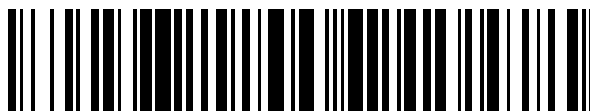


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 485 623**

51 Int. Cl.:

A61K 31/445 (2006.01)

C07D 307/48 (2006.01)

A61P 31/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.09.2010 E 10814414 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.04.2014 EP 2473493**

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

30 Prioridad:

04.09.2009 US 272252 P

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

13.08.2014

73 Titular/es:

**UNITED THERAPEUTICS CORPORATION (50.0%)
1040 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 2 485 623 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 POXVIRUS

SOLICITUDES RELACIONADAS

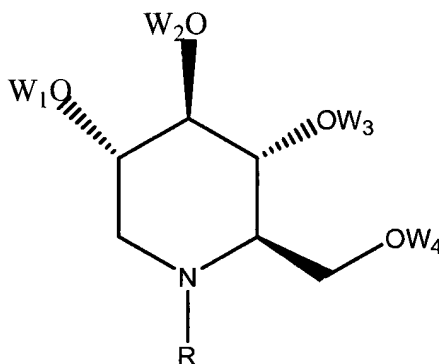
5 La presente solicitud reivindica prioridad sobre la solicitud provisional de EE.UU. nº 61/272.252 presentada el 4 de septiembre de 2009.

ÁMBITO

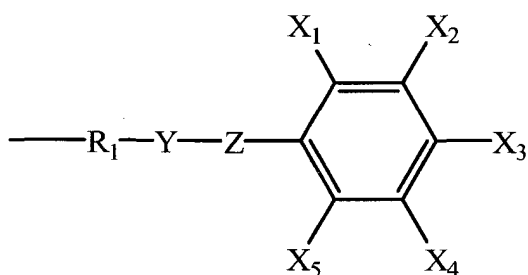
La presente solicitud se refiere a iminoazúcares y a procedimientos para el tratamiento de infecciones víricas con iminoazúcares y, en particular, a iminoazúcares para su uso en el tratamiento y/o la prevención de infecciones víricas causadas por, o asociadas a, un virus perteneciente a la familia Poxviridae.

10 **RESUMEN**

Una forma de realización es un compuesto de la fórmula:



15 , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un procedimiento para tratar o prevenir en un sujeto una enfermedad o una afección causada por, o asociada a, un virus perteneciente a la familia Poxviridae, en la que R se selecciona de entre grupos oxaalquilo sustituidos o no sustituidos, grupos alquilo 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;

20 X_{1,5} 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 un grupo alquilo C₁ sustituido o no sustituido, distinto a carbonilo;

y

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 aroílo sustituidos o no sustituidos, o grupos haloalcanóilo sustituidos o no sustituidos.

DIBUJOS

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

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

- 10 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.

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.

- 15 La Figura 5 presenta los datos quirúrgicos *in vivo* para ratones infectados con el virus de la viruela vacuna.

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

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Solicitudes relacionadas

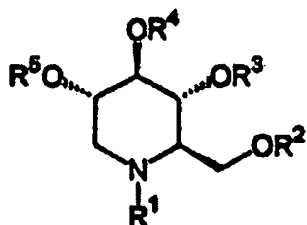
Los siguientes documentos patentes pueden ser útiles para la comprensión de la presente desvelación:

- 20 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;
 4) patente de EE.UU. nº 6.465.487;
 5) patente de EE.UU. nº 5.622.972;
- 25 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;
 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;
- 30 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;
 14) solicitud provisional de EE.UU. nº 61/353.935 presentada el 11 de junio de 2010.

Algunos otros documentos relevantes incluyen:

- 35 El documento WO 95/22975, que desvela un procedimiento para el tratamiento de un mamífero infectado por el virus

respiratorio sincitial virus (RSV) que combina la administración al mamífero o de una cantidad eficaz inhibidora del RSV de un compuesto o de su sal farmacéuticamente aceptable de fórmula (I), en la que R1 es alquilo, arilo, aralquilo, aroilo o acilo, y R2, R3, R4 y R5 son H o acilo.



5 Antiviral Chemistry and Chemotherapy 18: 49 - 59 desvela la actividad antivírica de compuestos de iminociclitol con un grupo de cabeza de deoxinojirimicina (DNJ) y bien una cadena de alquilo lineal o bien un grupo alquilocicloalquilo unido al átomo de nitrógeno se ha ensayado *in vitro* frente a múltiples virus con cubierta.

10 Virology 181, 180 - 192 (1991) desvela que un inhibidor de la alfa-glucosidasas I y II, la N-butil-DNJ (NB-DNJ) retrasar la diseminación del VIH-I y del SIVmac en linfocitos y monocitos mediante la disminución de la infectividad del virus, y también causó una reducción en la formación de sincitios entre células infectadas y linfocitos no infectados. La NB-DNJ retrasar procesado de la cubierta desde la forma precursora hacia la superficie madura (SU) y las proteínas transmembranales en las células infectadas por el VIH-1 y el SIVmac, así como en células infectadas por el virus de Vaccinia recombinante con la cubierta del VIH-1. Sin embargo, no se observa una reducción significativa en la cantidad de SU en las partículas de virus liberadas, aunque las asociadas a las partículas de SU procedentes de células tratadas con la NB-DNJ tiene una movilidad electroforética alterada. Por el contrario, la NB-DNJ no tuvo ningún efecto sobre la síntesis el procesado de proteínas de GAG. Estos hallazgos demuestran un requisito clínico de procesado de oligosacáridos por las alfa-glucosidasas I y II para el procesado y la fusogenicidad de la cubierta del VIH-I y del SIVmac.

20 Finalmente, en el documento EP 0494850 se desvelan derivados O-acilados de 1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol que contienen un radical N-alquilo o N-aroilo en el que entre uno y cuatro de los grupos hidroxilo libres están O-acilados con radicales carboxílicos de alcanóilo seleccionados de entre el grupo que consiste en π, π, π -trifluoro alcanóilo con entre tres y ocho átomos de carbono, grupos carboxílicos de cicloalcanóilo con entre cuantros y ocho átomos de carbono y grupos carboxílicos de alcanóilo acíclico con entre dos y diez átomos de carbono, en los que el radical N-aroilo se elige de entre el grupo que consiste en p-decilbenzoílo, 3-(p-clorofenoxi)-propanoílo, 2-(acetiloxi)benzoílo, [1,1'-bifenil]-4-ilcarbonilo, 2-tiofenoacetilo, trans-3-furanacroílo, 3-metoxifenilacetilo y 3-(trifluorometil)benzoílo, y en los que el N-alquilo contiene entero uno y catorce átomos de carbono, con la condición de que cuando N-alquilo contiene entre uno y cinco átomos de carbono, los grupos O-acilados son π, π, π -trifluoro alcanóilo o cicloalcanóilo carboxílico.

Definición de los términos

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

30 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.

35 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.

40 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.

Desvelación

Los presentes inventores descubrieron que ciertos iminoazúcares, tales como los derivados de la desoxinojirimicina,

pueden ser eficaces contra virus pertenecientes a la familia Poxviridae.

En particular, dichos iminoazúcares pueden ser útiles en un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad o una afección causada por, o asociada a, un virus perteneciente a la familia Poxviridae.

5 La familia Poxviridae incluye la subfamilia Chordopoxviridae y la subfamilia Entomopoxviridae. La subfamilia Chordopoxviridae incluye el género Orthopox, el género Parapox; el género Aviropox; el género Capripoxvirus; el género Leporipoxvirus; el género Suipoxvirus; el género Molluscipoxvirus y el género Yatapox. La subfamilia Entomopoxviridae incluye los Entomopoxvirus A, B y C. Los virus de los géneros ortopox, parapox, yatapox y molluscipox pueden infectar a seres humanos.

10 Los virus pertenecientes al género Orthopoxvirus de la familia Poxviridae, es decir, los ortopoxvirus, incluyen los virus Buffalopox; los virus Camelpox; los virus Cowpox; los virus Ectromelia; los virus Monkeypox; los virus Rabbitpox; los virus Raccoonpox; los virus Sealpox; los virus Skunkpox; los virus Taterapox; el virus de la enfermedad de Uasin Gishu; los virus Vaccinia; los virus Variola; y los virus Volepox.

15 Las enfermedades causadas por, o asociadas a, ortopoxvirus incluyen viruela del búfalo; viruela de los camélidos; viruela vacuna; ectromelia infecciosa (causada por el virus Ectromelia); viruela de los simios; viruela del conejo, también conocida como síndrome de conejo verde; viruela del mapache; viruela de los pinnípedos; viruela por Skunkpox; viruela por Taterapox; enfermedad de Uasin Gishu; viruela; y viruela por Volepox.

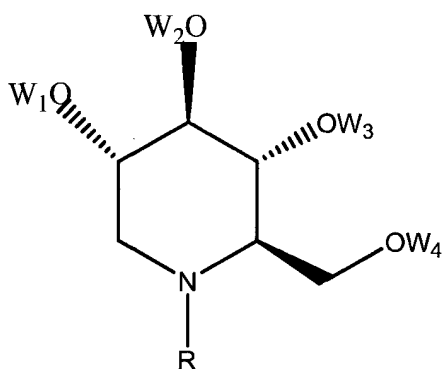
Los virus pertenecientes al género Parapox de la familia Poxviridae, es decir, los parapoxvirus, incluyen el virus del ectima contagioso, el virus paravacuno y el virus de la estomatitis papular bovina.

20 Las enfermedades causadas por, o asociadas a, parapoxvirus incluyen el ectima contagioso, la paravacuna y la estomatitis papular bovina.

Los virus pertenecientes al género Yatapox de la familia Poxviridae, es decir, los yatapoxvirus, incluyen el virus tanapox y el virus yaba de tumores de monos.

El virus Molluscum contagiosum es un ejemplo de un virus molluscipox, es decir, un virus perteneciente al género Molluscipox de la familia Poxviridae.

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



30 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 alcanilo sustituidos o no sustituidos, grupos aroilo sustituidos o no sustituidos, o grupos haloalcanoilo sustituidos o no sustituidos.

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

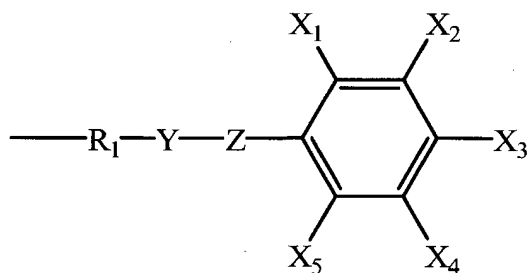
35 En algunas formas de realización, R puede ser grupos alquilo sustituidos o no sustituidos y/o grupos oxaalquilo sustituidos o no sustituidos que comprenden de 1 a 16 átomos de carbono, de 4 a 12 átomos de carbono o de 8 a 10 átomos de carbono. El término "oxaalquilo" se refiere a un derivado de alquilo, 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.

En algunas formas de realización, R puede seleccionarse de entre, pero no se limita a $-(\text{CH}_2)_6\text{OCH}_3$, $-(\text{CH}_2)_6\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_6\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_6\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$; $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$; $-(\text{CH}_2)_9\text{-OH}$; $-(\text{CH}_2)_9\text{OCH}_3$.

5 En ciertas formas de realización, R puede ser ramificado o no ramificado, un grupo alquilo sustituido o no sustituido. 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

10



, en la que 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

15

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;

En algunas formas de realización, Z es NH y R₁-Y es un grupo alquilo sustituido 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, X₁ es NO₂ y X₃ es N₃. En algunas formas de realización, cada uno de X₂, X₄ y X₅ es hidrógeno.

20

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. n° 2007/0275998.

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

25

Los procedimientos para la síntesis de los derivados de la desoxinojirimicina 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° 2007/0275998.

30

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-hidroxietansulfonato, lactato, maleato, metansulfonato, nicotinato, 2-naftalensulfonato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tosilato, mesilato y undecanoato.

35

En algunas formas de realización, el iminoazúcar también puede usarse en forma de un profármaco. Algunos profármacos de 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.

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.

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

En otras formas de realización más, la desoxinojirimicina *N*-sustituida puede administrarse con uno o más compuestos antivíricos adicionales.

10 En algunas formas de realización, el iminoazúcar 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, puede ser administrado 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.

15 Los animales que pueden estar infectados con poxvirus incluyen mamíferos, incluyendo bóvidos, tales como búfalos, ovejas, cabras y ganado (vacas); camellos; roedores, tales como ratones, topillos y jerbos; lepóridos, tales como conejos y liebres; mapaches; focas; mofetas; équidos, incluyendo caballos; primates, incluyendo monos y seres humanos.

20 La cantidad de iminoazúcar administrada a un animal en los procedimientos de la invención puede ser una cantidad eficaz para inhibir la morfogénesis de un poxvirus. 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 poxvirus en un sujeto que está exento de los mismos.

25 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 al animal es preferiblemente una cantidad que no induce ningún efecto tóxico que sobrepase las ventajas que acompañan a su administración.

30 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.

35 El nivel de dosis seleccionado depende 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 depende 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. En algunas formas de realización, 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 40 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 un animal depende de numerosos factores bien comprendidos por 55 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 poxvirus 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

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

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 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

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

5 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 - 10 400 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

15 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

20 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 25 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

5 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 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

15 3 a 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

20 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

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

5 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-nonanol 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.

3c Síntesis de N-(9-metoxi)-nonil DNJ

15 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

20 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.

30 4. Efectos de los iminoazúcares contra el virus de Vaccinia

La Tabla 7 proporciona los datos de la inhibición de la infectividad del virus de Vaccinia para NB-DNJ (UV-1), NN-DNJ (UV-2), N7-O-DNJ (UV-3), N9-DNJ (UV-4) y NAP-DNJ (UV-5).

Tabla7.

Compuesto	CI50, μM
UV-1	90
UV-2	21
UV-3	7
UV-4	59
UV-5	3

5 Procedimiento. Los compuestos se cribaron para comprobar la inhibición de la generación de virus infecciosos, se realizó sobre los compuestos UV a unas concentraciones desde 4 μM hasta 250 μM . Se evaluó la cepa del ortopoxvirus Vaccinia NYCBOH para comprobar la inhibición del virus. Células BSC-40 (línea celular epitelial de riñón de mono de Vervet) obtenidas en la American Type Culture Collection (ATCC, Manassas, Virginia). Las células se cultivaron en 1x de medio de Eagle modificado (MEM, Gibco) complementado con un 5 % de suero bovino fetal, L-glutamina 2 mM, 100 U/ml de penicilina, 100 $\mu\text{g/ml}$ 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. 10 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 en EMEM con un 5 % de FBS. Tres días después se recogieron los sobrenadantes que contenían el virus y se realizaron diluciones de 10 veces de los sobrenadantes que contenían el virus en un ensayo de virus en placa. Para la valoración se usaron placas de 12 pocillos con células BSC-40 confluyentes al 80 % en medio de crecimiento. Los sobrenadantes víricos se diluyeron desde 10⁻³ hasta 10⁻⁸ y se añadieron a las células y se incubaron a 15 37 °C durante 1 hora con agitación cada 5 - 10 minutos. El medio de infección vírica se aspiró y se sustituyó por 1 ml de agarosa de fusión baja al 2 % precalentada en una mezcla 1:1 con 2X de MEM (concentración final de suero bovino fetal del 5 %) y se incubó a 37 °C, con un 5 % de CO₂ durante 2 días seguido de una visualización de la placa mediante una tinción con rojo neutro.

EJEMPLO 5

20 El estudio evaluó la eficacia del compuesto de iminoazúcar, UV-4, para promover la supervivencia de ratones expuestos a Cowpox Brighton. Este compuesto se ensayó previamente tanto *in vitro* (CC50 DE 125 hasta > 2.000 μM) como *in vivo* (no se observó pérdida de peso ni efectos adversos en múltiples estudios con ratones) y demostró que posee una baja toxicidad. En este estudio el compuesto se administró como un fármaco libre disuelto en agua. El compuesto UV-4 fue administrado por vía oral (2x al día por sonda intragástrica - IG) durante un número total de 10 días después de iniciar la 25 dosificación del compuesto. Los animales de estudio fueron infectados intranasalmente con cowpox brighton con ~1 DL90 (1.00e6 ufp/ratón) 1 hora después de la primera dosis de UV-4.

Procedimientos:

30 Infección: se anestesiado en ratones hembra BALB/C de 4 - 6 semanas de edad con isofluoreno antes de la inoculación intranasal de 100 μl de Cowpox Brighton (Dónde obtuviste esta cepa? Está disponible públicamente?) a una concentración de 1 x DL90.

Dosificación: 2X por día, a los ratones (n = 10) se les administraron por sonda 100 μl de la dilución del compuesto (preparada en H₂O). Los tratamientos duraron 10 días.

Resultados:

Tabla 8.

Días tras la infección	Control + H ₂ O, %	UV-4, 0,2 mg, %
0	100	100

10	70	100
11	30	70

5 La Figura 5 muestra los datos de supervivencia para los ratones que fueron infectados con una dosis de 1 x DL90 de cowpox brighton y se les administró 3x al día durante 10 días bien agua (grupo de control) o bien UV-4 (grupo tratado). La Tabla 8 muestra un porcentaje de los ratones supervivientes en a) el grupo de control tratado con agua y b) el grupo tratado con UV-4 en los días indicados en la columna de la izquierda. Cada uno de los grupos de control y tratado incluyeron 10 ratones.

Análisis de Kaplan-Meier de los grupos de control y tratado con UV-4. Los análisis del orden logarítmico (Mantel Cox) indican los valores de p entre los grupos. Un valor de p de < 0,05 indica significación. El valor de P para los ratones con 0,2 mg de UV-4 es 0,046.

10

EJEMPLO 6

Estudio de seguridad del iminoazúcar

15

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 ul 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.

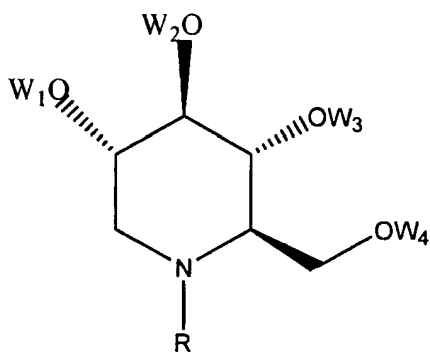
20

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.

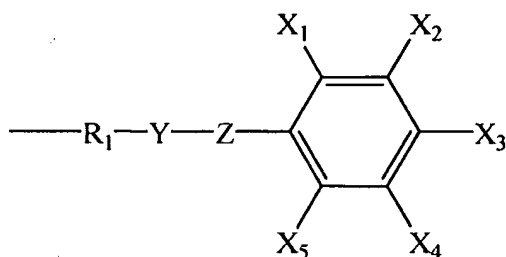
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula:



5 ' o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un procedimiento para tratar o prevenir en un sujeto una enfermedad o una afección causada por, o asociada a, un virus perteneciente a la familia Poxviridae, en la que R se selecciona de entre grupos oxaalquilo sustituidos o no sustituidos, grupos alquilo sustituidos o no sustituidos, grupos cicloalquilo sustituidos o no sustituidos o grupos arilo sustituidos o no sustituidos; o en la que R es

10



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

15 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

20

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 o de la reivindicación 2, en el que R se selecciona de entre grupos oxaalquilo sustituidos o no sustituidos, grupos alquilo sustituidos o no sustituidos, grupos cicloalquilo sustituidos o no sustituidos, y grupos arilo sustituidos o no sustituidos.

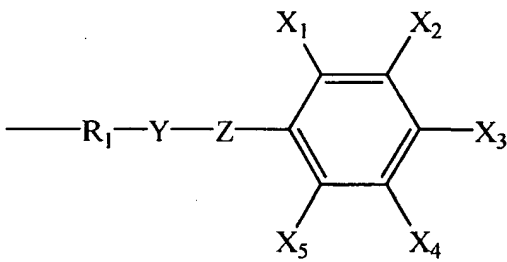
25

4. El compuesto para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 3, en el que R es un grupo oxalquilo C6-C12 o un grupo alquilo C6-C12.

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

10 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-(N-{4'-azido-2'-nitrofenil}-6-aminohexil) desoxinójirimicina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; (iii) N-(7-oxadecil) desoxinójirimicina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; o (iv) N-nonil desoxinójirimicina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

7. El compuesto para el uso de la reivindicación 1 o de la reivindicación 2, en el que R es

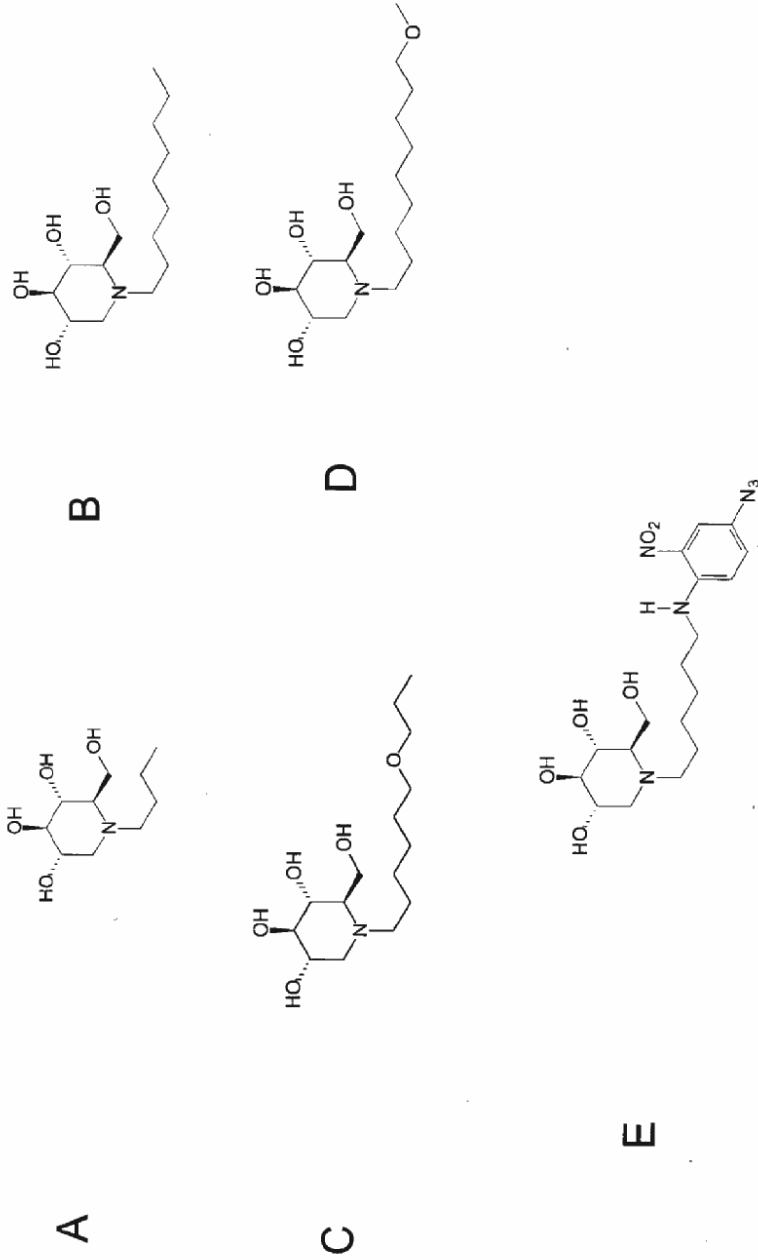


15

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 7, en el que cada uno de X_2 , X_4 y X_5 es hidrógeno.
- 5 10. El compuesto para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 9, en el que el sujeto es un mamífero.
11. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el sujeto es un ser humano.
- 10 12. El compuesto para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 9, en el que la enfermedad o la afección es la viruela.
13. El compuesto para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 12, en el que el virus pertenece a la familia Orthopoxvirus.
- 15 14. El compuesto para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 13, en el que el virus es el virus de la viruela.
15. El compuesto para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 11 y 13, en el que el virus es el virus de Vaccinia o un virus de la viruela vacuna.

20

FIGURAS 1 (A)-(E)



2/7

FIGURA 2

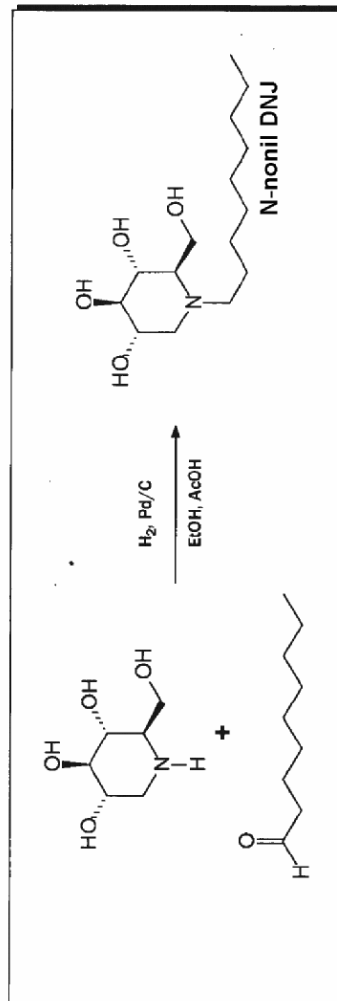
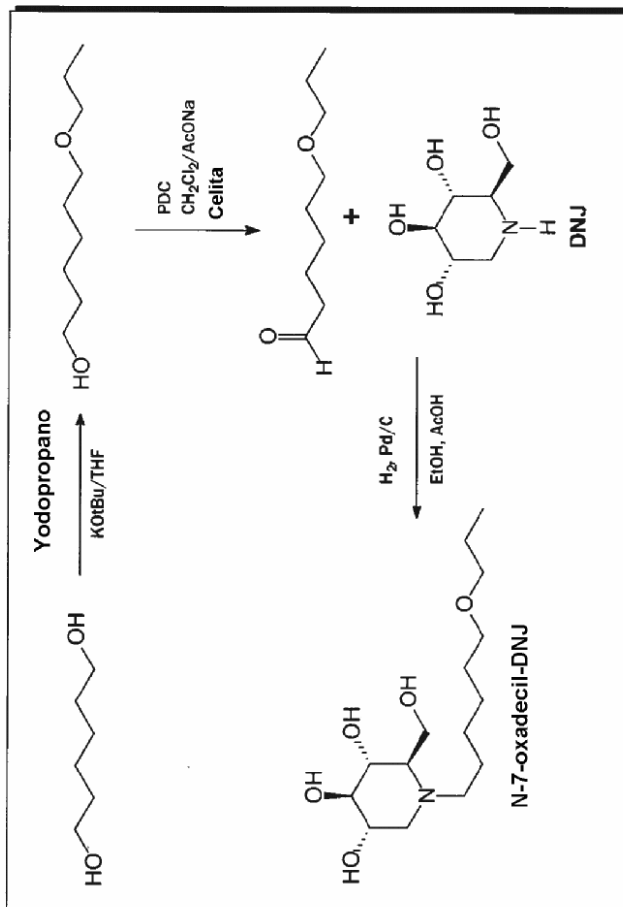


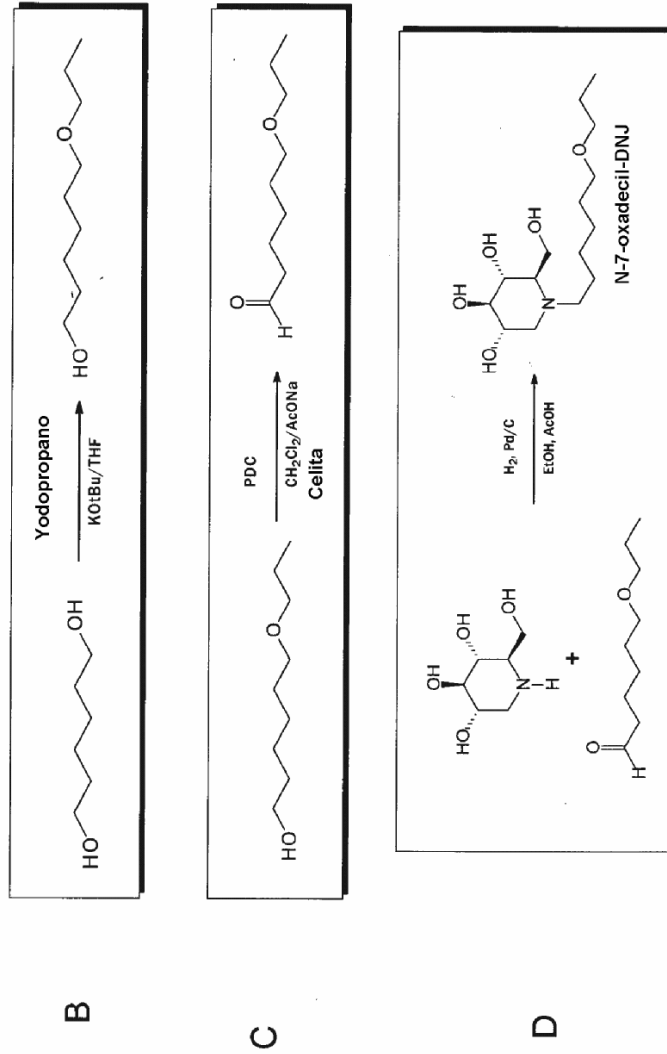
FIGURA 3A



A

4/7

FIGURAS 3B-D



FIGURAS 4A-C

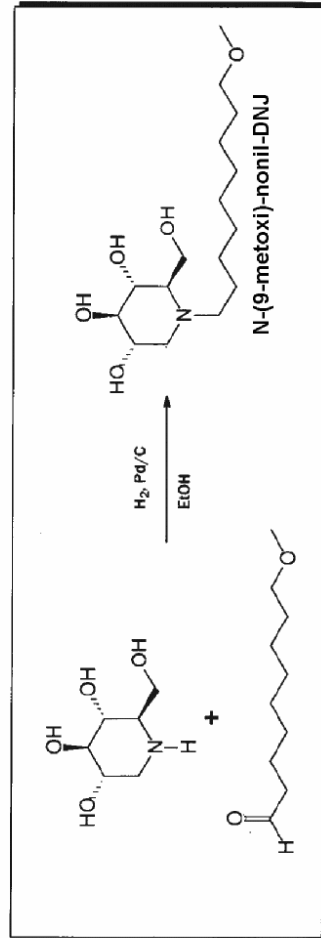
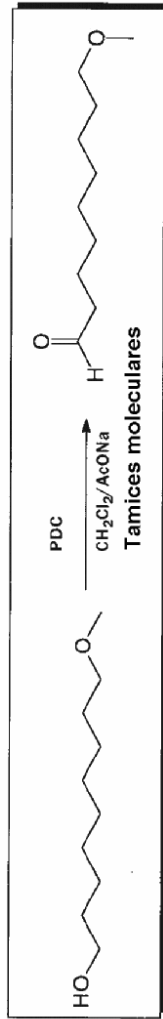
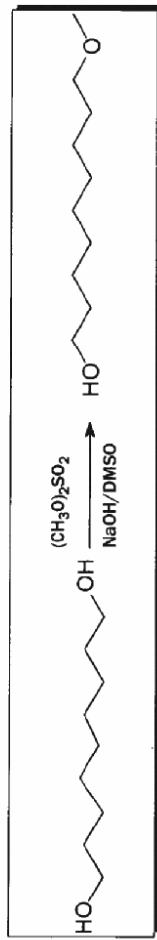


Figura 5

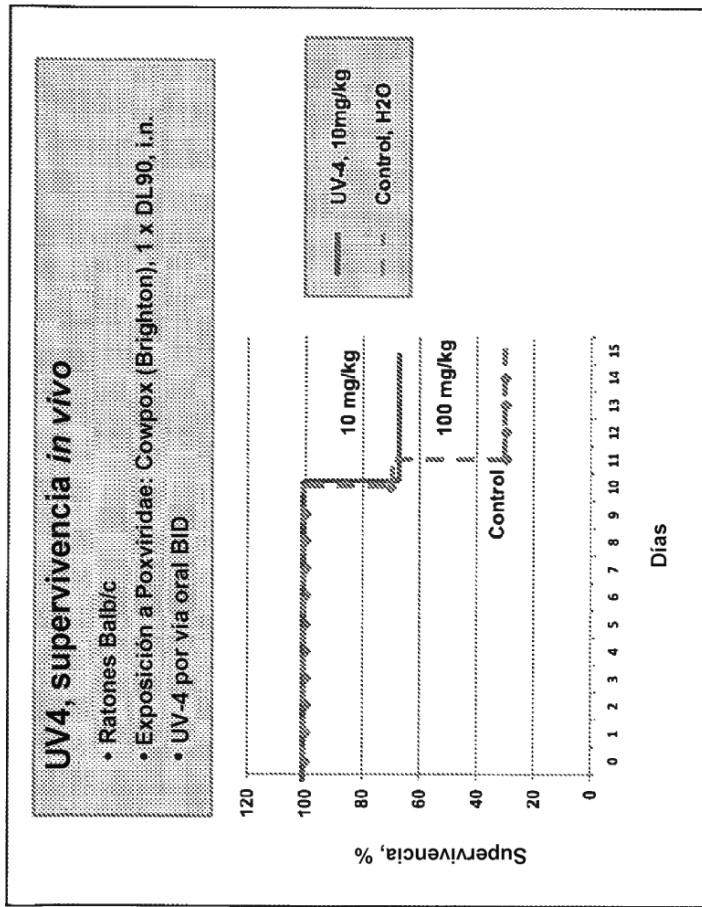
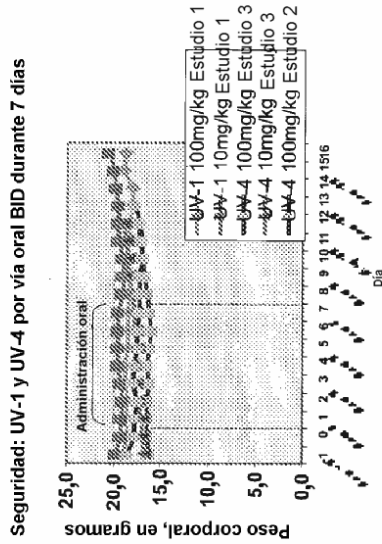


FIGURA 6

UV-4



Procedimientos

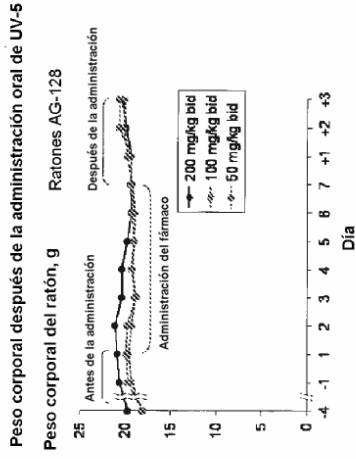
Compuesto administrado por vía oral durante 7 días

Resultados

Sin pérdida significativa de peso

Sin acontecimientos adversos

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*