 La Figura 7 presenta los datos de seguridad tras una exposición al virus H1N1 en ratones tratados con UV-4 frente a ratones de control.

Descripción detallada

Documentos de patente relacionados

5 Los siguientes documentos patentes pueden ser útiles para la comprensión de la presente divulgación:

- 1) patente de EE.UU. nº 6.545.021;
- 2) patente de EE.UU. nº 6.809.803;
- 3) patente de EE.UU. nº 6.689.759;
- 10 4) patente de EE.UU. nº 6.465.487;
- 5) patente de EE.UU. nº 5.622.972;
- 6) solicitud de patente de EE.UU. nº 12/656.992 presentada el 22 de febrero de 2010;
- 7) solicitud de patente de EE.UU. nº 12/656.993 presentada el 22 de febrero de 2010;
- 8) solicitud de patente de EE.UU. nº 12/813.882 presentada el 11 de junio de 2010;
- 15 9) solicitud provisional de patente de EE.UU. nº 61/282.507 presentada el 22 de febrero de 2010;
- 10) solicitud provisional de patente de EE.UU. nº 61/272.252 presentada el 4 de septiembre de 2009;
- 11) solicitud provisional de EE.UU. nº 61/272.253 presentada el 4 de septiembre de 2009;
- 12) solicitud provisional de EE.UU. nº 61/272.254 presentada el 4 de septiembre de 2009;
- 13) solicitud provisional de EE.UU. nº 61/282.508 presentada el 22 de febrero de 2010;
- 20 14) solicitud provisional de EE.UU. nº 61/353.935 presentada el 11 de junio de 2010.

Definición de los términos

25 Salvo que se especifique de otro modo, "un" o "uno" significa "uno o más".

Según se usa en este documento, el término "infección vírica" describe un estado patológico en el que un virus invade una célula sana, usa la maquinaria reproductora de la célula para multiplicarse o replicarse y finalmente lisa la célula dando como resultado la muerte de la célula, liberando las partículas víricas e infectando otras células a través de la recién producida progenie vírica. La infección latente por ciertos virus también es un posible resultado de la infección vírica.

Según se usa en este documento, el término "tratar o prevenir una infección vírica" significa inhibir la replicación del virus en particular, inhibir la transmisión vírica o prevenir que el propio virus se establezca en su hospedador, y mejorar o aliviar los síntomas de la enfermedad provocados por la infección vírica. El tratamiento se considera terapéutico si existe una reducción en la carga vírica, una disminución en la mortalidad y/o en la morbilidad.

La CI50 o la CI90 (la concentración inhibitoria 50 ó 90) es una concentración de un agente terapéutico, tal como un iminoazúcar, usada para conseguir un 50 % o un 90 % de reducción en la carga vírica, respectivamente.

Divulgación

Los presentes inventores descubrieron que ciertos iminoazúcares, tales como los derivados de la desoxinojirimicina, pueden ser eficaces contra virus pertenecientes a la familia Orthomyxoviridae, también conocidos como ortomixovirus.

45 En particular, los iminoazúcares pueden ser útiles para el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad o una afección causada por, o asociada a, un virus perteneciente a la familia Orthomyxoviridae. La familia Orthomyxoviridae es una familia de virus de ARN que incluye cinco géneros: el virus de la gripe A, el virus de la gripe B, el virus de la gripe C, Isavirus y Thogotovirus. Los primeros tres géneros contienen virus que causan la gripe en vertebrados, incluyendo aves, seres humanos y otros mamíferos.

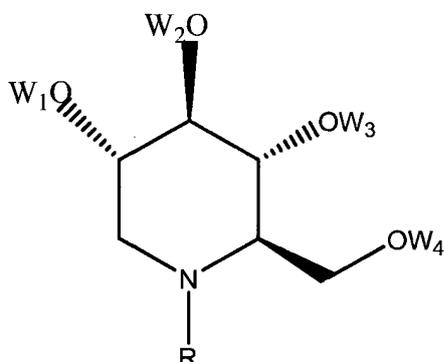
El virus de la gripe del género A incluye una única especie que puede causar la gripe en aves y ciertos mamíferos, incluyendo seres humanos, cerdos, felídeos, cánidos y équidos. Los virus de la gripe A son virus segmentados de ARN monocatenario antisentido. Existen varios subtipos del virus de la gripe A virus, designados según un número de H (para el tipo de hemaglutinina) y un número de N (para el tipo de neuraminidasa). Actualmente se conocen 16 antígenos H diferentes (desde H1 hasta H16) y nueve antígenos N diferentes (desde N1 hasta N9). Los serotipos y los subtipos de la Gripe A incluyen Gripe A H1N1; Gripe A H1N2; Gripe A H2N2; Gripe A H3N1; Gripe A H3N2; Gripe A H3N8; Gripe A H5N1; Gripe A H5N2; Gripe A H5N3; Gripe A H5N8; Gripe A H5N9; Gripe A H5N9; Gripe A H7N1; Gripe A H7N2; Gripe A H7N3; Gripe A H7N4; Gripe A H7N7; Gripe A H9N2; Gripe A H10N7.

60 El virus de la gripe del género B incluye una única especie que puede provocar la gripe en seres humanos y en focas.

El virus de la gripe del género C incluye una única especie que puede provocar la gripe en seres humanos y en cerdos.

65

En muchas formas de realización, el iminoazúcar puede ser desoxinojirimicina N-sustituida. En algunas formas de realización, dicha desoxinojirimicina N-sustituida puede ser un compuesto de la siguiente fórmula:



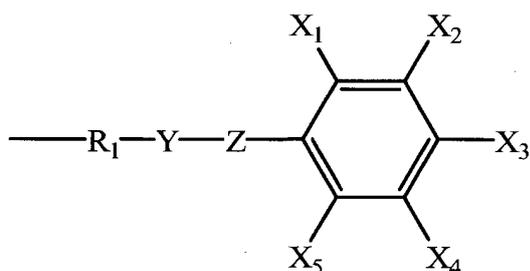
5 en la que W_{1-4} se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, grupos alquilo sustituidos o no sustituidos, grupos haloalquilo sustituidos o no sustituidos, grupos alcanóilo sustituidos o no sustituidos, grupos aróilo sustituidos o no sustituidos, o grupos haloalcanóilo sustituidos o no sustituidos

10 En algunas formas de realización, R puede seleccionarse de entre grupos cicloalquilo sustituidos o no sustituidos, grupos arilo sustituidos o no sustituidos, o grupos oxaalquilo sustituidos o no sustituidos.

15 En algunas formas de realización, R puede ser grupos oxaalquilo sustituidos o no sustituidos que comprenden de 1 a 16 átomos de carbono, de 4 a 12 átomos de carbono o de 8 a 10 átomos de carbono. El término "oxaalquilo" se refiere a un derivado de alquilo, que puede contener de 1 a 5, o de 1 a 3, o de 1 a 2, átomos de oxígeno. El término "oxaalquilo" incluye derivados de alquilo terminados en hidroxilo y terminados en metoxi.

20 En algunas formas de realización, R puede seleccionarse de entre, pero no se limita a $-(CH_2)_6OCH_3$, $-(CH_2)_6OCH_2CH_3$, $-(CH_2)_6O(CH_2)_2CH_3$, $-(CH_2)_6O(CH_2)_3CH_3$, $-(CH_2)_2O(CH_2)_5CH_3$, $-(CH_2)_2O(CH_2)_6CH_3$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_7CH_3$; $-(CH_2)_9-OH$; $-(CH_2)_9OCH_3$.

25 En ciertas formas de realización, el grupo alquilo puede ser un grupo alquilo de cadena larga, que puede ser un grupo alquilo C6-C20; un grupo alquilo C8-C16; o un grupo alquilo C8-C10. En algunas formas de realización, R puede ser un grupo oxaalquilo de cadena larga, es decir, un grupo alquilo de cadena larga que puede contener de 1 a 5, o de 1 a 3, o de 1 a 2, átomos de oxígeno. En algunas formas de realización, R puede tener la siguiente fórmula



, en la que R_1 es un grupo alquilo sustituido o no sustituido;

30 X_{1-5} se seleccionan independientemente de entre H, NO_2 , N_3 o NH_2 ;
 Y está ausente o es un grupo alquilo C_1 sustituido o no sustituido, distinto a carbonilo; y
 Z se selecciona de entre un enlace o NH; con la condición de que cuando Z es un enlace, Y está ausente, y con la condición de que cuando Z es NH, Y es grupo alquilo C_1 sustituido o no sustituido, distinto a carbonilo;

35 En algunas formas de realización, Z es NH y es un grupo alquilo R_1 -Ysustituido o no sustituido, tal como un grupo alquilo C2-C20 o un grupo alquilo C4-C12 o un grupo alquilo C4-C10.

En algunas formas de realización, X_1 es NO_2 y X_3 es N_3 . En algunas formas de realización, cada uno de X_2 , X_4 y X_5 es hidrógeno.

40 En algunas formas de realización, el iminoazúcar puede ser un derivado de la DNJ desvelado en la publicación de la solicitud de Patente de EE.UU. nº 2007/0275998.

En algunas formas de realización, el iminoazúcar puede ser uno de los compuestos presentados en la Figura 1.

Los procedimientos para la síntesis de los derivados de la desoxinójirimicina se desvelan, por ejemplo, en las patentes de EE.UU. N^{os} 5.622.972, 5.200.523, 5.043.273, 4.994.572, 4.246.345, 4.266.025, 4.405.714, y 4.806.650, y en la publicación de la solicitud de Patente de EE.UU. n^o 2007/0275998.

5 En algunas formas de realización, el iminoazúcar puede estar en forma de una sal derivada de un ácido inorgánico u orgánico. Algunas sales farmacéuticamente aceptables y los procedimientos para preparar las formas salinas se desvelan, por ejemplo, en Berge y col. (*J. Pharm. Sci.* 66: 1 - 18, 1977). Algunos ejemplos de sales apropiadas incluyen, pero no se limitan a, las siguientes sales: acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencensulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, etansulfonato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxi-etansulfonato, lactato, maleato, metansulfonato, nicotinato, 2-naftalensulfonato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tosilato, mesilato y undecanoato.

10
15 En algunas formas de realización, el iminoazúcar también puede usarse en forma de un profármaco. Algunos profármaco o los derivados de la DNJ, tales como los derivados 6-fosforilados de la DNJ, se desvelan en las Patentes de EE.UU. n^{os} 5.043.273 y 5.103.008.

20 En algunas formas de realización, el iminoazúcar puede usarse como parte de una composición que comprende adicionalmente un portador farmacéuticamente aceptable y/o un componente útil para la administración de la composición a un animal. En la técnica se conocen numerosos portadores farmacéuticamente aceptables útiles para la administración de composiciones a un ser humano, y componentes útiles para la administración de la composición a otros animales tales como ganado. La adición de dichos portadores y componentes a la composición de la invención está en el nivel del experto habitual en la técnica.

25 En algunas formas de realización, la composición farmacéutica puede consistir esencialmente en desoxinójirimicina N-sustituida, lo que puede significar que la desoxinójirimicina N-sustituida sea el único principio activo de la composición.

30 En otras formas de realización más, la desoxinójirimicina N-sustituida puede administrarse con uno o más compuestos antibióticos adicionales.

35 En algunas formas de realización, el tratamiento o la prevención de la enfermedad o de la afección causada por, o asociada a, un virus perteneciente a la familia Orthomyxoviridae puede realizarse sin la administración de ácido N-(fosfonoacetil)-L-aspartico al sujeto, al que se le está administrando el iminoazúcar. El ácido N-(fosfonoacetil)-L-aspartico se desvela, por ejemplo, en la patente de EE.UU. n^o 5.491.135.

40 En algunas formas de realización, el tratamiento o la prevención de la enfermedad o de la afección causada por, o asociada a, un virus perteneciente a la familia Orthomyxoviridae puede realizarse sin la administración al sujeto de un compuesto de pirrolizidina, tal como los compuestos desvelados en la patente de EE.UU. n^o 5.021.427 y en la publicación de patente de EE.UU. 20070155814.

45 En algunas formas de realización, el tratamiento o la prevención de la enfermedad o de la afección causada por, o asociada a, un virus perteneciente a la familia Orthomyxoviridae puede realizarse sin la administración al sujeto de australina.

50 En algunas formas de realización, el iminoazúcar, tal como la desoxinójirimicina N-sustituida, puede usarse en una composición de liposomas, tales como aquellas desveladas en las publicaciones de EE.UU. n^{os} 2008/0138351 y 2009/0252785, así como en la solicitud de EE.UU. N^o 12/732630 presentada el 26 de marzo de 2010.

El iminoazúcar, tal como el derivado de la DNJ N-sustituida, puede ser administrado a una célula o a un animal afectado por un virus. El iminoazúcar puede inhibir la morfogénesis del virus, o puede tratar al individuo. El tratamiento puede reducir, eliminar o disminuir la infección del virus en el animal.

55 Los animales que pueden estar infectados con un virus que pertenece a la familia Orthomyxoviridae incluyen vertebrados, tales como aves y mamíferos, incluyendo primates, tales como seres humanos; félidos; équidos y cánidos.

60 La cantidad de iminoazúcar administrada a un animal o a una célula animal en los procedimientos de la invención puede ser una cantidad eficaz para inhibir la morfogénesis de un virus perteneciente a la familia Orthomyxoviridae en la célula. El término "inhibir", según se usa en este documento, puede referirse a una reducción y/o a una eliminación detectable de una actividad biológica mostrada en ausencia del iminoazúcar. El término "cantidad eficaz" puede referirse a aquella cantidad del iminoazúcar necesaria para conseguir el efecto indicado. El término "tratamiento", según se usa en este documento, puede referirse a la reducción o al alivio de los síntomas en un sujeto, a evitar los síntomas en un sujeto, a prevenir el empeoramiento o la progresión de los síntomas, a la inhibición o a la eliminación del agente causal, a la prevención de la infección o de la alteración relacionada con el

virus perteneciente a la familia Orthomyxoviridae en un sujeto que está exento de los mismos.

Por lo tanto, por ejemplo, el tratamiento de la enfermedad causada por, o asociada a, un virus puede incluir la destrucción del agente infeccioso, la inhibición o la interferencia de su crecimiento o de su maduración, y la neutralización de sus efectos patológicos. La cantidad del iminoazúcar que puede ser administrada a la célula o al animal es preferiblemente una cantidad que no induce efectos tóxicos que pudieran sobrepasar las ventajas que acompañan a su administración.

Los niveles de dosificación reales de los principios activos de las composiciones farmacéuticas pueden variar para que se administre una cantidad del (los) compuesto(s) activo(s) que sea eficaz para conseguir la respuesta terapéutica deseada para un paciente en particular.

El nivel de dosis seleccionado puede depender de la actividad del iminoazúcar, de la vía de administración, de la gravedad de la afección que se va a tratar y del estado y la historia clínica del paciente que se va a tratar. Sin embargo, está en el ámbito de la técnica iniciar con dosis del (los) compuesto(s) a unos niveles menores de los necesarios para conseguir el efecto terapéutico deseado, y aumentar gradualmente la dosis hasta que se consiga el efecto deseado. Si se desea, la dosis diaria eficaz puede dividirse en múltiples dosis con el propósito de su administración, por ejemplo, entre dos y cuatro dosis al día. Sin embargo, se entenderá que el nivel de dosis específico para cualquier paciente en particular puede depender de varios factores que incluyen el peso corporal, la salud general, la dieta, el tiempo y la vía de administración y la combinación con otros agentes terapéuticos, y la gravedad de la afección o la enfermedad que se va a tratar. La dosis diaria en un ser humano adulto puede variar desde entre aproximadamente un microgramo hasta aproximadamente un gramo, o desde entre aproximadamente 10 mg y 100 mg, del iminoazúcar, por 10 kilogramos de peso corporal. En algunas formas de realización, una dosis diaria total puede ser desde 0,1 mg/kg de peso corporal hasta 100 mg/kg de peso corporal o desde 1 mg/kg de peso corporal hasta 60 mg/kg de peso corporal o desde 2 mg/kg de peso corporal hasta 50 mg/kg de peso corporal o desde 3 mg/kg de peso corporal hasta 30 mg/kg de peso corporal. La dosis diaria puede administrarse en uno o más episodios de administración al día. Por ejemplo, en algunas formas de realización, la dosis diaria puede distribuirse en dos episodios de administración al día (BID), en tres episodios de administración al día (TID) o en cuatro episodios de administración (QID). En ciertas formas de realización, la dosis de un único episodio de administración varía entre 1 mg/kg de peso corporal y 10 mg/kg de peso corporal que puede administrarse BID o TID a un ser humano, haciendo una dosis diaria total desde 2 mg/kg de peso corporal hasta 20 mg/kg de peso corporal o desde 3 mg/kg de peso corporal hasta 30 mg/kg de peso corporal. Por supuesto, la cantidad del iminoazúcar que debería administrarse a una célula o a un animal puede depender de numerosos factores bien comprendidos por el experto en la técnica, tales como el peso molecular del iminoazúcar y la vía de administración. Las composiciones farmacéuticas que son útiles en los procedimientos de la invención pueden administrarse sistémicamente en formulaciones sólidas orales, oftálmicas, en supositorio, en aerosol, tópicas o en otras formulaciones similares. Por ejemplo, puede estar en la forma física de un polvo, un comprimido, una cápsula, una pastilla, un gel, una disolución, una suspensión, un jarabe o similares. Además del iminoazúcar, dichas composiciones farmacéuticas pueden contener portadores y otros ingredientes farmacéuticamente aceptables conocidos por mejorar y facilitar la administración del fármaco. Para administrar el iminoazúcar pueden usarse también otras posibles formulaciones, tales como nanopartículas, liposomas, eritrocitos resellados y sistemas inmunológicos. Dichas composiciones farmacéuticas pueden administrarse mediante varias rutas. El término "parenteral" usado en este documento incluye técnicas subcutáneas, intravenosas, intraarteriales, intratecales y de inyección o infusión, sin limitación. A modo de ejemplo, las composiciones farmacéuticas pueden administrarse por vía oral, tópica, parenteral, sistémica o pulmonar.

Estas composiciones pueden administrarse en una única dosis o en dosis múltiples que se administran en momentos diferentes. Debido a que el efecto inhibitor de la composición sobre un virus perteneciente a la familia Orthomyxoviridae puede persistir, el régimen de dosificación puede ajustarse de forma que la propagación del virus se retarde, afectando mínimamente a la célula hospedadora. A modo de ejemplo, puede administrarse a un animal una dosis de la composición de la invención una vez por semana, mediante lo cual se retarda la propagación del virus durante toda la semana, mientras que las funciones de la célula hospedadora son inhibidas únicamente durante un corto periodo por semana.

Las formas de realización descritas en este documento se ilustran adicionalmente mediante, aunque en modo alguno se limitan a, los siguientes ejemplos de trabajo.

Ejemplos de trabajo

1. Síntesis de N-nonil DNJ

5 Tabla 1. Materiales para la síntesis de NN-DNJ

Nombre	Cantidad
DNJ	500 mg
Nonanal	530 mg
Etanol	100 ml
AcOH	0,5 ml
Pd/C	500 mg

10 Procedimiento: se cargó un matraz de 50 ml de fondo redondo de un cuello, equipado con un agitador magnético con DNJ (500 mg), etanol (100 ml), nonanal (530 mg) y ácido acético (0,5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 40 - 45 °C y se agitó durante 30 - 40 minutos en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadió Pd/C. El matraz de reacción se evacuó y se sustituyó por gas hidrógeno en un globo. Este proceso se repitió tres veces. Finalmente, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El progreso de la reacción se controló mediante TLC (Nota 1). La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celita y se lavó con etanol. El filtrado se concentró a vacío para conseguir el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de 230 - 400 de malla). Se usó un gradiente de disolvente de metanol en diclorometano (10 - 25 %) para eluir el producto desde la columna. Todas las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron a vacío para dar el producto puro (420 mg). La finalización de la reacción se controló mediante cromatografía en capa fina (TLC) mediante el uso de una placa de gel de sílice en capa fina; eluyente; metanol:diclorometano = 1:2

2. Síntesis de N-7-oxadecil DNJ

2a. Síntesis de 6-propiloxi-1-hexanol

25 Tabla 2. Materiales para la síntesis de 6-propiloxi-1-hexanol

Nombre	Cantidad
1,6-hexanodiol	6,00 g
1-Yodopropano	8,63 g
Terc-butóxido de potasio	5,413 mg
THF	140 ml

30 Procedimiento: se cargó un matraz de 500 ml de fondo redondo de un cuello, equipado con un agitador magnético con 1,6-hexanodiol (6,00 g), terc-butóxido de potasio (5,413 g) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante una hora y después se añadió 1-yodopropano (8,63 g). La mezcla de reacción se calentó a 70 - 80 °C y se agitó durante una noche. El progreso de la reacción se controló mediante TLC (Nota 1). Una vez finalizada la reacción se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a vacío para conseguir el producto en bruto. El producto en bruto se disolvió en diclorometano y se lavó con agua, y después con salmuera, se secó sobre sulfato sódico. La capa orgánica se concentró a vacío para conseguir el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna usando gel de sílice de 230 - 400 de malla. Se usó un gradiente de disolvente de acetato de etilo en hexanos (10 - 45 %) para eluir el producto desde la columna. Todas las fracciones que contenían el producto puro deseado se combinaron y se concentraron a vacío para dar 6-propiloxi-1-hexanol puro (lote D-1029-048, 1,9 g, 25 %). La finalización de la reacción se controló mediante cromatografía en capa fina (TLC); (eluyente: 60 % de acetato de etilo en hexanos).

2b. Preparación de 6-propiloxi-1-hexanal

45 Tabla 3. Materiales para la preparación de 6-propiloxi-1-hexanal

Nombre	Cantidad
6-Propiloxi-1-hexanol	1,00 g
PDC	4,70 g
Celita	1,00 g
NaOAc	100 mg
CH ₂ Cl ₂	10 ml

Procedimiento: se cargó un matraz de 50 ml de fondo redondo de un cuello, equipado con un agitador magnético con 6-propiloxi-1-hexanol (1,0 g), PDC (4,7 g), diclorometano (10 ml), Celita (1,0 g) y acetato sódico (100 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió PDC (4,70 g) a la mezcla de reacción, y se agitó durante una noche. El progreso de la reacción se controló mediante TLC (Nota 1). Después de finalizar la reacción, la mezcla de reacción se cargó directamente en la columna (gel de sílice de 230 - 400 de malla). Se usó un gradiente de disolvente de diclorometano en acetato de etilo (10 - 20 %) para eluir el producto desde la columna. Todas las fracciones que contenían el producto puro deseado se combinaron y se concentraron a vacío para dar 6-propiloxi-1-hexanal puro (lote D-1029-050, 710 mg, 71 %). La finalización de la reacción se controló mediante cromatografía en capa fina (TLC); (eluyente: 60 % de acetato de etilo en hexanos).

2c. Síntesis de N-7-oxadecil-DNJ

Tabla 4. Materiales para la Síntesis de N-7-oxadecil-DNJ

Nombre	Cantidad
DNJ	500 mg
6-Propiloxi-1-hexanal	585 mg
Pd/C	125 mg
Etanol	15 ml
Ácido acético	ml

Procedimiento: se cargó un matraz de 50 ml de fondo redondo de un cuello, equipado con un agitador magnético con DNJ (500 mg), etanol (15 ml), 6-propiloxi-1-hexanal (585 mg) y ácido acético (0,1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 40 - 45 °C y se agitó durante 30 - 40 minutos en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadió Pd/C. El matraz de reacción se evacuó y se sustituyó por gas hidrógeno en un globo. Este proceso se repitió tres veces. Finalmente, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El progreso de la reacción se controló mediante TLC (Nota 1). La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celita y se lavó con etanol. El filtrado se concentró a vacío para conseguir el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de 230 - 400 de malla). Se usó un gradiente de disolvente de metanol en diclorometano (10 - 40 %) para eluir el producto desde la columna. Todas las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron a vacío para dar el producto puro. (Lote: D-1029-052 (840 mg)). La finalización de la reacción se controló mediante cromatografía en capa fina (TLC); (eluyente: 50 % de metanol en diclorometano).

3. Síntesis de N-(9-metoxi)-nonil DNJ

3a Preparación de 9-metoxi-1-nonanol

Tabla 5. Materiales para la preparación de 9-metoxi-1-nonanol

Nombre	Cantidad
1,9-nonanodiol	10,0 g
Sulfato de dimetilo	41,39 g
Hidróxido sódico	5,0 g
DMSO	100 ml

Procedimiento: se cargó un matraz de 500 ml de fondo redondo de un cuello, equipado con un agitador magnético y barra de agitación con 1,9-nonanodiol (10,00 g, 62,3 mmol) en dimetilsulfóxido (100 ml) y H₂O (100 ml). A esto se añadió lentamente una disolución de hidróxido sódico (5,0 g, 125,0 mmol) en H₂O (10 ml) a temperatura ambiente. Durante la adición del hidróxido sódico la mezcla de reacción generó calor y la temperatura ascendió hasta ~ 40 °C. La mezcla se agitó durante una hora y después se añadió sulfato de dimetilo (16,52 g, 131 mmol) en cuatro porciones manteniendo la temperatura de la mezcla de reacción a ~ 40 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El progreso de la reacción se controló mediante TLC (Nota 1). El control mediante TLC indicó que la reacción tenía una conversión del 25 %. En esta etapa se añadió sulfato de dimetilo adicional (24,78 g, 196,44 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h adicionales. Después de finalizar la reacción, se añadió hidróxido sódico (disolución al 10 % en agua) a la mezcla de reacción para ajustar el pH de la disolución a 11 - 13. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (200 ml) y salmuera (150 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro (20 g), se filtraron y se concentraron a vacío para obtener un producto en bruto (14 g). El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de gel de sílice de 250 - 400 de malla. Se usó un gradiente de disolvente de acetato de etilo en hexanos (10 - 50 %) para eluir el producto desde la columna. Todas las fracciones que contenían el producto puro deseado se combinaron y se concentraron a vacío para dar 9-metoxi-1-nonanol puro (lote D-1027-155, 2,38 g, 21,9 %). La finalización de la reacción se controló mediante cromatografía en capa fina (TLC) mediante el uso de una placa de gel de sílice en capa fina; eluyente: 60

% de acetato de etilo en hexanos.

3b Preparación de 9-metoxi-1-nonanal

5 Tabla 6. Materiales para la preparación de 9-metoxi-1-nonanal

Nombre	Cantidad
9-metoxi-1-nonanol	1,0 g
PDC	4,7 g
Tamices moleculares, 3A	1,0 g
NaOAc	0,1 g
CH ₂ Cl ₂	10 ml

10 Procedimiento: se cargó un matraz de 50 ml de fondo redondo de un cuello, equipado con un agitador magnético y barra de agitación con 9-metoxi-nonanol (1,0 g, 5,9 mmol), diclorometano (10 ml), tamices moleculares (1,0 g, 3 A), acetato sódico (0,1 g) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 5 minutos. La mezcla de reacción se cargó con dicromato de piridinio (4,7 g, 12,5 mmol) y se agitó durante una noche. El progreso de la reacción se controló mediante TLC (Note 1). Después de finalizar la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de gel de sílice (~ 15 g). El filtrado se evaporó a vacío para obtener un compuesto en bruto. Esto se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de una columna de gel de sílice (250 - 400 de malla, 40 g). Se usó un gradiente de disolvente de acetato de etilo en hexano (10 - 50 %) para eluir el producto desde la columna. Todas las fracciones que contenían el producto puro deseado se combinaron y se concentraron a vacío para dar 9-metoxi-nonanal puro (lote D-1027-156, 553 mg, 54,4 %). La finalización de la reacción se controló mediante cromatografía en capa fina (TLC) mediante el uso de una placa de gel de sílice en capa fina; eluyente: 60 % de acetato de etilo en hexanos.

15

20

3c Síntesis de N-(9-metoxi)-nonil DNJ

Tabla 7. Materiales para la síntesis de N-(9-metoxi)-nonil DNJ

Nombre	Cantidad
DNJ	300 mg
9-metoxi-1-nonanal	476 mg
Pd/C	200 mg
Etanol	20 ml

25

30 Procedimiento: se cargó un matraz de 50 ml de fondo redondo de un cuello, equipado con un agitador magnético y barra de agitación con DNJ (300 mg, 1,84 mmol), etanol (20 ml), 9-metoxi-1-nonanal (476 mg, 2,76 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 5 - 10 minutos en nitrógeno y se añadió Pd/C a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evacuó y se sustituyó por gas hidrógeno mediante el uso de un globo. Este proceso se repitió tres veces y después la mezcla de reacción se agitó en hidrógeno atmosférico a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se controló mediante TLC (Nota 1). La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celita y se lavó con etanol (20 ml). El filtrado se concentró a vacío para conseguir un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna mediante el uso de gel de sílice de 250 - 400 de malla (20 g). Se usó un gradiente de disolvente de metanol en acetato de etilo (5 - 25 %) para eluir el producto desde la columna. Todas las fracciones que contenían el producto puro deseado se combinaron y se concentraron a vacío para dar un sólido de color blanquecino. El sólido se trituró en acetato de etilo (20 ml), se filtró y se secó a alto vacío para dar un sólido de color blanco [lote: D-1027-158 (165,3 mg, 28,1 %)]. La finalización de la reacción se controló mediante cromatografía en capa fina (TLC) mediante el uso de una placa de gel de sílice en capa fina; eluyente: 50 % de metanol en diclorometano.

35

40

4. Efectos de los iminoazúcares contra el virus de la gripe A

La Tabla proporciona los datos de la inhibición de la infectividad del virus de la gripe A H3N2 (Hong Kong) para NB-DNJ (UV-1), NN-DNJ (UV-2), N7-O-DNJ (UV-3), N9-DNJ (UV-4) y NAP-DNJ (UV-5).

45

Compuesto	CI90, μ M
UV-1	20
UV-2	0,2
UV-3	0,2
UV-4	0,2
UV-5	0,2

Procedimiento. Los compuestos se cribaron para comprobar la inhibición de la generación de virus infecciosos, se

realizó sobre los compuestos UV a unas concentraciones de hasta 500 μ M. Se evaluó el virus de la gripe, de la gripe A H3N2, cepa Brisbane/10/2007 para comprobar la inhibición del virus. Se obtuvieron células MDCK (línea celular de riñón canino Madin Darby) en la American Type Culture Collection (ATCC, Manassas, Virginia). Las células se cultivaron en UltraMDCK, se complementaron con L-glutamina 2 mM, 1 μ g/ml de tripsina tratada con TPCK y 100 U/ml de penicilina, 100 μ g/ml de estreptomycin en placas de 24 pocillos de fondo plano con el cultivo celular tratado a 37 °C en una estufa de incubación con un 5 % de CO₂ durante 24 h o hasta una confluencia del 80 % antes del ensayo. Las células se pretrataron con los compuestos a una concentración final del 0,5 % de DMSO durante 1 h, seguido de la adición de inóculos de virus. Se guardaron tres pocillos por virus para un control únicamente con virus. En estos pocillos sólo se añade medio intercambiándolo por el compuesto, y el virus se añade tras la incubación inicial de 1 h. Tres días después se recogieron los sobrenadantes que contenían el virus y se ensayó el efecto sobre la reducción en el rendimiento del virus comprobando los eluidos congelados y descongelados procedentes de cada pocillo para evaluar el título del virus mediante diluciones sucesivas en monocapas de células susceptibles MDCK. La concentración eficaz al 90 % (CE90), que es la concentración del fármaco de prueba que inhibe el rendimiento del virus en 1 log₁₀, se determinó a partir de estos datos.

Estudio de la gripe *In Vivo*

Se administró UV-4 como fármaco libre disuelto en agua ácida. El compuesto se administró a 100 mg/kg y a 10 mg/kg por vía oral (por sonda intragástrica - IG) dos veces al día.

Los ratones Balb/c recibieron el compuesto durante 10 días. Los ratones fueron infectados con INFV A H1N1 (cepa A / Texas) intranasalmente con ~ 5 DL50 30 minutos después de la primera dosis del iminoazúcar.

Los animales fueron controlados durante 15 días. Los animales se pesaron una vez al día y se les asignaron puntuaciones de salud 2X al día. Los animales que mostraban una enfermedad grave (determinada por una pérdida de peso del 30 %, letargia extrema, pelo enmarañado o parálisis) fueron sacrificados.

La Figura 5 muestra los efectos de una administración de 10 días de UV-4 sobre la supervivencia de ratones infectados con gripe A H1N1.

Resultados: los animales que recibieron 100 mg/kg y 10 mg/kg BID mostraron una tasa de supervivencia del 90 %, frente a una tasa de supervivencia del 30 % en los animales de control.

Conclusión: estos resultados demuestran que el UV-4 puede usarse como un fármaco antivírico basado en el hospedador para tratar la gripe A.

Estudio de seguridad del iminoazúcar

Procedimientos y discusión: a ratones BALB/c y C57/B1/6 se les administraron suspensiones orales de UV-1, UV-4, UV-5, dos veces al día durante siete días, en 100 μ l por ratón a 100 y a 10 mg/kg (2 mg y 0,2 mg/ratón, respectivamente) con 8 horas de diferencia durante 7 días, y después se controló la pérdida de peso y la salud general. Después de siete días de tratamiento los ratones no mostraron ningún signo significativo de pérdida de peso en comparación con el control de "solo vehículo". Los resultados de estos experimentos están en la Figura 6.

Cuando los ratones BALB/c se trataron con UV-5 a la concentración más alta, mostraron signos de diarrea, orina roja y un aspecto enmarañado, aunque no mostraron signos de pérdida de peso. Los ratones C57/B1/6 mostraron estos mismos síntomas pero sin el aspecto enmarañado.

Estos síntomas cesaron rápidamente cuando se realizó el tratamiento, y sobre el día 11 (el día 4 tras el tratamiento con el compuesto) los ratones BALB/c de estos grupos parecían muy sanos.

Conclusiones: estos compuestos han demostrado ser relativamente no tóxicos en este modelo de ratón, y a estas concentraciones de compuesto son presuntamente seguros.

Segundo estudio de la gripe *In Vivo*

La Figura 7 presenta los datos de supervivencia tras la exposición al virus H1/N1 (Texas) de ratones tratados con UV-4 frente a ratones de control.

Se administró UV-4 a los ratones tratados como fármaco libre disuelto en agua ácida por vía oral (por sonda intragástrica - IG) 100 mg/kg, TID durante 10 días. Los ratones de control recibieron agua por vía oral, TID, en lugar de UV-4. Se usaron ratones Balb/c tanto para los ratones tratados como para los ratones de control. A cada ratón se le insertó un microchip para su identificación individual.

Los ratones fueron infectados con INFV A H1N1 (cepa A / Texas) intranasalmente con ~ 1 DL90.

ES 2 466 027 T3

Los animales fueron controlados durante 15 días. Los animales se pesaron una vez al día y se les asignaron puntuaciones de salud 2X al día. Los animales que mostraban una enfermedad grave (determinada por una pérdida de peso del 30 %, letargia extrema, pelo enmarañado o parálisis) fueron sacrificados. El punto final se consideró la muerte del animal o una pérdida de peso mayor del 30 %.

5

Los ratones estudiados incluyen siguientes grupos (10 ratones por grupo):

1) 1 h antes del tratamiento. Estos ratones recibieron su primera dosis de UV-4 1 h antes de ser infectados con INFV A H1N1 (cepa A / Texas).

10 2) 24 h después del tratamiento. Estos ratones recibieron su primera dosis de UV-4 24 h después de haber sido infectados con INFV A H1N1 (cepa A / Texas).

3) 48 h después del tratamiento. Estos ratones recibieron su primer UV-4 48 h después de haber sido infectados con INFV A H1N1 (cepa A / Texas).

15 4) 96 h después del tratamiento. Estos ratones recibieron su primer UV-4 96 h después de haber sido infectados con INFV A H1N1 (cepa A / Texas).

Resultados: los animales de los grupos de 1 h antes del tratamiento y de 24 h después del tratamiento mostraron una supervivencia del 100 % durante la duración del experimento, mientras que los ratones de los grupos de 48 h después del tratamiento y de 96 h después del tratamiento mostraron una supervivencia del 90 %. La tasa de supervivencia para los ratones de control fue del 30 %.

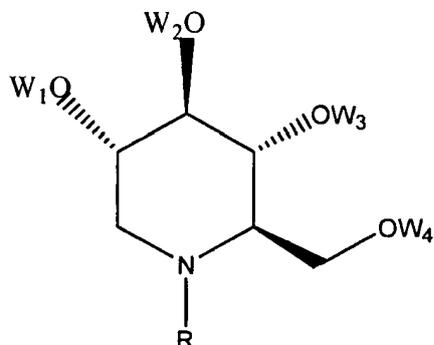
20

Conclusión: estos resultados demuestran que el UV-4 puede usarse como un fármaco antivírico basado en el hospedador para tratar y prevenir la gripe A.

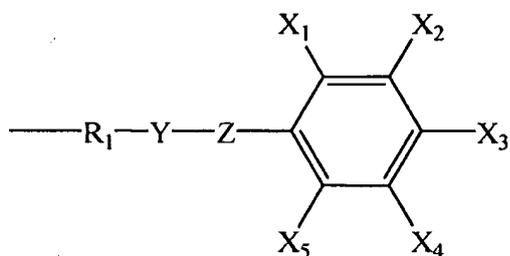
25

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la siguiente fórmula para su uso en un procedimiento para tratar y/o prevenir en un sujeto una enfermedad o una afección causada por, o asociada a, un virus perteneciente a la familia Orthomyxoviridae:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R se selecciona de entre grupos oxaalquilo sustituidos o no sustituidos; grupos cicloalquilo sustituidos o no sustituidos o grupos arilo sustituidos o no sustituidos; o en la que R es



R₁ es un grupo alquilo sustituido o no sustituido;

X₁₋₅ se seleccionan independientemente de entre H, NO₂, N₃ o NH₂;

Y está ausente o es un grupo alquilo C₁ sustituido o no sustituido, distinto a carbonilo; y

Z se selecciona de entre un enlace o NH; con la condición de que cuando Z es un enlace, Y está ausente, y con la condición de que cuando Z es NH, Y es grupo alquilo C₁ sustituido o no sustituido, distinto a carbonilo; y

en la que W₁₋₄ se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, grupos alquilo sustituidos o no sustituidos, grupos haloalquilo sustituidos o no sustituidos, grupos alcanóilo sustituidos o no sustituidos, grupos aroílo sustituidos o no sustituidos, o grupos haloalcanoílo sustituidos o no sustituidos

2. El compuesto para el uso de la reivindicación 1, en el que cada uno de W₁, W₂, W₃ y W₄ es hidrógeno.

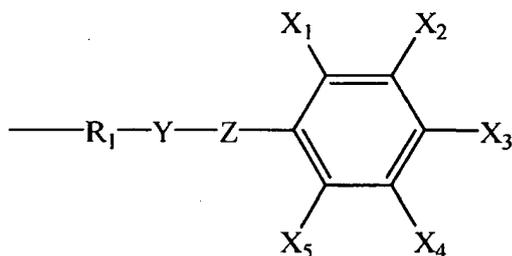
3. El compuesto para el uso de la reivindicación 1, en el que R se selecciona de entre grupos oxaalquilo sustituidos o no sustituidos; grupos cicloalquilo sustituidos o no sustituidos; o grupos arilo sustituidos o no sustituidos.

4. El compuesto para el uso de la reivindicación 1, en el que R es un grupo oxaalquilo C₆-C₁₂.

5. El compuesto para el uso de la reivindicación 4, en el que R es un grupo oxaalquilo C₈-C₁₀.

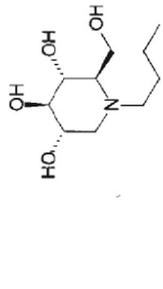
6. El compuesto para el uso de la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es (i) N-(9-metoxinonil) desoxinójirimicina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; (ii) N-(7-oxadecil) desoxinójirimicina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; o (iii) N-(N-{4'-azido-2'-nitrofenil}-6-aminohexil) desoxinójirimicina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

7. El compuesto para el uso de la reivindicación 1, en el que R es

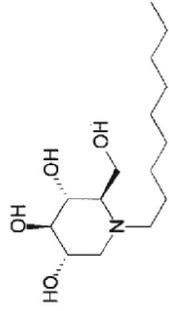


8. El compuesto para el uso de la reivindicación 7, en el que X_1 es NO_2 y X_3 es N_3 .
9. El compuesto para el uso de la reivindicación 1, en el que cada uno de X_2 , X_4 y X_5 es hidrógeno.
- 5 10. El compuesto para el uso de la reivindicación 1, en el que el sujeto es un mamífero.
11. El compuesto para el uso de la reivindicación 10, en el que el sujeto es un ser humano.
12. El compuesto para el uso de la reivindicación 1, en el que el virus es un virus de la gripe perteneciente al género de la gripe A, de la gripe B o de la gripe C.
- 10
13. El compuesto para el uso de la reivindicación 12, en el que el virus es un virus de la gripe A.
14. El compuesto para el uso de la reivindicación 13, en el que el virus es (i) un subtipo H3N2 del virus de la gripe A; o (ii) un subtipo H1N1 del virus de la gripe A.
- 15
15. El compuesto para el uso de la reivindicación 14, en el que el virus es un subtipo H1N1 del virus de la gripe A y el compuesto es N-(9-metoxinonil) desoxinojirimicina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 20

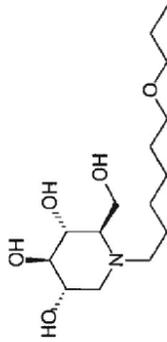
FIGURAS 1 (A)-(E)



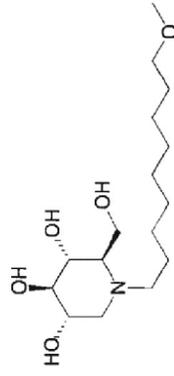
A



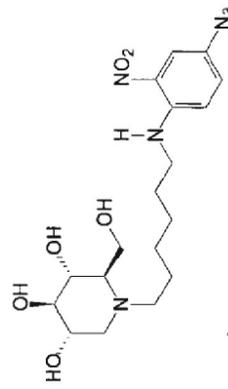
B



C



D



E

FIGURA 2

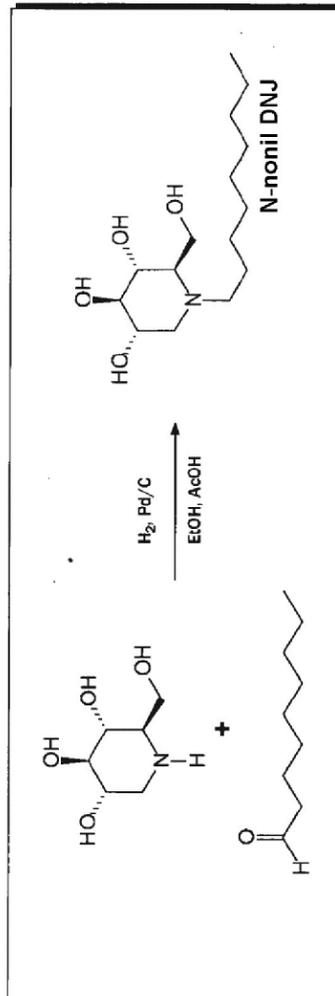
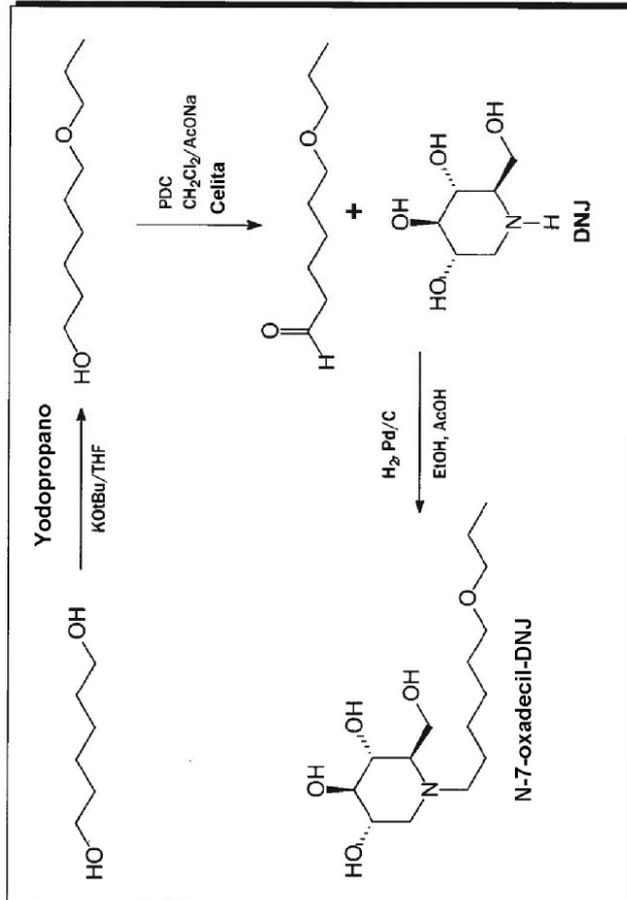
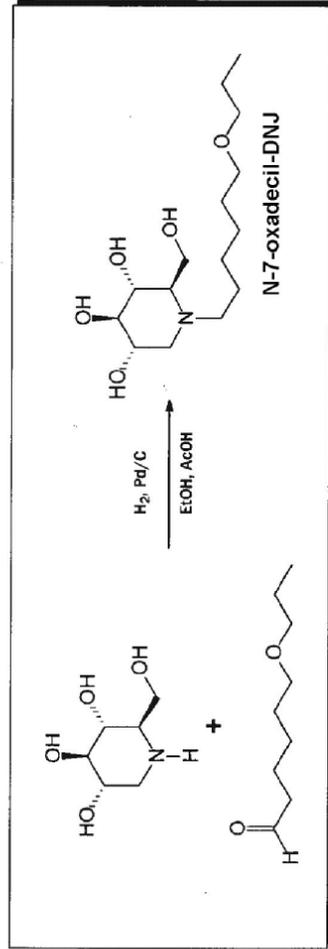
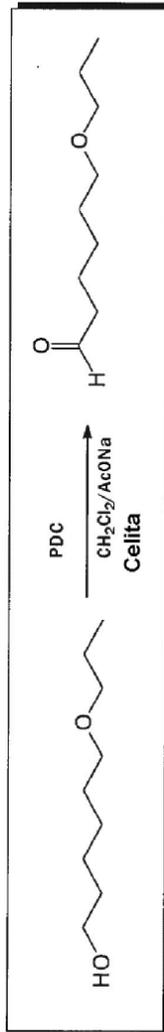
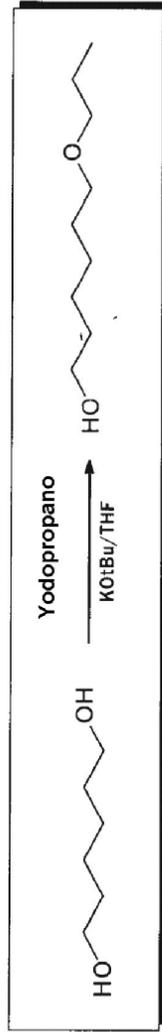


FIGURA 3A



A

FIGURAS 3B-D



FIGURAS 4A-C

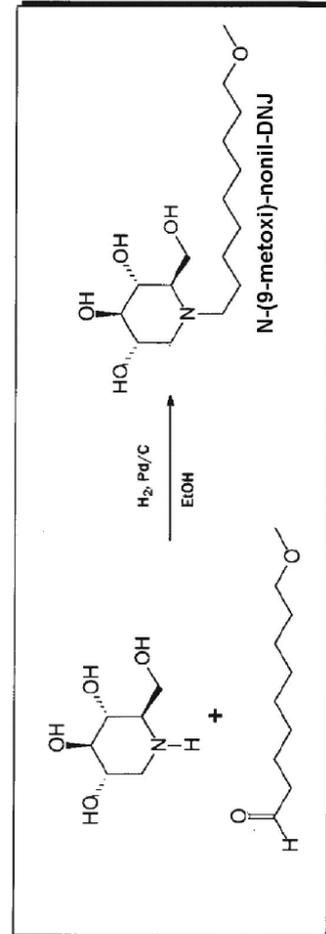
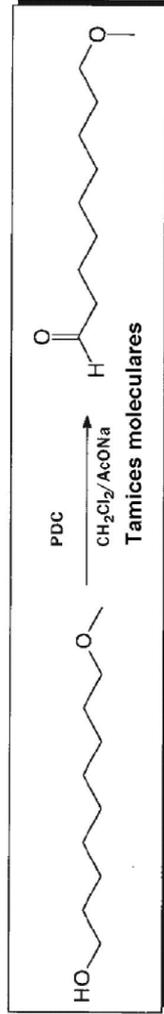
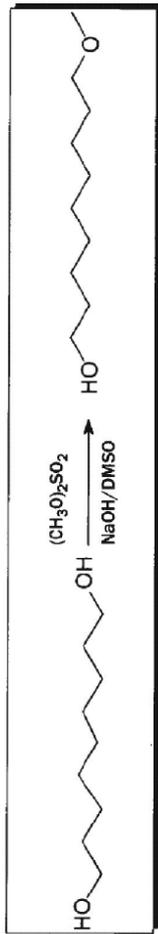


FIGURA 5

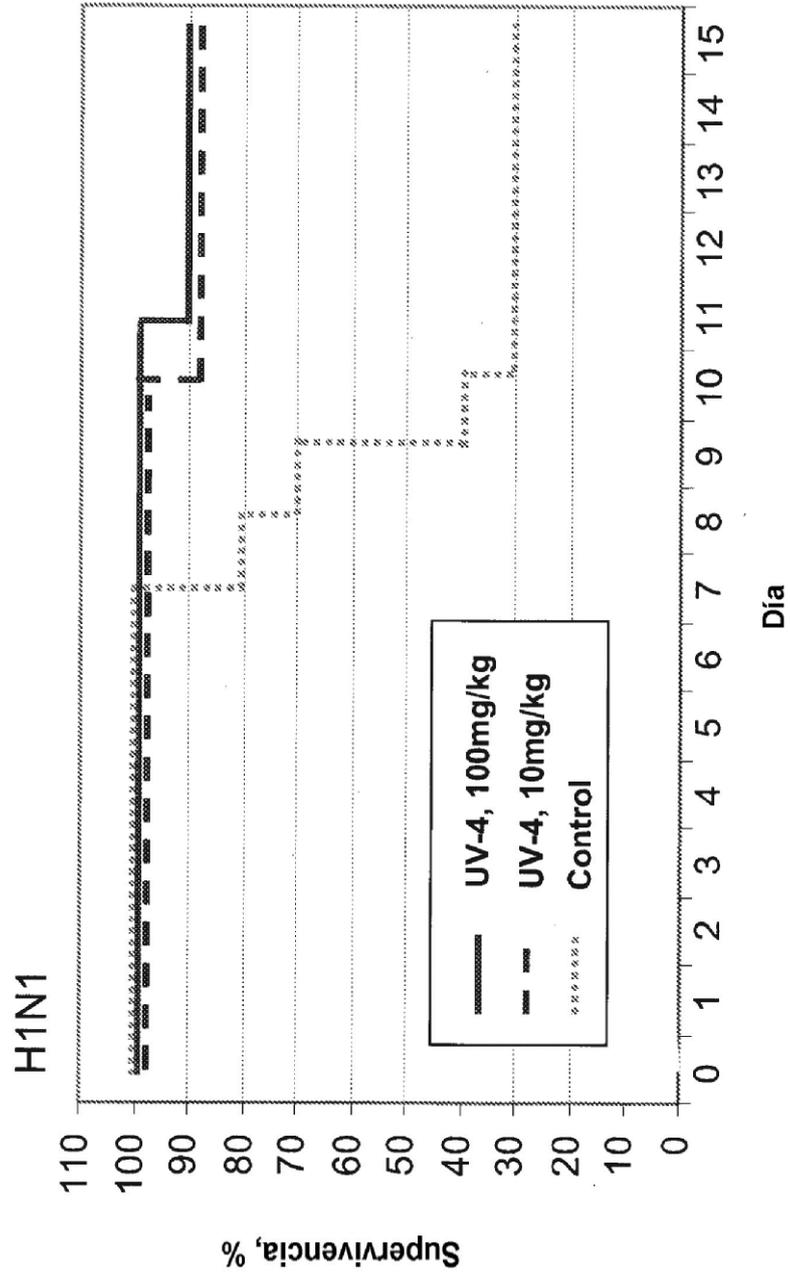
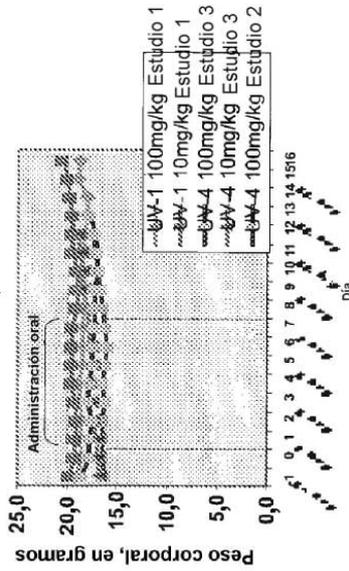


FIGURA 6

UV-4

Seguridad: UV-1 y UV-4 por vía oral BID durante 7 días



Procedimientos

Compuesto administrado por vía oral durante 7 días

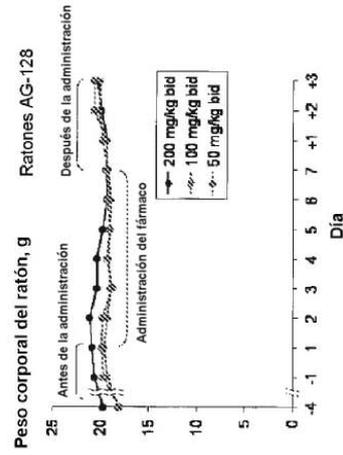
Resultados

Sin pérdida significativa de peso

Sin acontecimientos adversos

UV-5

Peso corporal después de la administración oral de UV-5



Procedimientos

Compuesto administrado por vía oral durante 7 días

Resultados

Sin pérdida significativa de peso

Sin acontecimientos adversos

Los compuestos UV son seguros *in vivo*

FIGURA 7: MODO TERAPÉUTICO DE UV-4 FRENTE A LA GRIPE H1N1

