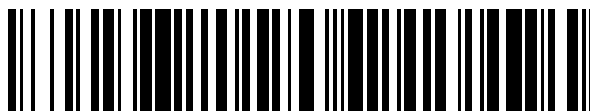


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 527 623**

51 Int. Cl.:

A01N 43/40 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.09.2010 E 10814412 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.10.2014 EP 2473046**

54 Título: **Iminoazúcares para su uso en el tratamiento de enfermedades por filovirus**

30 Prioridad:

22.02.2010 US 282507 P

04.09.2009 US 272253 P

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

27.01.2015

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 2 527 623 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

Iminoazúcares para su uso en el tratamiento de enfermedades por filovirus

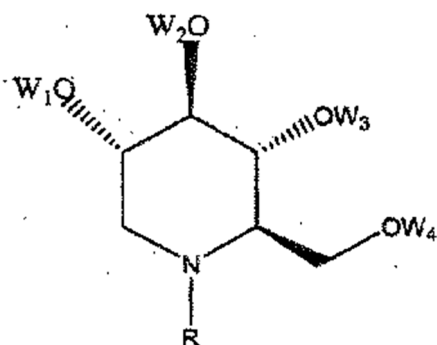
5 **Campo**

La presente solicitud se refiere a iminoazúcares para su uso en un procedimiento de tratamiento de infecciones víricas y, en particular, a iminoazúcares para su uso en procedimientos de tratamiento y prevención de infecciones víricas provocadas por un virus que pertenece a la familia Filoviridae.

10

Sumario

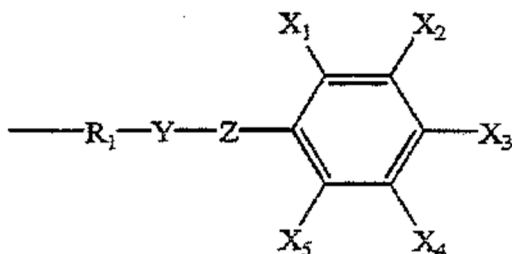
Un modo de realización es un compuesto de fórmula,



15

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un procedimiento de tratamiento o prevención de una enfermedad o afección provocada por un virus que pertenece a la familia Filoviridae,

20 en la que R se selecciona de 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; o en la que R es



25 R₁ es un grupo alquilo sustituido o no sustituido;

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

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

30

Z se selecciona de un enlace o NH; siempre que cuando Z sea un enlace, Y esté ausente, y siempre

que cuando Z es NH, Y es un grupo alquilo C₁ sustituido o no sustituido, distinto de carbonilo;

35 y

en la que W₁₋₄ se seleccionan independientemente de 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.

40

El documento WO 2006/077427 divulga una preparación combinada que comprende un modulador de la glucosilación y un inhibidor de fusión de membrana para su uso combinado, simultáneo o secuencial en el tratamiento de infecciones provocadas por virus que llevan proteínas de la envoltura glucosiladas.

Dibujos

Las figuras 1(A)-(E) presentan fórmulas químicas de los siguientes iminoazúcares: A) N-Butildesoxinojirimicina (NB-DNJ o UV-1); B) N-Nonildesoxinojirimicina (NN-DNJ o UV-2); C) N-(7-Oxadecol)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-aminoheptil)desoxinojirimicina (NAP-DNJ o UV-5).

La figura 2 es un esquema de síntesis para NN-DNJ.

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

Las 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.

La figura 5 proporciona datos para la inhibición de la infectividad de los virus de Ébola Zaire y Marburgo por N9-DNJ (UV-4) y NAP-DNJ (UV-5).

La figura 6 presenta los efectos de la administración en 10 días de UV-5 sobre la supervivencia de ratones infectados con el virus de Ébola.

La figura 7 presenta datos de seguridad in vivo para UV-4 y UV-5.

La figura 8 presenta datos de supervivencia para ratones expuestos al virus de Ébola Zaire (izquierda) y al virus de Marburgo (derecha) después administrar UV-5.

Descripción detallada

Documentos relacionados

Los siguientes documentos de patente, pueden ser útiles para entender la presente divulgación:

- 1) patente de los EE. UU. N.º 6.545.021;
- 2) patente de los EE. UU. N.º 6.809.803;
- 3) patente de los EE. UU. N.º 6.689.759;
- 4) patente de los EE. UU. N.º 6.465.487;
- 5) patente de los EE. UU. N.º 5.622.972;
- 6) solicitud de patente de los EE. UU. N.º 12/656.992 presentada el 22 de febrero de 2010;
- 7) solicitud de patente de los EE. UU. N.º 12/656.993 presentada el 22 de febrero de 2010;
- 8) solicitud de patente de los EE. UU. N.º 12/813.882 presentada el 11 de junio de 2010;
- 9) solicitud provisional de patente de los EE. UU. N.º 61/282.507 presentada el 22 de febrero de 2010;
- 10) solicitud provisional de patente de los EE. UU. N.º 61/272.252 presentada el 4 de septiembre de 2009;
- 11) solicitud provisional de los EE. UU. N.º 61/272.253 presentada el 4 de septiembre de 2009;
- 12) solicitud provisional de los EE. UU. N.º 61/272.254 presentada el 4 de septiembre de 2009;
- 13) solicitud provisional de los EE. UU. N.º 61/282.508 presentada el 22 de febrero de 2010;
- 14) solicitud provisional de los EE. UU. N.º 61/353.935 presentada el 11 de junio de 2010.

Definición de términos

A menos que se especifique de otro modo, "un" o "una" quiere decir "uno o más".

Como se usa en el presente documento, el término "infección vírica" describe un estado de enfermedad, en el que un virus invade una célula sana, usa el mecanismo reproductor de la célula para multiplicarse o replicarse y finalmente lisa la célula dando como resultado la muerte celular, la liberación de partículas víricas y la infección de otras células por los virus progenitores recién producidos. La infección latente por determinados virus también es un posible resultado de infección vírica.

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

CI50 o CI90 (concentración inhibidora 50 o 90) es una concentración de un agente terapéutico, tal como un iminoazúcar, usada para lograr una reducción de un 50 % o 90 % de la carga vírica, respectivamente.

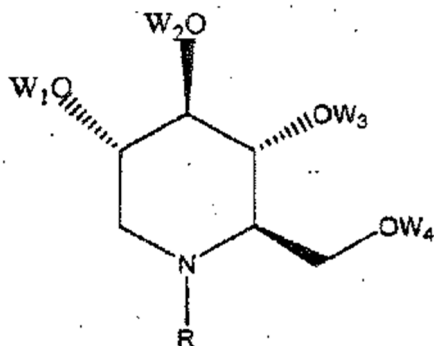
Divulgación

Los presentes inventores descubrieron que determinados iminoazúcares, tales como derivados de desoxinojirimicina, pueden ser eficaces frente a virus que pertenecen a la familia Filoviridae, que también se son conocidos como filovirus.

En particular, los derivados de desoxinojirimicina pueden ser útiles para tratar o prevenir una enfermedad o afección provocada por un virus que pertenece a la familia Filoviridae.

La familia Filoviridae incluye el género Ebolavirus y el género Marburgvirus. El género Ebolavirus incluye el virus de Zaire, el virus de Ébola Bundibugyo, el virus de Ébola Ivory Coast, el virus de Ébola Reston y el virus de Ébola Sudan, mientras que el género de Marburgvirus incluye el virus de Marburgo Lake Victoria. Las enfermedades que están provocadas por filovirus incluyen fiebre hemorrágica por Ébola y fiebre hemorrágica por Marburgo.

En muchos modos de realización, el iminoazúcar puede ser desoxinojirimicina N-sustituida. En algunos modos de realización, dicha desoxinojirimicina N-sustituida puede ser un compuesto de la siguiente fórmula:



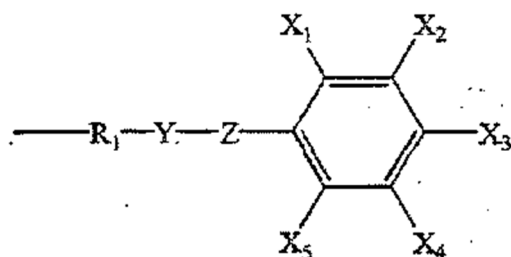
en la que W_{1-4} se seleccionan independientemente de hidrógeno, grupos alquilo sustituidos o no sustituidos, grupos haloalquilo sustituidos o no sustituidos, grupos alcanoilo sustituidos o no sustituidos, grupos aroilo sustituidos o no sustituidos, o grupos haloalcanoilo sustituidos o no sustituidos.

En algunos modos de realización, R se puede seleccionar de grupos alquilo sustituidos o no sustituidos, grupos cicloalquilo sustituidos o no sustituidos, grupos aroilo sustituidos o no sustituidos, o grupos oxaalquilo sustituidos o no sustituidos.

En algunos modos 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 algunos modos de realización, R se puede seleccionar de, pero no se limita a, $-(CH_2)_6OCH_3$, $-(CH_2)_6OCH_2CH_3$, $-(CH_2)_6O(CH_2)_2CH_3$, $-(CH_2)_6O(CH_2)_3CH_3$, $-(CH_2)_2O(CH_2)_5CH_3$, $-(CH_2)_2O(CH_2)_6CH_3$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_7CH_3$; $-(CH_2)_9OH$; $-(CH_2)_9OCH_3$. En algunos modos de realización, R puede ser un grupo alquilo sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado, que puede contener hasta 20 átomos de carbono, en algunos modos de realización, el grupo alquilo puede ser un grupo alquilo C2-C12 o C3-C7.

En determinados modos de realización, el grupo alquilo puede ser un grupo alquilo de cadena larga, que puede ser un grupo alquilo C6-C20; grupo alquilo C8-C16; o grupo alquilo C8-C10. En algunos modos 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 algunos modos de realización, R puede tener la siguiente fórmula



- 5 en la que R₁ es un grupo alquilo sustituido o no sustituido;
- X₁₋₅ se seleccionan independientemente de H, NO₂, N₃, o NH₂;
- 10 Y está ausente o es un grupo alquilo C₁ sustituido o no sustituido, distinto de carbonilo; y
- Z se selecciona de un enlace o NH; siempre que cuando Z es un enlace, Y está ausente, y siempre que cuando Z es NH, Y es un grupo alquilo C₁ sustituido o no sustituido, distinto de carbonilo.
- 15 En algunos modos de realización, Z es NH y R₁-Y es un grupo alquilo sustituido o no sustituido, tal como un grupo alquilo C₂-C₂₀ o grupo alquilo C₄-C₁₂ o grupo alquilo C₄-C₁₀.
- En algunos modos de realización, X₁ es NO₂ y X₃ es N₃. En algunos modos de realización, cada uno de X₂, X₄ y X₅ es hidrógeno.
- 20 En algunos modos de realización, el iminoazúcar puede ser un derivado de DNJ divulgado en la publicación de solicitud de patente de los EE. UU. N.º 2007/0275998.
- 25 En algunos modos de realización, el iminoazúcar puede ser uno de los compuestos presentados en la figura 1. Los procedimientos de síntesis de los derivados de desoxinójirimicina se divulgan, por ejemplo, en las patentes de los EE. UU. N.º 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 la publicación de la solicitud de patente de los EE. UU. N.º 2007/0275998.
- 30 En algunos modos de realización, el iminoazúcar puede estar en forma de una sal derivada de un ácido inorgánico u orgánico. Las sales farmacéuticamente aceptables y los procedimientos para preparar las formas de sal se divulgan, por ejemplo, en Berge et al. (J. Pharm. Set 66:1-18,1977). Ejemplos de sales apropiadas incluyen, pero no se limitan a, las siguientes sales: acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, camforato, camforsulfonato, digluconato, ciclopentanepropionato, dodecilsulfato, etanosulfonato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato,
- 35 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, metanosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tosilato, mesilato, y undecanoato.
- 40 En algunos modos de realización, el iminoazúcar también se puede usar en forma de profármaco. Los profármacos de derivados de DNJ, tales como los derivados de DNJ 6-fosforilados, se divulgan en las patentes de los EE. UU. N.º 5.043.273 y 5.103.008.
- 45 En algunos modos de realización, el iminoazúcar se puede usar como parte de una composición, que comprende además un vehículo farmacéuticamente aceptable y/ o un componente útil para administrar la composición a un animal. En la técnica son conocidos numerosos vehículos farmacéuticamente aceptables útiles para administrar las composiciones a un ser humano y componentes útiles para administrar la composición a otros animales tales como ganado bovino. La adición de dichos vehículos y componentes a la composición de la invención está dentro del nivel de un experto en la técnica.
- 50 En algunos modos de realización, la composición farmacéutica puede consistir esencialmente en desoxinójirimicina N-sustituida, lo que puede querer decir que la desoxinójirimicina N-sustituida es el único principio activo en la composición.
- 55 Aún en algunos modos de realización, la desoxinójirimicina N-sustituida se puede administrar con uno o más compuestos antiviricos adicionales.

En algunos modos de realización, el tratamiento o la prevención de la enfermedad o afección provocada por un virus que pertenece a la familia Filoviridae se puede realizar sin administrar ácido N-(fosfonoacetil)-L-aspartico al sujeto, al que se le está administrando el iminoazúcar. El ácido N-(fosfonoacetil)-L-aspartico se divulga, por ejemplo, en la patente de los EE. UU. N.º 5.491.135.

5 En algunos modos de realización, el iminoazúcar se puede usar en una composición de liposomas, tal como las que se divulgan en las publicaciones de los EE. UU. N.º 2008/0138351 y 2009/0252785 así como en la aplicación de los EE. UU. N.º 12/732630 presentada el 26 de marzo 2010.

10 El iminoazúcar, tal como un derivado de DNJ, se puede administrar a una célula o un animal afectado por un virus. El iminoazúcar puede inhibir la morfogénesis del virus, o puede tratar al individuo. El tratamiento puede reducir, mitigar o disminuir la infección vírica en el animal.

15 Los animales que se pueden infectar con un filovirus incluyen primates, tales como monos y seres humanos.

La cantidad de iminoazúcar administrado a un animal o a una célula de animal para los procedimientos de la presente divulgación puede ser una cantidad eficaz para inhibir la morfogénesis de un filovirus.

20 El término "inhibir" como se usa en el presente documento puede referirse a la reducción y/o eliminación detectable de una actividad biológica presentada en ausencia del iminoazúcar. El término "cantidad eficaz" puede referirse a la cantidad del iminoazúcar necesaria para lograr el efecto indicado. El término "tratamiento" como se usa en el presente documento puede referirse a la reducción o alivio de síntomas en un sujeto, prevención de que los síntomas empeoren o progresen, inhibición o eliminación del agente causante, o prevención de la infección o trastorno relacionado con el filovirus en un sujeto que está libre del mismo.

25 Por tanto, por ejemplo, el tratamiento de la enfermedad provocada por un virus puede incluir la destrucción del agente infectante, inhibición de o interferencia con su crecimiento o maduración, y neutralización de sus efectos patológicos. La cantidad del iminoazúcar que se puede administrar a la célula o animal es preferentemente una cantidad que no induce efectos tóxicos que superen las ventajas que acompañan a su administración.

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

35 El nivel de dosis seleccionado puede depender de la actividad del iminoazúcar, la vía de administración, la gravedad de la afección que se está tratando, y la afección y los antecedentes médicos previos del paciente que se está tratando. Sin embargo, está dentro de la técnica iniciar las dosis del/de los compuesto(s) a niveles menores de los requeridos para lograr el efecto terapéutico deseado e incrementar gradualmente la dosificación hasta que se logre el efecto deseado. Si se desea, la dosis diaria eficaz se puede dividir en múltiples dosis para propósitos de
40 administración, por ejemplo, de dos a cuatro dosis por día. Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular puede depender de una variedad de factores, incluyendo el peso corporal, salud general, dieta, tiempo y vía de administración y combinación con otros agentes terapéuticos y la gravedad de la afección o enfermedad que se está tratando. La dosificación diaria en humanos adultos puede variar de entre aproximadamente un microgramo a aproximadamente un gramo, o de entre aproximadamente 10 mg y 100
45 mg, del iminoazúcar por 10 kilogramos de peso corporal. En algunos modos de realización, una dosis diaria total puede ser de 0,1 mg/kg de peso corporal a 100 mg/kg de peso corporal o de 1 mg/kg de peso corporal a 60 mg/kg de peso corporal o de 2 mg/kg de peso corporal a 50 mg/kg de peso corporal o de 3 mg/kg de peso corporal a 30 mg/kg de peso corporal. La dosis diaria se puede administrar en uno o más acontecimientos de administración a lo largo del día. Por ejemplo, en algunos modos de realización, la dosis diaria se puede distribuir en dos acontecimientos de
50 administración (BID, dos veces al día) por día, tres acontecimientos de administración por día (TIP, tres veces al día) o cuatro acontecimientos de administración (QID, cuatro veces al día). En determinados modos de realización, una única dosis de acontecimiento de administración que varía de 1 mg/kg de peso corporal a 10 mg/kg de peso corporal se puede administrar BID o TID a un ser humano, lo que hace una dosis diaria total de 2 mg/kg de peso corporal a 20 mg/kg de peso corporal o de 3 mg/kg de peso corporal a 30 mg/kg de peso corporal. Por supuesto, la cantidad del
55 iminoazúcar que se debe administrar a una célula o animal puede depender de numerosos factores bien entendidos por un 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 presente divulgación se pueden administrar por vía sistémica en formulaciones sólidas orales, formulaciones oftálmicas, de supositorios, de aerosoles, tópicas u otras formulaciones similares. Por ejemplo, puede ser en la forma física de un polvo, comprimido, cápsula, pastilla para chupar, gel, solución, suspensión, jarabe, o similares. Además del iminoazúcar, dichas composiciones farmacéuticas pueden contener vehículos farmacéuticamente aceptables y otros ingredientes conocidos por
60 potenciar y facilitar la administración de fármacos. También se pueden usar otras posibles formulaciones, tales como nanopartículas, liposomas, eritrocitos resellables, y sistemas basados inmunológicamente, para administrar el iminoazúcar. Dichas composiciones farmacéuticas se pueden administrar por un número de vías. El término
65 "parenteral" usado en el presente documento incluye técnicas subcutáneas, intravenosas, intraarteriales, intratecales y de inyección e infusión, sin limitación. A modo de ejemplo, las composiciones farmacéuticas se pueden administrar

por vía oral, por vía tópica, por vía parenteral, por vía sistémica o por vía pulmonar.

Estas composiciones se pueden administrar en diferentes momentos. Debido a que el efecto inhibitor de la composición sobre un filovirus puede persistir, el régimen de dosificación se puede ajustar de modo que se retrase a propagación del virus mientras la célula huésped se ve afectada mínimamente. A modo de ejemplo, a un animal se le puede administrar una dosis de la composición de la invención una vez por semana, de este modo se retrasa la propagación del virus durante toda la semana, mientras las funciones de la célula huésped se inhiben sólo durante un periodo corto una vez por semana.

Los modos de realización descritos en el presente documento se ilustran además por, sin limitarse en modo alguno, 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 una boca, equipado con un agitador magnético, con DNJ (500 mg), etanol (100 ml), nonanal (530 mg), y ácido acético (0,5 ml) a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla de reacción a 40-45 °C y se agitó durante 30-40 minutos bajo nitrógeno. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se añadió Pd/C. Se evacuó el matraz de reacción y se reemplazó por gas hidrógeno en un balón. Se repitió este procedimiento tres veces. Finalmente, se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se monitorizó el progreso de la reacción por TLC (Nota 1). Se filtró la mezcla de reacción a través de una almohadilla de Celite y se lavó con etanol. Se concentró el filtrado a vacío para obtener el producto en bruto. Se purificó el producto en bruto por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400). Se usó un gradiente de disolvente de metanol en diclorometano (10-25 %) para eluir el producto de 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 monitorizó por cromatografía en capa fina (TLC) usando 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

Procedimiento: se cargó un matraz de 500 ml, de fondo redondo, de una boca, equipado con un agitador magnético, con 1,6-hexanodiol (6,00 g), terc-butóxido de potasio (5,413 g) a temperatura ambiente. Se agita la mezcla de reacción durante una hora, y después se añadió 1-yodopropano (8,63 g). Se calentó la mezcla de reacción a 70-80 °C y se agitó durante la noche. Se monitorizó el progreso de la reacción por TLC (Nota 1). Después de la finalización de la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción, y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Se concentraron las capas orgánicas combinadas a vacío para obtener el producto en bruto. Se disolvió el producto en bruto en diclorometano y se lavó con agua, y después con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio. Se concentró la capa

orgánica a vacío para obtener el producto en bruto. Se purificó el producto en bruto por cromatografía en columna usando gel de sílice de malla 230-400. Se usó un gradiente de disolvente de acetato de etilo en hexanos (10-45 %) para eluir el producto de 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 %). Se monitorizó la finalización de la reacción por cromatografía en capa fina (TLC); (eluyente: 60 % de acetato de etilo en hexanos).

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

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

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

Procedimiento: se cargó un matraz de 50 ml, de fondo redondo, de una boca, equipado con un agitador magnético con 6-propiloxi-1-hexanol (1,0 g), PDC (4,7 g), diclorometano (10 ml), Celite (1,0 g), y acetato de sodio (100 mg). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió PDC (4,70 g) a la mezcla de reacción, y se agitó durante la noche. Se monitorizó el progreso de la reacción por TLC (Nota 1). Después de la finalización de la reacción, se cargó directamente la mezcla de reacción sobre la columna (gel de sílice de malla 230-400). Se usó un gradiente de disolvente de diclorometano en acetato de etilo (10-20 %) para eluir el producto de 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 %). Se monitorizó la finalización de la reacción por 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 una boca, 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. Se calentó la mezcla de reacción a 40-45 °C y se agitó durante 30-40 minutos bajo nitrógeno. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se añadió Pd/C. Se evacuó el matraz de reacción y se reemplazó por gas hidrógeno en un balón. Se repitió este procedimiento tres veces. Finalmente, se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se monitorizó el progreso de la reacción por TLC (Nota 1). Se filtró la mezcla de reacción a través de una almohadilla de Celite y se lavó con etanol. Se concentró el filtrado a vacío para obtener el producto en bruto. Se purificó el producto en bruto por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400). Se usó un gradiente de disolvente de metanol en diclorometano (10-40 %) para eluir el producto de 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). Se monitorizó la finalización de la reacción por 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 de sodio	5,0 g
DMSO	100 ml

- 5 Procedimiento: se cargó un matraz de 500 ml, de fondo redondo, de una boca, equipado con un agitador magnético y una barra de agitación, con 1,9-nonanodiol (10,00 g, 62,3 mmol) en dimetilsulfóxido (100 ml) y H₂O (100 ml). A esto, se le añadió lentamente una solución de hidróxido de sodio (5,0 g, 125,0 mmol) en H₂O (10 ml) a temperatura ambiente. Durante la adición de hidróxido de sodio, la mezcla de reacción generó calor y la temperatura se elevó a ~ 40 °C. Se agitó la mezcla durante una hora, y a continuación, se añadió sulfato de dimetilo (16,52 g, 131 mmol) en cuatro porciones mientras se mantenía la temperatura de la mezcla de reacción a ~ 40 °C. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se monitorizó el progreso de la reacción por TLC (Nota 1). La monitorización de TLC indicó que la reacción tenía una conversión del 25 %. En esta fase, se añadió sulfato de dimetilo adicional (24,78 g, 196,44 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 24 h adicionales. Después de la finalización de la reacción, se añadió hidróxido de sodio (solución al 10 % en agua) a la mezcla de reacción para ajustar el pH de la solución a 11-13. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h y se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con H₂O (200 ml), salmuera (150 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro (20 g), se filtró y se concentró a vacío para obtener un producto en bruto (14 g). Se purificó el producto en bruto por cromatografía en columna usando gel de sílice de malla 250-400. Se usó un gradiente de disolvente de acetato de etilo en hexanos (10-50 %) para eluir el producto de 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 monitorizó por cromatografía en capa fina (TLC) usando una placa de gel de sílice en capa fina; eluyente: 60 % de acetato de etilo en hexanos.

25 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

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

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

Procedimiento: se cargó un matraz de 50 ml, de fondo redondo, de dos bocas, equipado con un agitador magnético y una 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. Se agitó la mezcla de reacción durante 5-10 minutos bajo nitrógeno y se añadió Pd/C a temperatura ambiente. Se evacuó la mezcla de reacción y se reemplazó por gas hidrógeno usando un balón. Se repitió este procedimiento tres veces y a continuación se agitó la mezcla de reacción bajo hidrógeno atmosférico a temperatura ambiente. Se monitorizó el progreso de la reacción por TLC (Nota 1). Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite y se lavó con etanol (20 ml). Se concentró el nitrato a vacío para obtener un producto en bruto. Se purificó el producto en bruto por cromatografía en columna usando gel de sílice de malla 250-400 (20 g). Se usó un gradiente de disolvente de metanol en acetato de etilo (5-25 %) para eluir el producto de la columna. Todas las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron a vacío para dar un sólido blanquecino. Se trituró el sólido en acetato de etilo (20 ml), se filtró y se secó a alto vacío para dar un sólido blanco [lote: D-1027-158 (165,3 mg, 28,1 %)]. La finalización de la reacción se monitorizó por cromatografía en capa fina (TLC) usando una placa de gel de sílice en capa fina; eluyente: 50 % de metanol en diclorometano.

4. Inhibición de los virus de Ébola (Zaire) y de Marburgo

La tabla 1 presenta valores de CI₅₀ para los virus de Ébola Zaire y de Marburgo en μM . La tabla proporciona datos para la inhibición de la infectividad de los virus de Ébola Zaire y de Marburgo para NB-DNJ (UV-1), NN-DNJ (UV-2), N7-O-DNJ (UV-3), N9-DNJ (UV-4) y NAP-DNJ (UV-5).

Compuesto	Virus de Ébola Zaire	Marburgo Ci67
NB-DNJ	32	No disponible
NN-DNJ	12	No disponible
N7-O-DNJ	20	50
N9-DNJ	16	32
NAP-DNJ	6	6

Procedimiento. Se cribaron los compuestos para detectar la inhibición de la generación del virus infeccioso, se llevó a cabo sobre los compuestos UV en concentraciones de 6 μM hasta 250 μM . Se evaluaron las cepas de filovirus Ébola-Zaire y Marburgo-Ci67 para determinar la inhibición del virus. Células Vero (línea celular epitelial de riñón de mono verde africano) obtenidas de la American Type Culture Collection (ATCC, Manassas, Virginia). Se cultivaron las células en 1x medio Eagle modificado (MEM, Gibco), complementado con suero fetal bovino al 2 %, L-glutamina 2 mM, 100 U/ml de penicilina, 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de estreptomycin en placas de fondo plano de 24 pocillos tratadas con cultivo celular a 37 °C en una estufa de incubación con CO₂ al 5 % durante 24 h antes del ensayo. Se pretrataron las células (1×10^6 células por pocillo) con compuestos en una concentración final de DMSO al 1 % durante 1 h seguido del descarte del medio de cultivo y la adición de inóculos de virus a una MOI de 0,1 en EMEM con FBS al 2 %. Después de 1 h de incubación, se retiraron los inóculos de virus y se añadió medio recién preparado con compuestos a las diluciones correctas. Tres días después, se recogieron los sobrenadantes que contenían los virus y se realizaron diluciones de 10 veces de los sobrenadantes que contenían virus en un ensayo de placa de virus con células Vero plaqueadas en placas de ensayo de placa de virus de 6 pocillos. Se recogieron los datos del ensayo de placa el día 8 para las placas de Ébola y Marburgo. Se determinó la CI 50 como la concentración del compuesto resultante en la inhibición de virus al 50 %.

La figura 5 proporciona datos para la inhibición de la infectividad de los virus de Ébola Zaire y de Marburgo para N9-DNJ (UV-4) y NAP-DNJ (UV-5).

Procedimiento. Se realizó el ensayo de rendimiento de virus por ensayo de placa estándar sobre muestras de sobrenadante generadas a partir de células infectadas con virus incubadas con iminoazúcares a concentraciones de

4 μM up a 64 μM . Se evaluaron las cepas de filovirus Ébola-Zaire y Marburgo-Ci67 para determinar la inhibición del virus. Se sembraron placas de cultivo celular de 24 pocillos con células Vero (ATCC, Mannassas, VA; número ATCC CCL-S1) en 1 ml de 1x medio Eagle modificado (MEM, Gibco), complementado con suero fetal bovino inactivado con calor al 10 %, L-glutamina 2 mM, 100 U/ml de penicilina, 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de estreptomycin y se incubó a 37 °C durante 24 horas o hasta una confluencia del ~80 %. Se reemplazó el medio con medio complementado con suero fetal bovino al 2 % y se pretrataron las células con los compuestos en una concentración final de DMSO al 1 % durante 1 h seguido del descarte del medio de cultivo y la adición de inóculos de virus a una MOI de 0,1 por triplicado y se incubó durante 1 h a 37 °C, CO₂ al 5 %. Después de 1 h de incubación, se retiraron los inóculos de virus y se añadió medio recién preparado con compuestos a las diluciones correctas. Se requieren tres días para la infección por virus EBOV y MARV. Después de la finalización de la infección, se recogió el sobrenadante para su titulación. Para la titulación, se usaron placas de 6 pocillos con células Vero confluentes al 80 % en medio de crecimiento. Se diluyó el sobrenadante vírico de 10⁻³ a 10⁻⁸ y se añadió (100 μl) a las células y se incubó a 37 °C durante 1 hora con agitación cada 5-10 minutos. Se aspiró el medio de infección vírica (100 μl) y se reemplazó con 1 ml de agarosa de bajo punto de fusión al 2 % precalentada mezclada 1:1 con 2X MEM (suero fetal bovino al 5 %) y se incubó a 37 °C, CO₂ al 5 % durante 8 días seguido de visualización en placa por tinción de rojo neutro.

Estudio *in vivo* de Ébola

Se administró UV-5 como un fármaco libre disuelto en agua. Se dio el compuesto a 100 mg/kg y 10 mg/kg por vía intraparenteral (IP) dos veces al día. Los ratones Balb/c recibieron el compuesto durante 10 días. Los ratones se infectaron con virus Ébola (cepa Zaire) con ~5 LD₅₀ 30 minutos después de la primera dosis de iminoazúcar. Se monitorizaron los animales durante 15 días. Se pesaron los animales una vez por día, y dieron puntuaciones de salud 2X por día. Se sacrificaron los animales que presentaban enfermedad grave (determinada por una pérdida de peso de un 30 %, letargo extremo, pelo erizado o parálisis).

La figura 6 presenta los datos para los efectos de la administración en 10 días de UV-5 sobre la supervivencia de ratones infectados con el virus de Ébola. Los animales que recibieron 100 mg/kg y 10 mg/kg BID mostraron una tasa de supervivencia de un 71 %, frente a no supervivencia en los animales de control.

Conclusión: estos resultados demuestran que se puede usar UV-5 como fármaco antivírico para tratar el Ébola.

Estudio de seguridad del iminoazúcar

Procedimientos y análisis: A los ratones BALB/c y C57/B1/6 se les dieron suspensiones orales de UV-1, UV-4, UV-5, dos veces al día durante siete días, en 100 μl por ratón a 100 y 10 mg/kg (2 mg y 0,2 mg/ratón, respectivamente) con 8 horas de diferencia durante 7 días, y a continuación se monitorizaron para determinar su pérdida de peso y salud general. Después de siete días de tratamiento, los ratones no mostraron ningún signo significativo de pérdida de peso en comparación con el control "sólo de vehículo". Los resultados de estos experimentos están en la figura 7.

Cuando se trataron los ratones BALB/c con UV-5 en la concentración más alta, presentaron signos de diarrea, orina roja, y una apariencia erizada aunque no mostraron signos de pérdida de peso. Los ratones C57/B1/6 presentaron estos mismos síntomas pero sin el aspecto erizado. Estos síntomas cesaron rápidamente cuando se realizó el tratamiento, y el día 11 (día 4 después del tratamiento con compuesto) los ratones BALB/c en estos grupos parecían muy sanos. Conclusiones: Se ha demostrado que estos compuestos son relativamente no tóxicos en este modelo de ratón y estas concentraciones del compuesto se consideran seguras.

Datos *in vivo* de Filoviridae

El estudio evaluó la eficacia del compuesto de iminoazúcar UV-5 para promover la supervivencia de ratones expuestos a los virus de Ébola y de Marburgo. Se usaron ratones C57B1/6 en los experimentos de Ébola, mientras que se usaron ratones Balb/c en los experimentos del virus de Marburgo. El compuesto UV-5 se sometió a prueba previamente tanto *in vitro* (CC50 de 125-250 μM) como *in vivo* (sin pérdida de peso ni efectos adversos observados en múltiples estudios de ratones) y se demostró que posee una toxicidad baja. En este estudio, se administró el compuesto UV-5 a los ratones como fármaco libre disuelto en PBS. Se administró el compuesto por vía intraperitoneal (IP) (2x por día IP) durante un número total de 10 días después del inicio de la dosificación del compuesto. Los ratones del estudio se infectaron IP con Ébola Zaire o Marburgo Ravn con 1000 pfu/ratón 1 h antes de la primera dosis de UV-5.

Se monitorizaron los animales durante 15 días. Se pesaron los animales una vez por día, y dieron puntuaciones de salud 2X por día. Se sacrificaron los animales que presentaban enfermedad grave (determinada por una pérdida de peso de un 30 %, letargo extremo, pelo erizado o parálisis).

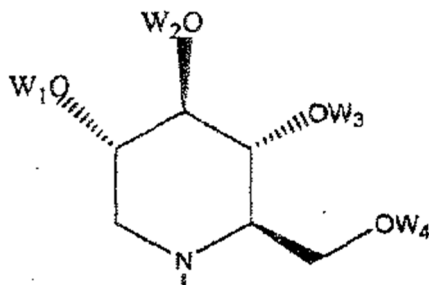
La figura 8 muestra datos de supervivencia (eje Y, porcentaje de ratones en un grupo de estudio que sobrevivieron, eje X, número de días después de la infección) para ratones infectados con los virus de Ébola Zaire o de Marburgo Ravn. Cada uno de los grupos en el estudio, es decir i) un grupo de control (tratado sólo con agua) infectado con el virus de Ébola, ii) un grupo de control (tratado sólo con agua) infectado con el virus de Marburgo; iii) un grupo tratado

(tratado con 100 mg/kg de UV 5, BID) infectado con el virus de Ébola; iv) un grupo tratado (tratado con 10 mg/kg de UV 5, BID) infectado con el virus de Marburgo, contenía 10 ratones al comienzo del estudio.

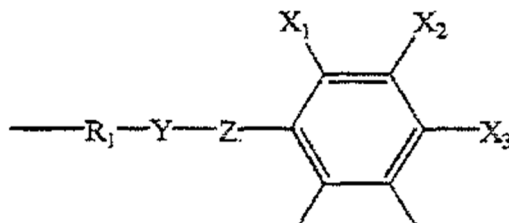
- 5 Una supervivencia de >60 % es estadísticamente significativa. UV-5 proporcionó una protección significativa frente al virus de Ébola a la dosificación de 100 mg/kg IP, BID. UV-5 proporcionó protección frente al virus de Marburgo a la dosificación de 10 mg/kg IP, BID.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula,



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un procedimiento de tratamiento o prevención en un sujeto de una enfermedad o afección provocada por un virus que pertenece a la familia Filoviridae,



en la que R es (a) , en la que

R₁ es un grupo alquilo sustituido o no sustituido;

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

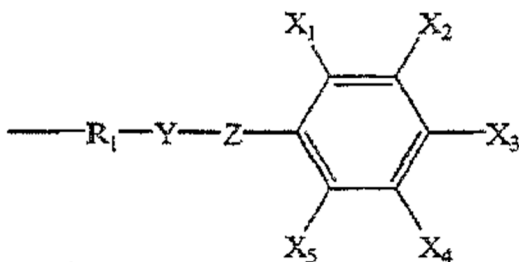
Y está ausente o es un grupo alquilo C₁ sustituido o no sustituido, distinto de carbonilo; y

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

(b) se selecciona de grupos alquilo sustituidos o no sustituidos, grupos cicloalquilo sustituidos o no sustituidos, grupos aroilo sustituidos o no sustituidos, o grupos oxaalquilo sustituidos o no sustituidos; y

en la que W₁₋₄ se seleccionan independientemente de 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.

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



4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que X_1 es NO_2 y X_3 es N_3 .
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que cada uno de X_2 , X_4 y X_5 es hidrógeno.
6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, que es N-N-{4'-azido-2'-nitrofenil}-6-aminohexil)desoxinojirimicina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R está seleccionado de 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.
8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que R es grupo alquilo C2-C12.
9. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-2, para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que dicho compuesto es (i) B-butil-desoxinojirimicina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o (ii) B-nonil-desoxinojirimicina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que R es un grupo oxaalquilo, preferentemente un grupo oxaalquilo C2-C16 que contiene de 1 a 3 átomos de oxígeno, más preferentemente un grupo oxaalquilo C6-C12 que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno.
11. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-2, para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que dicho compuesto es (iii) N-(7-oxadecil)desoxinojirimicina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o (iv) N-(9-metoxinonil)desoxinojirimicina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
12. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-11, para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que el virus es un virus de Marburgo.
13. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-11, para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que el virus pertenece a la familia del virus de Ébola, preferentemente el virus es un virus Zaire.
14. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-13, para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en el que el sujeto es un mamífero, preferentemente un ser humano.

FIGURAS 1(A)-(E)

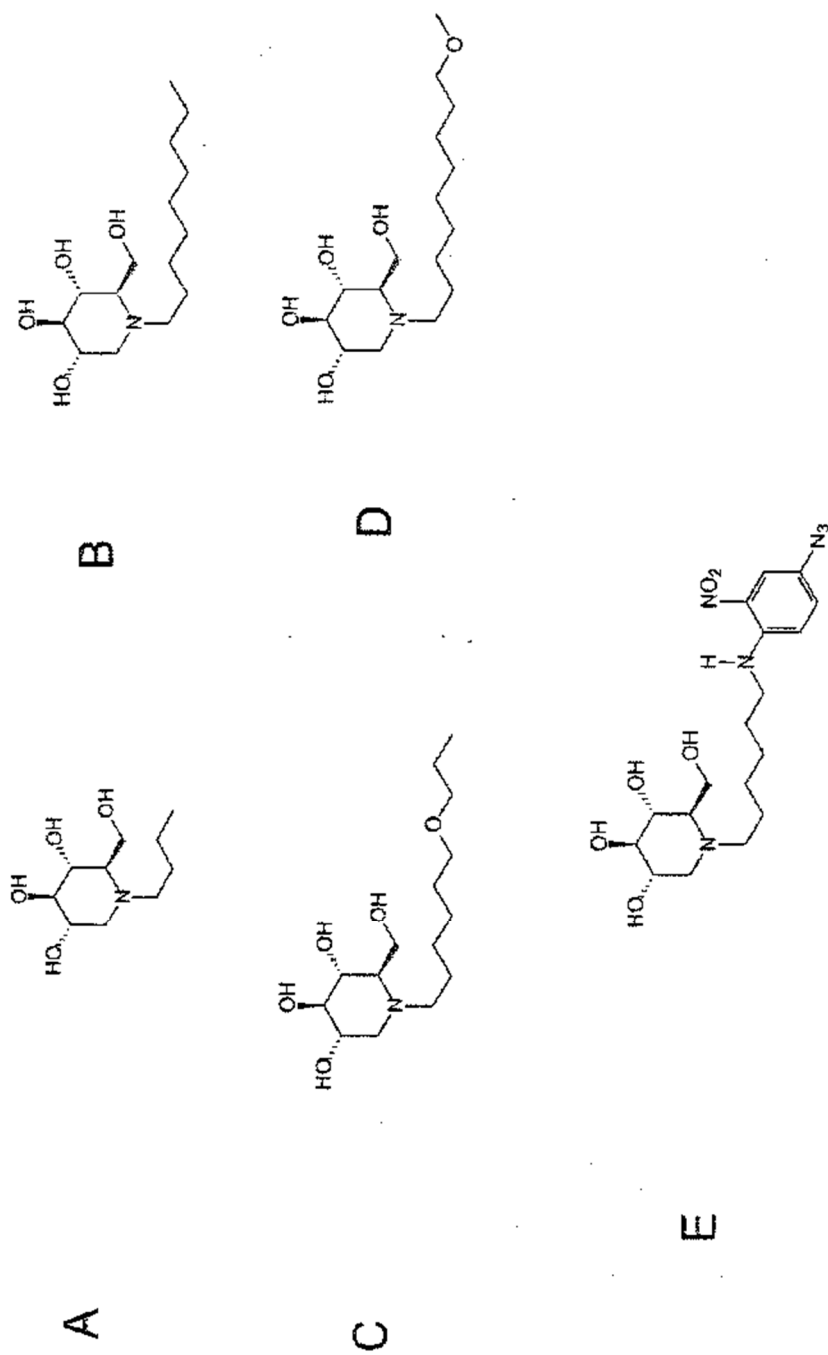


FIGURA 2

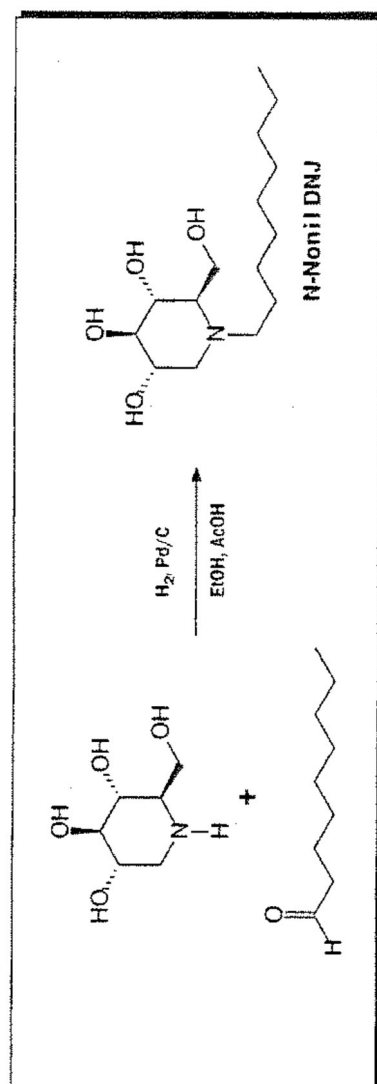
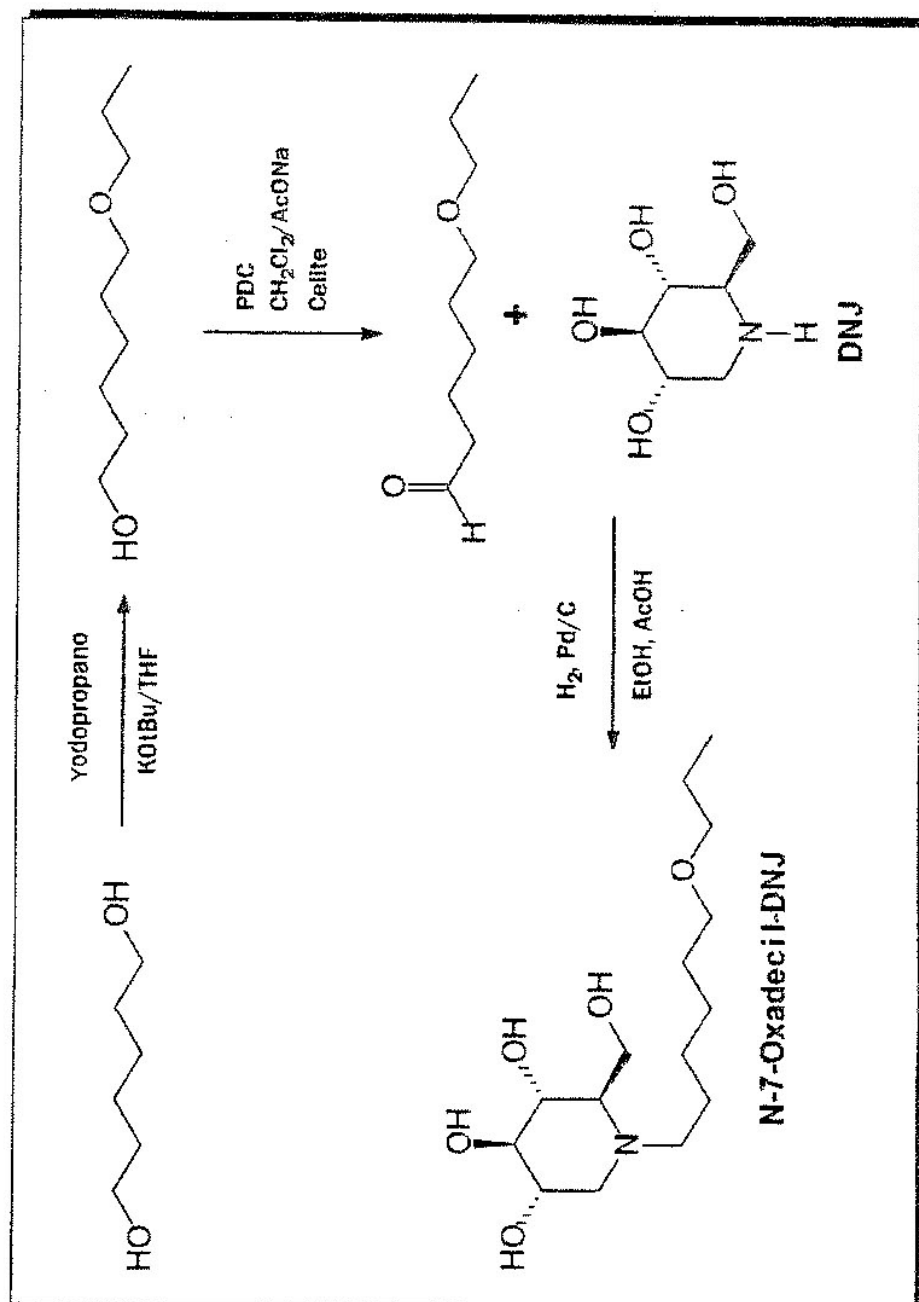


Figura 3A



A

FIGURA 3B-D

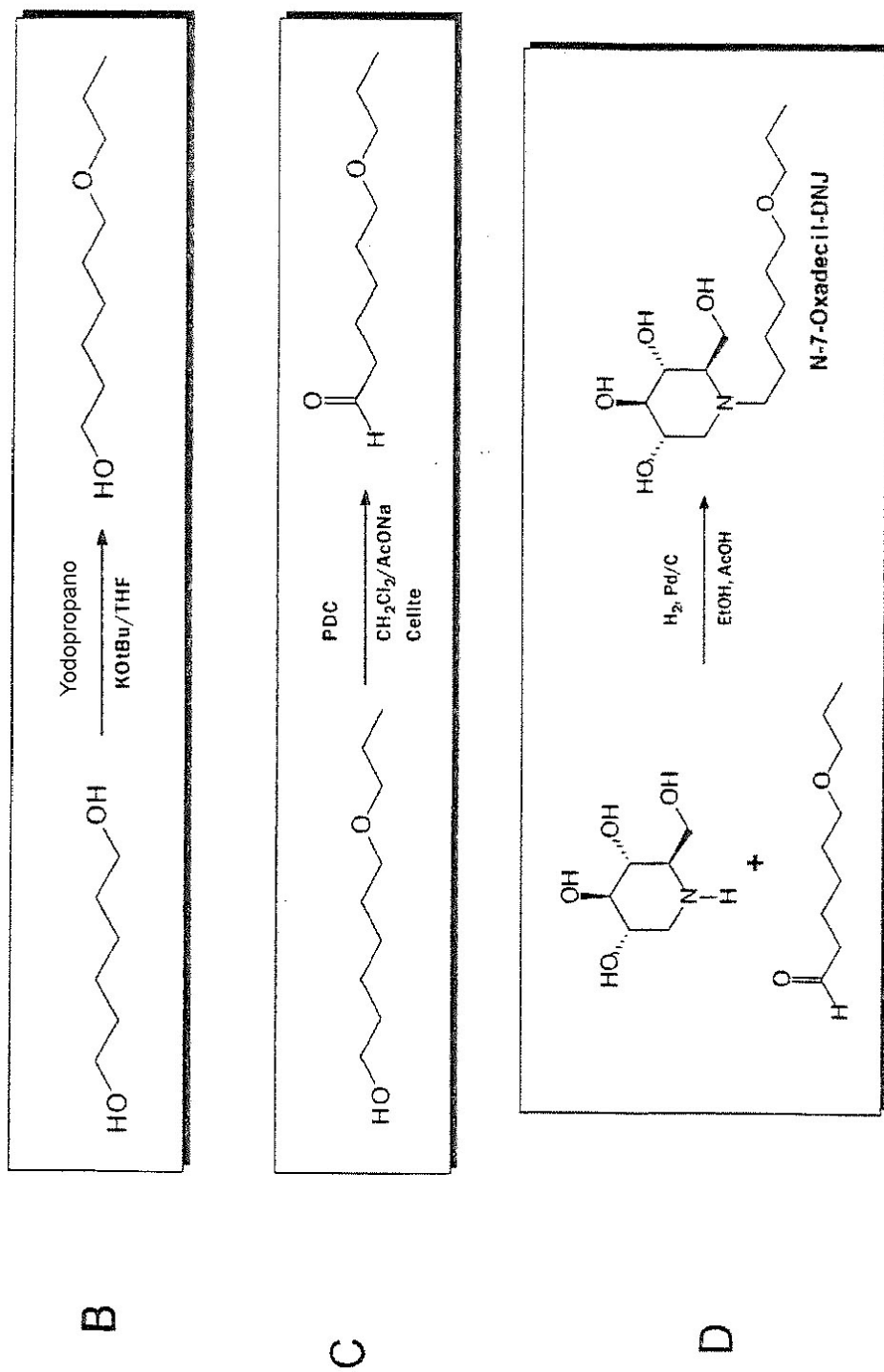


FIGURA 4A-C

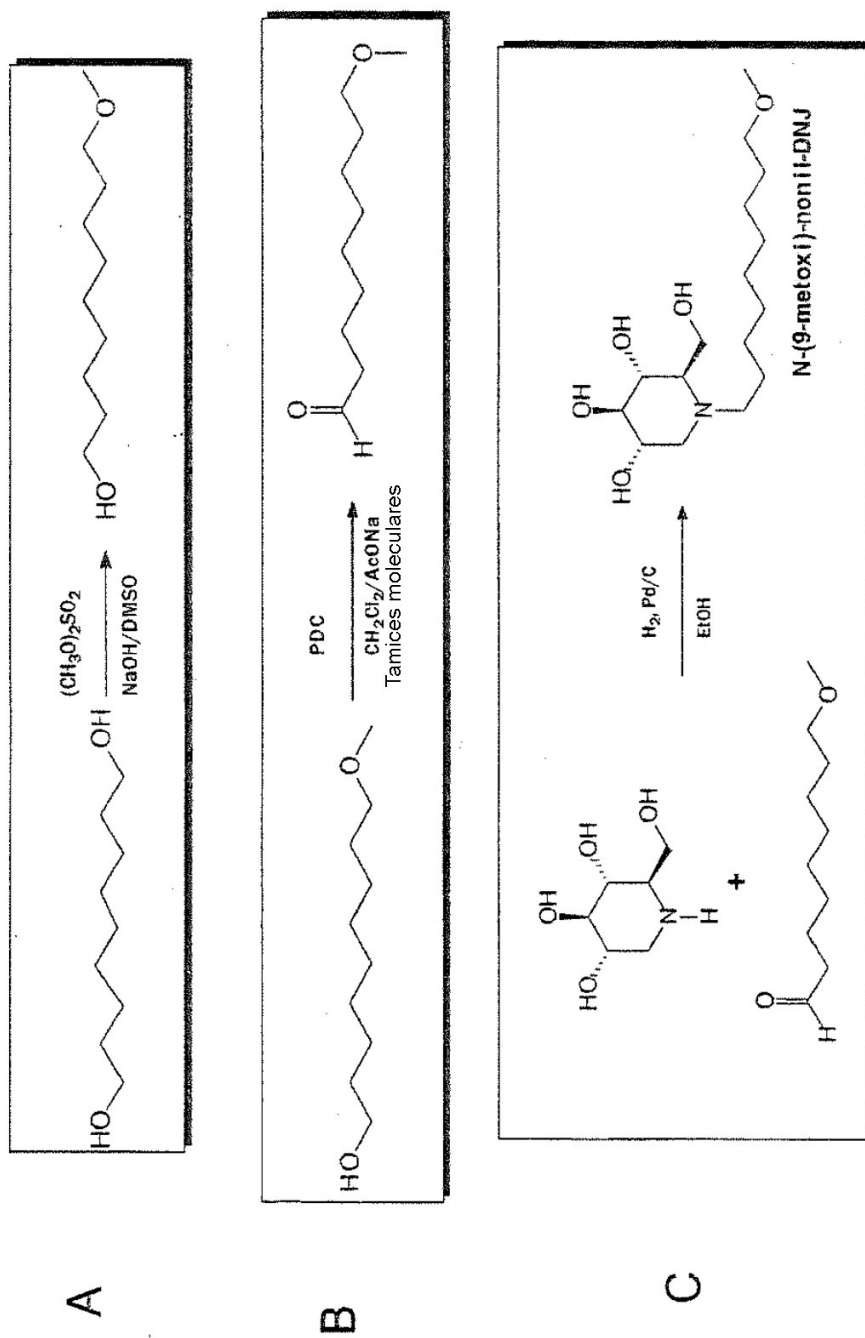
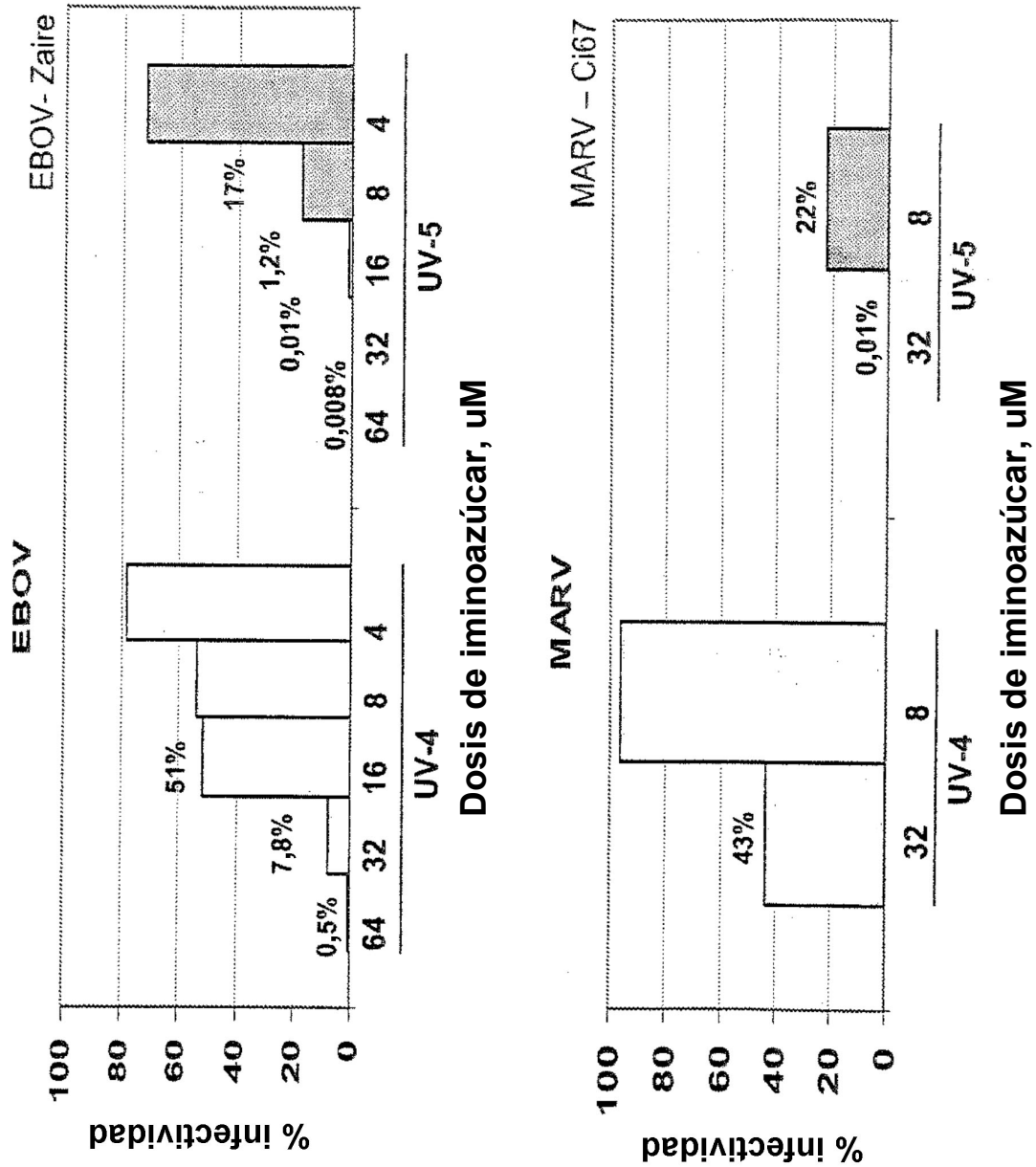


FIGURA 5



* Abreviaturas: EBOV – virus de Ébola; MARV – virus de Marburgo

FIGURA 6

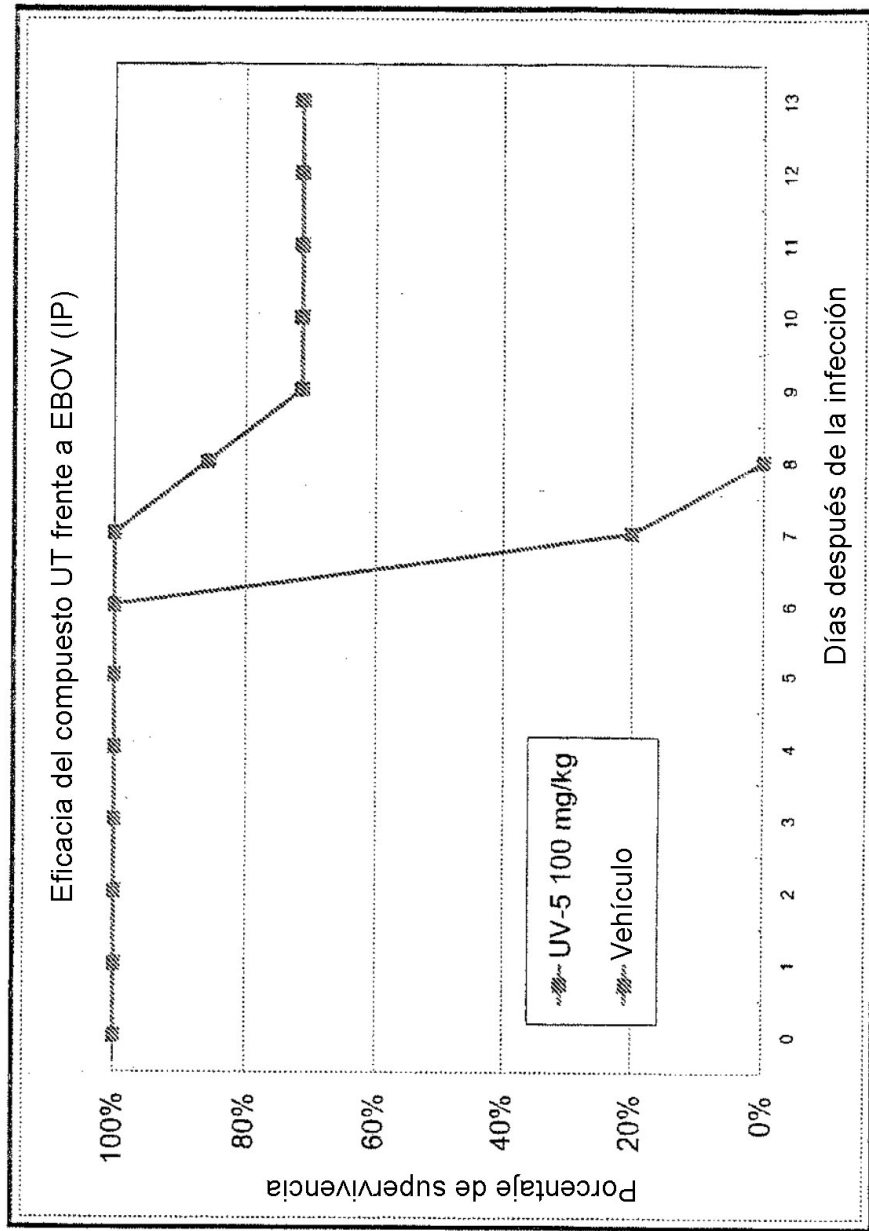
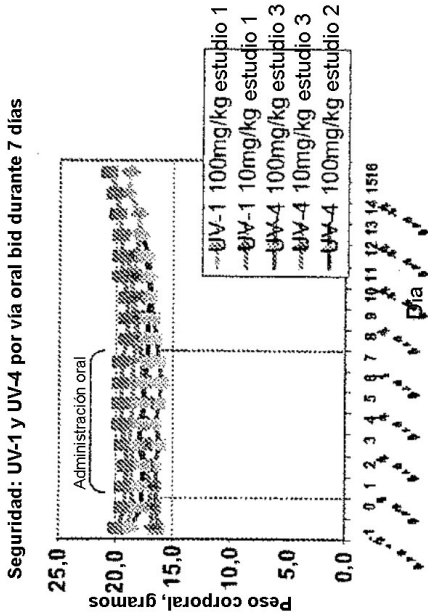
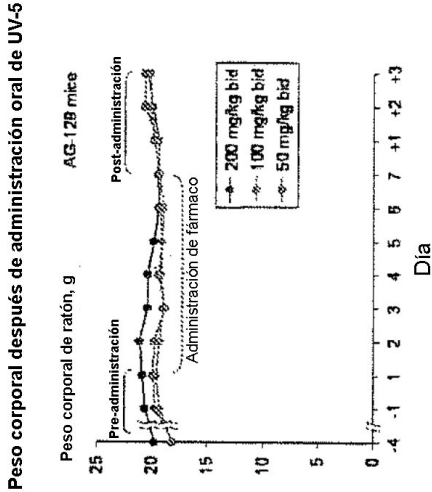


FIGURA 7

UV-4



UV-5



Procedimientos

Compuesto administrado por vía oral durante 7 días

Resultados

Sin pérdida significativa de peso
Sin efectos adversos

Procedimientos

Compuesto administrado por vía oral durante 7 días

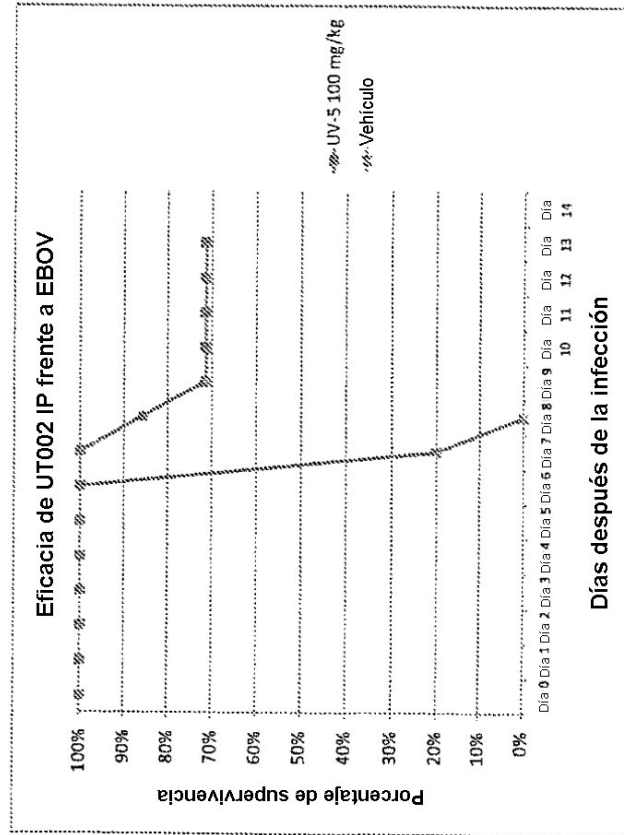
Resultados

Sin pérdida significativa de peso
Sin efectos adversos

Los compuestos UV son seguros in vivo

FIGURA 8

Ebola



Marburgo

