

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 537 572**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/445** (2006.01)

**C07D 211/48** (2006.01)

**C07D 211/46** (2006.01)

**A61P 31/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.05.2007 E 07797651 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.02.2015 EP 2023927**

54 Título: **Análogos de desoxinojirimicina y D-arabinitol y métodos de uso**

30 Prioridad:

**24.05.2006 US 802776 P**

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

**09.06.2015**

73 Titular/es:

**UNITED THERAPEUTICS CORPORATION  
(100.0%)  
1110 SPRING STREET  
SILVER SPRING, MD 20910, US**

72 Inventor/es:

**BUTTERS, TERRY D.;  
DWEK, RAYMOND A. y  
FLEET, GEORGE W.J.**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

**ES 2 537 572 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).

**Análogos de desoxinójirimicina y D-arabinitol y métodos de uso****Descripción****5 CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere generalmente a análogos de iminoazúcar N-alquilados, su preparación y su uso. Más específicamente, se incluyen análogos de desoxinójirimicina y D-arabinitol, novedosos métodos de preparación, composiciones que los contienen y el uso de tales análogos.

10

**ANTECEDENTES**

La desoxinójirimicina (DNJ) y ciertas modificaciones N-alquiladas de este compuesto son potentes inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa I y II del retículo endoplásmico (RE) (T.D. Butters, et al. Molecular Requirements of Imino Sugars for the Selective Control of N-Linked Glycosylation and Glycosphingolipid Biosynthesis, 11 Tetrahedron: Asymmetry 113-124 (2000)). Los iminoazúcares cruzan rápida y eficazmente la membrana plasmática de forma que la concentración de iminoazúcares en el citosol está en equilibrio con la concentración extracelular (H.R. Mellor, et al., Cellular Effects of Deoxynojirimycin Analogues: Uptake, Retention and Inhibition of Glycosphingolipid Biosynthesis, 381 Biochem. J. 861-866 (2004)).

20

En el citosol, los iminoazúcares interactúan directamente con la glucosiltransferasa específica de ceramida sobre el lado citosólico de la biosíntesis de glucolípidos inhibidores de cis-Golgi. Sin embargo, para modular el procesamiento ligado a N por inhibición de glucosidasa, los iminoazúcares tienen que conseguir entrar en la luz del RE. La tasa de entrada en el RE es desconocida, pero se supone que la concentración de iminoazúcar es mucho menor en la luz del RE que la que se suministra exógenamente a la célula. Pruebas de esto proceden de los experimentos en los que se ha medido la concentración requerida para inhibir la glucosidasa I del RE, requiriendo frecuentemente 1.000-10.000 veces aquella que inhibe la enzima purificada *in vitro* (L.A. van den Broek, et al., Synthesis of Oxygen-Substituted N-alkyl 1-Deoxynojirimycin Derivatives: Aza Sugar  $\alpha$ -Glucosidase Inhibitors Showing Antiviral (HIV-1) and Immunosuppressive Activity, 113 Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas 507-516. (1994)).

30

Tras el acceso a la luz del RE, los análogos de DNJ inhiben la eliminación de residuos de glucosa, mediada por  $\alpha$ -glucosidasas I y II, que forman las proteínas que contienen oligosacáridos ligados en N hiperglucosilados que pueden dejar de interactuar con las chaperonas calnexina y calreticulina, ambas de las cuales participan en el control de calidad del plegamiento de proteínas (R.G. Spiro, et al., Definition of the Lectin-like Properties of the Molecular Chaperone, Calreticulin, and Demonstration of Its Copurification with Endomannosidase from Rat Liver Golgi, 271 J. Biol. Chem. 11588-11594 (1996)). Algunas proteínas con glicanos hiperglucosilados pueden todavía procesarse en el Golgi por una endo- $\alpha$ (1,2)manosidasa, evitándose así el bloqueo en el procesamiento de oligosacáridos producido por la inhibición de glucosidasa (K. Fujimoto, K., et al.,  $\alpha$ -Glucosidase II-deficient Cells Use Endo  $\alpha$ -Mannosidase as a Bypass Route for N-Linked Oligosaccharide Processing, 266 J. Biol. Chem. 3571-3578 (1991); S.E. Moore, et al., Demonstration That Golgi Endo- $\alpha$ -D-mannosidase Provides a Glucosidase-independent Pathway for the Formation of Complex N-Linked Oligosaccharides of Glycoproteins, 265 J. Biol. Chem. 13104-13112 (1990)).

35

La eliminación de proteína erróneamente plegada del RE y la producción de oligosacáridos libres (FOS) es un proceso celular normal. La proteína anormalmente plegada dependiente de calnexina o calreticulina y las proteínas anormalmente plegadas hiperglucosiladas se translocan por último lugar fuera del RE al citosol mediante el canal de Sec61p (E.J. Wiertz, et al., Sec61-mediated Transfer of a Membrane Protein from the Endoplasmic Reticulum to the Proteasome for Destruction, 384 Nature 432-438 (1996)), en el que el oligosacárido ligado en N se libera por un péptido citosólico: N-glucanasa (PNGasa) (que puede o puede no estar en interacción directa con el canal de Sec61p) que produce FOS (G. Li, et al., Multiple Modes of Interaction of the Deglycosylation Enzyme, Mouse Peptide N-glycanase, with the Proteasome, 102 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 15809-15814 (2005); Spiro, R. G., Role of N-linked Polymannose Oligosaccharides in Targeting Glycoproteins for Endoplasmic Reticulum-associated Degradation, 61 Cell Mol. Life Sci. 1025-1041 (2004)). Este proceso de exportación selectiva de proteínas del RE al citosol, seguido de degradación proteasómica, se conoce como degradación asociada al RE (ERAD). Los FOS producidos en el citoplasma actúan por enzimas citosólicas tales como endo-R-N-acetilglucosaminidasa (EnGNasa) (T. Suzuki, et al., Endo- $\beta$ -N-acetylglucosaminidase, an Enzyme Involved in Processing of Free Oligosaccharides in the Cytosol, 99 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 9691-9696 (2002)) y  $\alpha$ -manosidasa citosólica (V.A. Shoup, et al., Purification and Characterization of the  $\alpha$ -D-Mannosidase of Rat Liver Cytosol, 251 J. Biol. Chem. 3845-3852 (1976)), formando por último lugar una especie de  $\text{Man}_5\text{GlcNAc}_1$  (M5N) que es transportada al lisosoma. Sin embargo, los FOS glucosilados son supuestamente incapaces de entrar en el lisosoma para la degradación (A. Saint-Pol, et al., Cytosol-to-lysosome Transport of Free Polymannose-type Oligosaccharides, 274 J. Biol. Chem. 13547-13555 (1999)), y queda por determinar su destino. Otras cantidades pequeñas, pero detectables, de FOS que incluyen  $\text{Glc}_1\text{Man}_5\text{GlcNAc}_1$  están presentes en células, además de M5N, que representan la ruta por defecto normal para ERAD (H.R. Mellor et al., Cellular Effects of deoxynojirimycin Analogues: Inhibition of N-Linked Oligosaccharide Processing and Generation of Free Glucosylated Oligosaccharides, 381 Biochem. J. 867-875 (2004)).

65

El desarrollo de un ensayo de  $\alpha$ -glucosidasa del RE basado en células que determina la tasa de hidrólisis mediada por  $\alpha$ -glucosidasa de oligosacáridos ligados en N, ya que las proteínas están plegadas en el RE en presencia de inhibidor, revela importantes principios de productos intermedios de oligosacáridos en la ruta biosintética y puede usarse para predecir la eficacia del plegamiento erróneo de proteínas; una estrategia que se ha propuesto como posible terapia para la inhibición de infectividad viral (R.A. Dwek, et al., Targeting Glycosylation as a Therapeutic Approach, 1 Nat. Rev. Drug Discov. 65-75 (2002)).

El documento US5051407 desvela un método para tratar una infección viral en un paciente humano o animal que comprende administrar a tal paciente una cantidad antiviralmente eficaz de una hidroxipiperidina sustituida, concretamente una 2-hidroximetilen-3,4,5-trihidroxipiperidina.

En el artículo de Y. Le Merrer, et al. (Bioorganic & medicinal chemistry, pergamon, GB, vol. 5, nº 3, 1 de marzo de 1997, páginas 519-533) se desvela que se sintetizó una serie de aza-azúcares enantioméricamente puros a partir de D-manitol por amino-heterociclación de bis-epóxidos simétricos en C<sub>2</sub> y posteriormente seguido de isomerización del anillo en algunos casos. Estos compuestos se evaluaron como inhibidores de varias glucosidasas.

El artículo de Broek Van Den L a G M et al. («recueil des travaux chimiques des pays-bas», elsevier Science Publishers, Amsterdam, NL, vol. 112, nº 2, 1 de enero de 1993, páginas 82-94) informa de la síntesis y prueba de una serie de análogos del inhibidor de  $\alpha$ -glucosidasa 1-desoxinojirimicina (dNM) y del inhibidor de  $\alpha$ -manosidasa 1-desoximanojirimicina (dMM) en la glucoproteína  $\alpha$ 1-antitripsina en células HepG2 de hepatoma humano y con la capacidad inductora de sincitio de células infectadas por el VIH.

En su artículo, Anand Mehta et al. (Antiviral chemistry & chemotherapy, Blackwell scientific publ., London, GB, vol. 13, nº 5, 1 de septiembre de 2002, páginas 299-304) desvela desoxinojirimicinas (DNJ) modificadas por N-alkilación que contienen una cadena lateral de nueve átomos de carbono que se muestra que es al menos 20 veces más potente en la inhibición del virus de la hepatitis B y el virus de la diarrea viral bovina en ensayos basados en células que la DNJ no alquilada.

El documento WO 02/055498 A1 desvela varios compuestos de análogos de piperidina útiles como inhibidores de glucosilceramida sintasa.

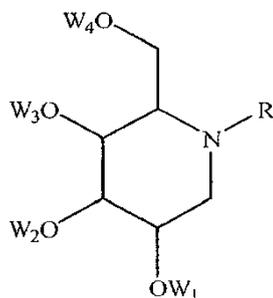
El documento WO 01/60366 A1 desvela un método y composiciones para tratar infecciones por el virus de la hepatitis en mamíferos, especialmente seres humanos, comprendiendo dicho método la administración de compuesto de N-sustituido-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol solo o en combinación con otros agentes.

El documento WO 99/24401 desvela la administración a pacientes de N-alkil-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol o compuestos de galactitol ("iminoazúcares") conjuntamente con fármacos quimioterapéuticos en el campo de la quimioterapia para el cáncer.

El documento WO95/22975 desvela un método para tratar un mamífero infectado por el virus respiratorio sincitial que comprende administrar al mamífero una cantidad eficaz inhibidora de RSV de un compuesto análogo de piperidina o su sal farmacéutica aceptable.

## RESUMEN

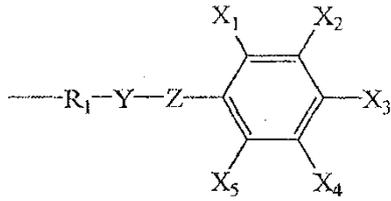
En un aspecto, se proporcionan novedosos compuestos de iminoazúcar de fórmula I:



en la que R es:

I

5



10

R<sub>1</sub> es un grupo alquilo sustituido o sin sustituir;

W<sub>1-4</sub> están seleccionados independientemente de hidrógeno, grupos alquilo sustituidos o sin sustituir, grupos haloalquilo sustituidos o sin sustituir, grupos alcanolo sustituidos o sin sustituir, grupos aroilo sustituidos o sin sustituir o grupos haloalcanoilo sustituidos o sin sustituir;

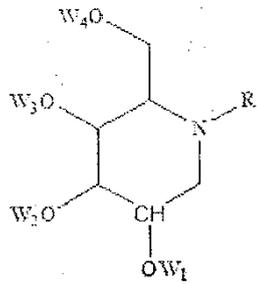
X<sub>1-5</sub> están seleccionados independientemente de H, NO<sub>2</sub>, N<sub>3</sub> o NH<sub>2</sub>;

15

Y está ausente o es un grupo alquilo C<sub>1</sub> sustituido o sin sustituir, distinto de carbonilo;  
Z es NH.

Se describen métodos para preparar los compuestos de fórmula III que comprenden:

20



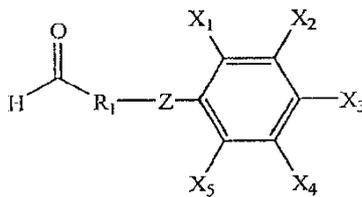
25

30

III

condensar un compuesto de fórmula IV:

35

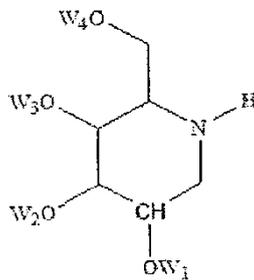


40

IV

con un compuesto de fórmula V

45



50

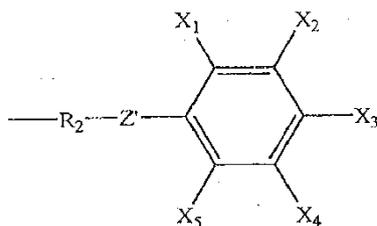
55

V

en la que  
R' es:

60

65



R<sub>1</sub> es un grupo butilo, pentilo, hexilo u octilo sustituido o sin sustituir;

R<sub>2</sub> es un grupo alquilo sustituido o sin sustituir;

W<sub>1-4</sub> están seleccionados independientemente de hidrógeno, grupos alquilo sustituidos o sin sustituir, grupos haloalquilo sustituidos o sin sustituir, grupos alcanoilo sustituidos o sin sustituir, grupos aroilo sustituidos o sin sustituir o grupos haloalcanoilo sustituidos o sin sustituir;

X<sub>1-5</sub> están seleccionados independientemente de H, NO<sub>2</sub>, N<sub>3</sub> o NH<sub>2</sub>,

Z' es NH.

En otro aspecto se proporciona un compuesto de fórmula I, una sal del mismo, o una mezcla de cualesquiera dos o más de los mismos, para su uso en métodos para inhibir una  $\alpha$ -glucosidasa.

En otro aspecto más se proporciona un compuesto de fórmula I, una sal del mismo, o una mezcla de cualesquiera dos o más de los mismos, para su uso en métodos para inhibir la eliminación de residuos de glucosa de un oligosacárido.

En otro aspecto se proporciona un compuesto de fórmula I, una sal del mismo, o una mezcla de cualesquiera dos o más de los mismos, para su uso en métodos para inhibir un virus que infecta un mamífero.

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La FIG. 1 muestra resultados de NP-HPLC para FOS aislados de células de control (a); células tratadas con NAP-DNJ (50  $\mu$ M) (b); células tratadas con DNP-DNJ (50  $\mu$ M) (c) y células tratadas con NB-DNJ (1 mM) (d).

La FIG. 2 es una gráfica tras el tratamiento de células HL60 durante 24 h con diversas concentraciones de NAP-DNJ, se aislaron oligosacáridos libres y se separaron por NP-HPLC.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA

“AA” es una abreviatura de ácido antranílico.

“DNJ” es una abreviatura de desoxinojirimicina.

“RE” es una abreviatura de retículo endoplásmico.

“ERAD” es una abreviatura de degradación asociada al retículo endoplásmico.

“FOS” es una abreviatura con referencia a oligosacáridos libres.

“NAP-DNJ” es una abreviatura de N-(N'-(4'azido-2'-nitrofenil)-6-aminohexil)-desoxinojirimicina.

“NDP-DNJ” es una abreviatura de N-(N'-(2,4-dinitrofenil)-6-aminohexil)-desoxinojirimicina.

“NP-HPLC” es una abreviatura de cromatografía líquida de alta resolución de fase normal.

“Tris” es una abreviatura de tris(hidroximetil)aminometano.

Como se usa en el presente documento, “marcado por fotoafinidad” se refiere a una técnica en la que una especie fotoquímicamente reactiva, específicamente asociada a una biomolécula, se fotoexcita con el fin de unir covalentemente una marca a la biomolécula, normalmente mediante productos intermedios.

En general, “sustituido” se refiere a un grupo funcional, como se define más adelante, en el que uno o más enlaces a un átomo de hidrógeno contenidos en él están sustituidos con un enlace a átomos de no hidrógeno o no carbono. Grupos sustituidos también incluyen grupos en los que uno o más enlaces a un átomo de carbono o hidrógeno están sustituidos con uno o más enlaces, que incluyen enlaces dobles o triples, a un heteroátomo. En algunas realizaciones, los grupos sustituidos tienen 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 sustituyentes. Ejemplos de grupos sustituyentes incluyen, pero no se limitan a: halógenos (es decir, F, Cl, Br y I); hidroxilos; grupos alcoxi, alquenoxi, alquinox, ariloxi,

aralquiloxi, heterociclioxi y heterociclilalcoxi; carbonilos (oxo); carboxilos; ésteres; éteres; uretanos; oximas; hidroxilaminas; alcoxiaminas; tioles; sulfuros tales como grupos alquilo, alqueno, alquino, arilo, aralquilo, heterocicliolo y heterociclilalquilsulfuro; sulfóxidos; sulfonas; sulfonilos; sulfonamidas; aminas; N-óxidos; hidracinas; hidrazidas; hidrazonas; azidas; amidas; ureas; amidinas; guanidinas; enaminas; imidas; isocianatos; isotiocianatos; cianatos; tiocianatos; iminas; y nitrilos.

Grupos de anillo sustituidos tales como grupos cicloalquilo, arilo, heterocicliolo y heteroarilo sustituidos también incluyen anillos y sistemas de anillos condensados en los que un enlace a un átomo de hidrógeno se sustituye con un enlace a un átomo de carbono. Por tanto, los grupos cicloalquilo, arilo, heterocicliolo y heteroarilo sustituidos también pueden estar sustituidos con grupos alquilo, alqueno y alquino como se define más adelante.

Grupos alquilo incluyen grupos alquilo y grupos cicloalquilo de cadena lineal y ramificados que tiene de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono en algunas realizaciones, de 1 a 12 átomos de carbono en otras realizaciones y de 1 a 8 átomos de carbono en todavía otras realizaciones. Ejemplos de grupos alquilo de cadena lineal incluyen, pero no se limitan a, aquellos con de 1 a 8 átomos de carbono tales como grupos metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo y n-octilo. Ejemplos de grupos alquilo ramificados incluyen, pero no se limitan a, grupos isopropilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, isopentilo y 2,2-dimetilpropilo. Los grupos alquilo pueden estar sustituidos o sin sustituir. Los grupos alquilo sustituidos representativos pueden estar sustituidos una o más veces con cualquiera de los grupos enumerados anteriormente, por ejemplo, grupos amino, oxo, hidroxilo, ciano, carboxilo, nitro, tio, alcoxi, y F, Cl, Br, I.

Los grupos cicloalquilo son grupos alquilo cíclicos tales como, pero no se limitan a, grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo tiene 3 a 8 miembros de anillo, mientras que en otras realizaciones el número de átomos de carbono del anillo oscila de 3 a 5, 6 ó 7. Los grupos cicloalquilo incluyen adicionalmente sistemas de anillos mono-, bicíclicos y policíclicos, tales como, por ejemplo, grupos cicloalquilo unidos por puentes como se describe más adelante, y anillos condensados, tales como, pero no se limitan a, decalino y similares. Los grupos cicloalquilo pueden estar sustituidos o sin sustituir. Los grupos cicloalquilo sustituidos pueden estar sustituidos una o más veces con grupos de no hidrógeno y no carbono como se ha definido anteriormente. Sin embargo, los grupos cicloalquilo sustituidos también incluyen anillos que están sustituidos con grupos alquilo de cadena lineal o ramificados como se ha definido anteriormente. Grupos cicloalquilo sustituidos representativos pueden estar mono-sustituidos o sustituidos más de una vez, tal como, pero no se limita a, grupos ciclohexilo 2,2-, 2,3-, 2,4- 2,5- o 2,6-disustituidos, que pueden estar sustituidos con cualquiera de los grupos enumerados anteriormente, por ejemplo, grupos metilo, amino, hidroxilo, ciano, carboxilo, nitro, tio, alcoxi, y F, Cl, Br, I.

Los grupos alqueno incluyen grupos alquilo y cicloalquilo de cadena lineal y ramificada como se ha definido anteriormente, excepto que exista al menos un doble enlace entre dos átomos de carbono. Así, los grupos alqueno tienen de 2 a aproximadamente 20 átomos de carbono, y normalmente de 2 a 12 carbonos o, en algunas realizaciones, de 2 a 8 átomos de carbono. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a vinilo,  $\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)$ ,  $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}(\text{CH}_3)$ ,  $\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ , ciclohexeno, ciclopenteno, ciclohexadieno, butadieno, pentadieno y hexadieno, entre otros. Los grupos alqueno pueden estar sustituidos o sin sustituir.

Los grupos alquino incluyen grupos alquilo de cadena lineal y ramificada, excepto que exista al menos un triple enlace entre dos átomos de carbono. Así, los grupos alquino tienen de 2 a aproximadamente 20 átomos de carbono, y normalmente de 2 a 12 carbonos o, en algunas realizaciones, de 2 a 8 átomos de carbono. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a,  $-\text{C}\equiv\text{CH}$ ,  $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$ ,  $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$  y  $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ , entre otros. Los grupos alquino pueden estar sustituidos o sin sustituir.

Los grupos arilo son hidrocarburos aromáticos cíclicos que no contienen heteroátomos. Los grupos arilo incluyen sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos y policíclicos. Así, los grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, grupos fenilo, azuleno, heptaleno, bifenileno, indaceno, fluoreno, fenantreno, trifenileno, pireno, naftaleno, criseno, bifenilo, antraceno, indeno, indano, pentaleno y naftilo. En algunas realizaciones, los grupos arilo contienen 6-14 carbonos, y en otros de 6 a 12 o incluso 6-10 átomos de carbono en las porciones de anillo de los grupos. Aunque el término "grupos arilo" incluye grupos que contienen anillos condensados, tales como sistemas de anillos aromáticos-alifáticos condensados (por ejemplo, indano, tetrahidronaftilo y similares), no incluye grupos arilo que tengan otros grupos, tales como grupos alquilo o halo, unidos a uno de los miembros de anillo. Más bien, grupos tales como toloilo se denominan grupos arilo sustituidos. Los grupos arilo pueden estar sustituidos o sin sustituir. Los grupos arilo sustituidos representativos pueden estar mono-sustituidos o sustituidos más de una vez. Por ejemplo, grupos arilo monosustituidos incluyen, pero no se limitan a, grupos fenilo o naftilo 2-, 3-, 4-, 5- o 6-sustituidos, que pueden estar sustituidos con grupos tales como aquellos enumerados anteriormente.

Los grupos heterocicliolo incluyen compuestos de anillos aromáticos (también denominados heteroarilo) y no aromáticos que contienen 3 o más miembros de anillo, de los cuales uno o más es un heteroátomo tal como, pero no se limita a, N, O y S. En algunas realizaciones, el grupo heterocicliolo contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos. En algunas realizaciones, grupos heterocicliolo incluyen 3 a 20 miembros de anillo, mientras que otros de tales grupos tienen 3 a 6, 10, 12 ó 15 miembros de anillo. Los grupos heterocicliolo engloban sistemas de anillos insaturados, parcialmente

5 saturados y saturados, tales como, por ejemplo, grupos imidazolilo, imidazolinilo y imidazolidinilo. El término “grupo heterocíclico” incluye especies de anillos condensados que incluyen aquellas que comprenden grupos aromáticos y no aromáticos condensados tales como, por ejemplo, benzotriazolilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]-dioxinilo y benzo[1,3]dioxolilo. El término también incluye sistemas de anillos policíclicos unidos por puentes que contienen un heteroátomo tal como, pero no se limita a, quinuclidilo. Sin embargo, el término no incluye grupos heterocíclicos que tengan otros grupos, tales como grupos alquilo, oxo o halo, unidos a uno de los miembros de anillo. Más bien, éstos se denominan “grupos heterocíclicos sustituidos”. Los grupos heterocíclicos pueden estar sustituidos o sin sustituir. Los grupos heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a, grupos pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazolidinilo, tetrahidropirano, tiomorfolinilo, piranilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, tetrahidrofuranilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, tiofenilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, indolilo, dihidroindolilo, azaindolilo, indazolilo, bencimidazolilo, azabencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, imidazopiridinilo, isoxazopiridinilo, tianaftalenilo, purinilo, xantilo, adeninilo, guaninilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, benzotriazolilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo y benzo[1,3]dioxolilo. Grupos heterocíclicos sustituidos representativos pueden estar mono-sustituidos o sustituidos más de una vez, tal como, pero no se limitan a, grupos piridinilo o morfolinilo, que están 2-, 3-, 4-, 5- o 6-sustituidos, o disustituidos con diversos grupos como se ha definido anteriormente, que incluyen, pero no se limitan a, alquilo, oxo, carbonilo, amino, alcoxi, ciano y/o halo.

20 Los grupos alcoxi son grupos hidroxilo (-OH) en los que el enlace con el átomo de hidrógeno está sustituido con un enlace con un átomo de carbono de un grupo alquilo como se ha definido anteriormente. Ejemplos de grupos alcoxi lineales incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentoxi, hexoxi y similares. Ejemplos de alcoxi ramificado incluyen, pero no se limitan a, isopropoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, isopentoxi, isohexoxi y similares. Ejemplos de alcoxi cíclico incluyen, pero no se limitan a, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi y similares. Grupos alcoxi sustituidos representativos pueden estar sustituidos una o más veces con diversos grupos como se ha definido anteriormente, que incluyen, pero no se limitan a, grupos amino, oxo, alcoxi, alquilo, ciano y/o halógeno.

30 Los términos “ariloxi” y “arilalcoxi” se refieren, respectivamente, a un grupo arilo unido a un átomo de oxígeno y un grupo aralquilo unido al átomo de oxígeno en el alquilo. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, fenoxi, naftiloxi y benciloxi. Los grupos ariloxi y arilalcoxi sustituidos representativos pueden estar sustituidos una o más veces con diversos grupos como se ha definido anteriormente, que incluyen, pero no se limitan a, grupos amino, oxo, alcoxi, alquilo, ciano y/o halógeno.

35 El término “carboxilato”, como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo -COOH.

El término “éster carboxílico”, como se usa en el presente documento, se refiere a grupos -COOR<sup>30</sup>. R<sup>30</sup> es un grupo alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo, aralquilo, heterociclilalquilo o heterocíclico sustituido o sin sustituir como se define en el presente documento.

40 El término “amida” (o “amido”) incluye grupos C- y N-amida, es decir, grupos -C(O)NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup> y -NR<sup>31</sup>C(O)R<sup>32</sup>, respectivamente. R<sup>31</sup> y R<sup>32</sup> son independientemente hidrógeno, o un grupo alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilalquilo o heterocíclico sustituido o sin sustituir como se define en el presente documento. Por tanto, los grupos amido incluyen, pero no se limitan a, grupos carbamoilo (-C(O)NH<sub>2</sub>) y grupos formamida (-NHC(O)H).

45 Los grupos uretano incluyen grupos N- y O-uretano, es decir, grupos -NR<sup>33</sup>C(O)OR<sup>34</sup> y -OC(O)NR<sup>33</sup>R<sup>34</sup>, respectivamente. R<sup>33</sup> y R<sup>34</sup> son independientemente hidrógeno, o un grupo alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilalquilo o heterocíclico sustituido o sin sustituir como se define en el presente documento.

50 El término “amina”, como se usa en el presente documento, se refiere a grupos -NHR<sup>35</sup> y -NR<sup>36</sup>R<sup>37</sup>, en los que R<sup>35</sup>, R<sup>36</sup> y R<sup>37</sup> son independientemente hidrógeno, o un grupo alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilalquilo o heterocíclico sustituido o sin sustituir como se define en el presente documento. Las aminas sin sustituir se denominan grupos amino y tienen la fórmula -NH<sub>2</sub>.

55 El término “sulfonamido” incluye grupos S- y N-sulfonamida, es decir, grupos -SO<sub>2</sub>NR<sup>38</sup>R<sup>39</sup> y -NR<sup>38</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>39</sup>, respectivamente. R<sup>38</sup> y R<sup>39</sup> son independientemente hidrógeno, o un grupo alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilalquilo o heterocíclico sustituido o sin sustituir como se define en el presente documento. Por tanto, los grupos sulfonamido incluyen, pero no se limitan a, grupos sulfamoilo (-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>),

60 El término “tiol” se refiere a grupos -SH, mientras que los sulfuros incluyen grupos -SR<sup>40</sup>, los sulfóxidos incluyen -S(O)R<sup>41</sup>, las sulfonas incluyen grupos -SO<sub>2</sub>R<sup>42</sup> y los sulfonilos incluyen -SO<sub>2</sub>OR<sup>43</sup>. R<sup>40</sup>, R<sup>41</sup>, R<sup>42</sup> y R<sup>43</sup> son cada uno independientemente un grupo alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo, aralquilo, heterocíclico o heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir como se define en el presente documento.

65 El término “urea” se refiere a grupos NR<sup>44</sup>-C(O)-NR<sup>45</sup>R<sup>46</sup>. Los grupos R<sup>44</sup>, R<sup>45</sup> y R<sup>46</sup> son independientemente hidrógeno, o un grupo alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterocíclico o heterociclilalquilo

sustituido o sin sustituir como se define en el presente documento.

El término "amidina" se refiere a grupos  $-C(NR^{47})NR^{48}R^{49}$  y  $-NR^{47}C(NR^{48})R^{49}$ , en los que  $R^{47}$ ,  $R^{48}$  y  $R^{49}$  son cada uno independientemente hidrógeno, o un grupo alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir como se define en el presente documento.

El término "guanidina" se refiere a grupos  $-NR^{50}C(NR^{51})NR^{52}R^{53}$ , en los que  $R^{50}$ ,  $R^{51}$ ,  $R^{52}$  y  $R^{53}$  son cada uno independientemente hidrógeno, o un grupo alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir como se define en el presente documento.

El término "enamina" se refiere a grupos  $-C(R^{54})=C(R^{55})NR^{56}R^{57}$  y  $-NR^{54}C(R^{55})=C(R^{56})R^{57}$ , en los que  $R^{54}$ ,  $R^{55}$ ,  $R^{56}$  y  $R^{57}$  son cada uno independientemente hidrógeno, un grupo alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir como se define en el presente documento.

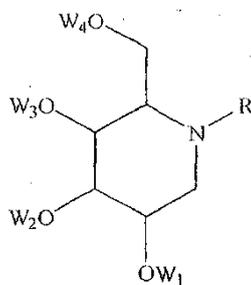
El término "imida" se refiere a grupos  $-C(O)NR^{58}C(O)R^{59}$ , en los que  $R^{58}$  y  $R^{59}$  son cada uno independientemente hidrógeno, o un grupo alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir como se define en el presente documento.

El término "imina" se refiere a grupos  $-CR^{60}(NR^{61})$  y  $-N(CR^{60}R^{61})$ , en los que  $R^{60}$  y  $R^{61}$  son cada uno independientemente hidrógeno, o un grupo alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir como se define en el presente documento, con la condición de que tanto  $R^{60}$  como  $R^{61}$  no sean simultáneamente hidrógeno.

Otros términos pueden referirse a combinaciones de grupos específicos englobadas por las definiciones anteriores. Los siguiente términos, aunque no pretenden ser limitantes, pueden usarse para describir ciertas combinaciones de grupos. Alcanoílo se refiere a grupos alquilcarbonilo de cadena lineal o ramificada. Aroílo se refiere a grupos arilcarbonilo. Haloalquilo se refiere a un alquilo que tiene uno o más sustituyentes de halógeno en los que los halógenos están seleccionados de flúor, cloro, bromo o yodo. Haloalcanoílo se refiere a un grupo alcanoílo sustituido con uno o más halógenos. Hidroxialquilo se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más grupos hidroxilo (OH). Hidroxialquenilo se refiere a un grupo alquenilo sustituido con uno o más grupos hidroxilo. Tioalquilo se refiere a un alquilo sustituido con uno o más grupos tiol. Alcoxialquenilo se refiere a un grupo alquenilo sustituido con uno o más grupos éter alquílico. Alcoxialquilo se refiere a un alquilo que tiene al menos un grupo éter, alcoxialcoxialquilo se refiere a un grupo alcoxialquilo sustituido con un grupo alcoxi, y teniendo así dos o más grupos éter, y oxaalquilo generalmente se refiere a grupos tales como alcoxialquilo, alcoxialcoxialquilo, alcoxialcoxialquilo y similares. Hidroxialquialcoxialquilo se refiere a un grupo alcoxialquilo sustituido con al menos un grupo hidroxialquilo. Heterociclilalquilo se refiere a un grupo alquilo en el que uno o más átomos de hidrógeno están sustituidos con un grupo heterociclilo sustituido o sin sustituir. Cicloalquilalquilo se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo cicloalquilo. Otras combinaciones de grupos individuales serán fácilmente evidentes para un experto en la materia.

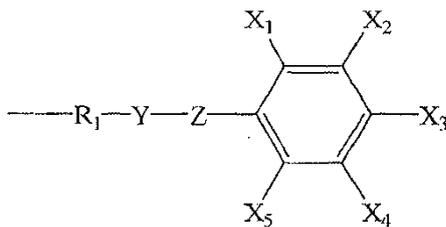
También están incluidos tautómeros. Ejemplos no limitantes de tautómeros ceto/enol, tautómeros imino/amino, tautómeros imino N-sustituido/amino N-sustituido, tautómeros tiol/tiocarbonilo y tautómeros de anillo-cadena tales como el anillo de cinco y seis miembros oxígeno, nitrógeno, azufre, o heterociclos que contienen oxígeno y azufre que también contienen sustituyentes alfa para los heteroátomos. También están incluidos específicamente enantiómeros y diaestereómeros, además de racematos y mezclas isoméricas de los compuestos tratados en el presente documento.

En un aspecto se proporcionan compuestos novedosos de DNJ. En una realización se proporciona un compuesto de fórmula I:



en la que R es:

5



10

R<sub>1</sub> es un grupo alquilo sustituido o sin sustituir;

W<sub>1-4</sub> están seleccionados independientemente de hidrógeno, grupos alquilo sustituidos o sin sustituir, grupos haloalquilo sustituidos o sin sustituir, grupos alcanoilo sustituidos o sin sustituir, grupos aroilo sustituidos o sin sustituir o grupos haloalcanoilo sustituidos o sin sustituir;

15

X<sub>1-5</sub> están seleccionados independientemente de H, NO<sub>2</sub>, N<sub>3</sub> o NH<sub>2</sub>;

Y está ausente o es un grupo alquilo C<sub>1</sub> sustituido o sin sustituir, distinto de carbonilo; y

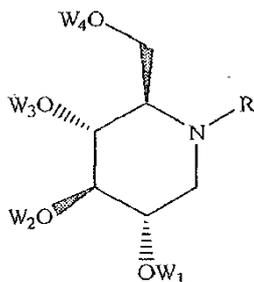
Z es NH.

20

En algunas realizaciones, R<sub>1</sub> es un grupo alquilo sin sustituir o sustituido que tiene de 1 a 8 átomos de carbono. En todavía otras realizaciones, X<sub>1</sub> y X<sub>3</sub> son NO<sub>2</sub>, y X<sub>2</sub>, X<sub>4</sub> y X<sub>5</sub> son H. En todavía otras realizaciones, X<sub>1</sub> es NO<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> es N<sub>3</sub> y X<sub>2</sub>, X<sub>4</sub> y X<sub>5</sub> son H. En todavía otras realizaciones, W<sub>1-4</sub> son todos hidrógeno, y en otras realizaciones, Y es CH<sub>2</sub>.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula I tiene la estructura de un compuesto de fórmula IA:

25



30

35

IA

40

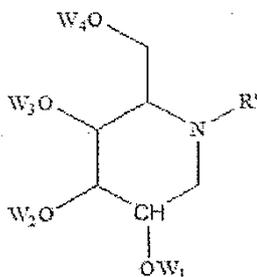
En algunas de tales realizaciones, el compuesto de fórmula IA es N-(N'-(4'azido-2'-nitrofenil)-6-aminohehil)-desoxinojirimicina. En otras de tales realizaciones, el compuesto de fórmula IA es N-(N'-(2',4'-dinitrofenil)-6-aminohehil)-desoxinojirimicina.

En otro aspecto también se proporcionan composiciones del compuesto de fórmula I. Tales composiciones comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable.

45

En otro aspecto se proporcionan métodos para preparar análogos de DNJ y D-arabinitol. Se describe un método que comprende: preparar un compuesto de fórmula III

50



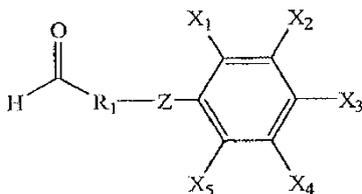
55

III

60 condensando un compuesto de fórmula IV:

65

5

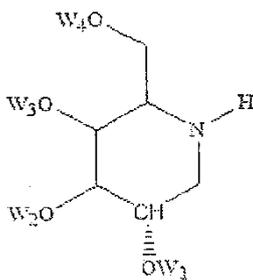


10

con un compuesto de fórmula V

IV

15



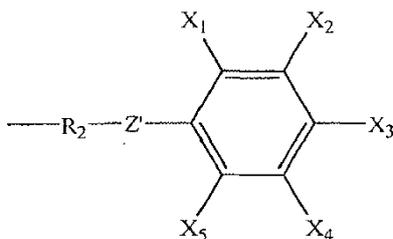
20

25

en la que R' es:

V

30



35

R<sub>1</sub> es un grupo alquilo sustituido o sin sustituir;

R<sub>2</sub> es un grupo alquilo sustituido o sin sustituir;

40 W<sub>1-4</sub> están seleccionados independientemente de hidrógeno, grupos alquilo sustituidos o sin sustituir, grupos haloalquilo sustituidos o sin sustituir, grupos alcoilo sustituidos o sin sustituir, grupos aroilo sustituidos o sin sustituir o grupos haloalcoilo sustituidos o sin sustituir;

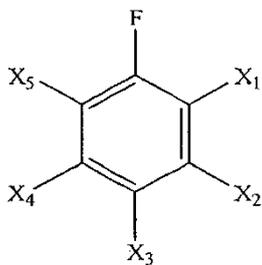
X<sub>1-5</sub> están seleccionados independientemente de H, NO<sub>2</sub>, N<sub>3</sub> o NH<sub>2</sub>;

Z' es NH.

45 La condensación es por aminación reductora del compuesto de fórmula VI con el compuesto de fórmula V.

El compuesto de fórmula IV se prepara por desplazamiento del flúor aromático de un compuesto de fórmula VI con HO-R<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>

50



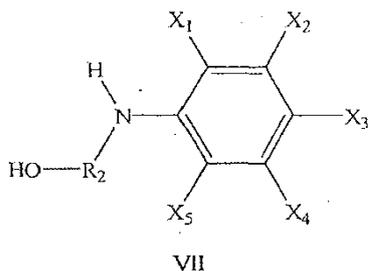
55

60

VI

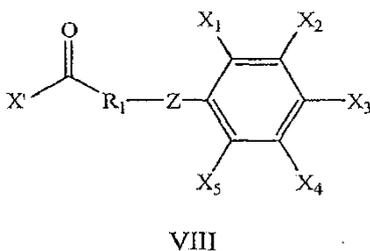
para formar un compuesto de fórmula VII

65



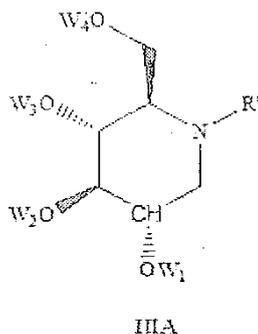
y oxidación del compuesto de fórmula VII proporcionando el compuesto de fórmula IV.

15 El compuesto de fórmula IV se prepara mediante reducción de un compuesto de fórmula VIII

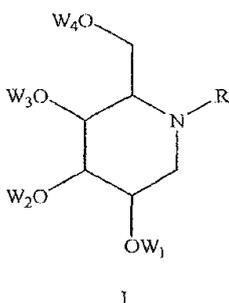


en la que X' está seleccionado de Cl o Br. Los compuestos de fórmula VIII pueden prepararse a partir de compuestos precursores comercialmente disponibles por métodos conocidos para aquellos expertos en la materia. Como ejemplo no limitante, el ácido 4-fenilbutírico puede convertirse en ácido 2,4-dinitrofenilbutírico, seguido de reducción del grupo 4-nitro a una amina, y conversión en ácido 2-nitro-4-azidofenilbutírico. El aldehído correspondiente, es decir, un compuesto de fórmula IV, se prepara entonces por conversión del ácido 2-nitro-4-azidofenilbutírico en el cloruro de ácido correspondiente, seguido de reducción al aldehído según métodos muy conocidos en la técnica.

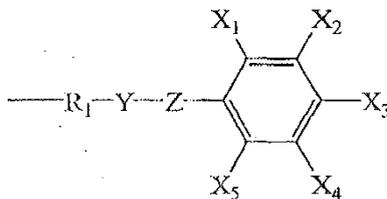
35 El compuesto de fórmula III tiene la estructura de un compuesto de fórmula IIIA.



50 Como se ha descrito anteriormente, DNJ, D-arabinitol y ciertas modificaciones N-alkiladas de los mismos son potentes inhibidores de  $\alpha$ -glucosidasa. Así, en otro aspecto de la invención, se proporcionan métodos para inhibir  $\alpha$ -glucosidasa con los compuestos de fórmula I. En algunas realizaciones, los métodos incluyen inhibir una  $\alpha$ -glucosidasa con un compuesto de fórmula I o una sal del mismo, o una mezcla de cualesquiera dos o más de los mismos:



en la que R es:



R<sub>1</sub> es un grupo alquilo sustituido o sin sustituir;

W<sub>1-4</sub> están seleccionados independientemente de hidrógeno, grupos alquilo sustituidos o sin sustituir, grupos haloalquilo sustituidos o sin sustituir, grupos alcanóilo sustituidos o sin sustituir, grupos aroilo sustituidos o sin sustituir o grupos haloalcanóilo sustituidos o sin sustituir;

X<sub>1-5</sub> están seleccionados independientemente de H, NO<sub>2</sub>, N<sub>3</sub> o NH<sub>2</sub>;

Y es un grupo alquilo C<sub>1</sub> sustituido o sin sustituir, distinto de carbonilo;

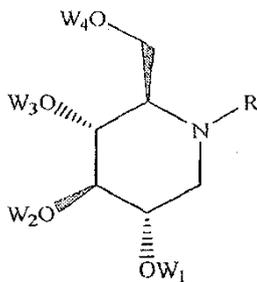
Z es NH.

En algunas realizaciones de los métodos, R<sub>1</sub> o R<sub>2</sub> tienen de 1 a 8 átomos de carbono. En otras realizaciones, X<sub>1</sub> y X<sub>3</sub> son NO<sub>2</sub>, y X<sub>2</sub>, X<sub>4</sub> y X<sub>5</sub> son H. En todavía otras realizaciones, X<sub>1</sub> es NO<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> es N<sub>3</sub>, y X<sub>2</sub>, X<sub>4</sub> y X<sub>5</sub> son H. En todavía otras realizaciones, Y es CH<sub>2</sub>.

En algunas realizaciones de los métodos, la  $\alpha$ -glucosidasa está seleccionada de  $\alpha$ -glucosidasa I o  $\alpha$ -glucosidasa II.

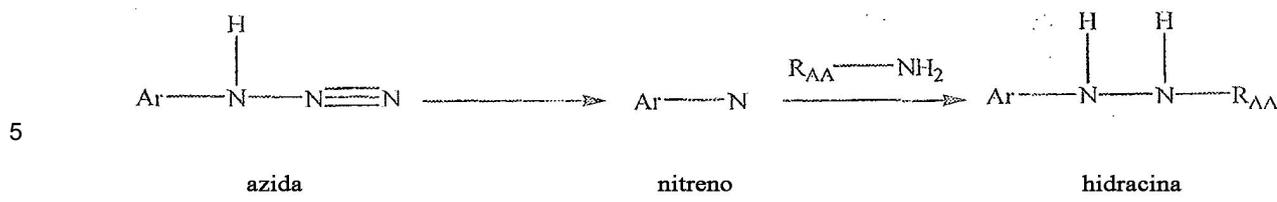
En algunas de tales realizaciones, la sal del compuesto es una sal farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la sal es una sal de metal alcalino, una sal de metal alcalinotérreo, o una mezcla de cualesquiera dos o más de las mismas. En otras realizaciones, la sal está seleccionada de sales de sodio, potasio, calcio, magnesio, base orgánica o sales básicas de amonio cuaternario, y similares o mezclas de cualesquiera dos o más de las mismas.

En otras realizaciones, el compuesto de fórmula I tiene la estructura de un compuesto de fórmula IA:



IA

En algunas realizaciones, los compuestos para su uso en métodos para inhibir  $\alpha$ -glucosidasa comprenden además fotolisar el compuesto en presencia de la  $\alpha$ -glucosidasa. En ciertas realizaciones, la  $\alpha$ -glucosidasa puede inhibirse en presencia de un sustrato marcado. Por ejemplo, los compuestos descritos en el presente documento y aquellos análogos que tienen una radiomarca, tales como una marca de <sup>14</sup>C (H.R. Mellor et al., Preparation, Biochemical Characterisation and Biological Properties of Radiolabelled N-alkylated Deoxynojirimycins, 336 Biochem. J. 225-233 (2002)), pueden unirse selectivamente a  $\alpha$ -glucosidasas en una célula, y pueden entonces activarse por irradiación para formar una especie altamente reactiva que puede insertarse covalentemente en residuos de aminoácidos en el (los) sitio(s) activo(s) de las  $\alpha$ -glucosidasas. Esto puede llevarse a cabo en el ejemplo de un compuesto de azida en el que el compuesto de azida se fotoactiva para producir un nitreno que entonces reacciona con el aminoácido formando un compuesto de hidrazida, como se ilustra en el esquema I. Cuando están presentes grupos aceptores de electrones en el anillo aromático (Ar), el nitreno de arilo es más reactivo hacia nucleófilos que hacia otro nitreno de arilo. Así, cuando se marcan proteínas que contienen aminoácidos (R<sub>AA</sub>) que tienen grupos nucleófilos (por ejemplo, el grupo 6-amino en lisina), se favorecen las reacciones intermoleculares con respecto a las reacciones intramoleculares de competición.



10 **Esquema 1. Formación de nitrenos a partir de azidas y cadenas covalentes de amino grupos en una biomolécula.**

15 Se describe un método que comprende: inhibir la eliminación de residuos de glucosa de un oligosacárido poniendo en contacto una  $\alpha$ -glucosidasa con un compuesto de fórmula I o una sal del mismo, o una mezcla de cualesquiera dos o más de los mismos:



30 en la que R es:



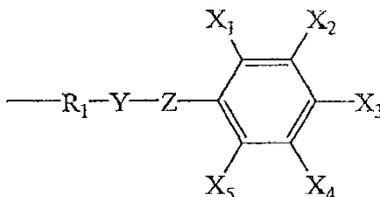
40  $R_1$  es un grupo alquilo sustituido o sin sustituir;  
 $W_{1-4}$  están seleccionados independientemente de hidrógeno, grupos alquilo sustituidos o sin sustituir, grupos haloalquilo sustituidos o sin sustituir, grupos alcanoilo sustituidos o sin sustituir, grupos aroilo sustituidos o sin sustituir o grupos haloalcanoilo sustituidos o sin sustituir;  
 45  $X_{1-5}$  están seleccionados independientemente de H,  $NO_2$ ,  $N_3$  o  $NH_2$ ;  
 Y es un grupo alquilo  $C_1$  sustituido o sin sustituir, distinto de carbonilo;  
 Z es NH.

50 Pueden usarse modificaciones N-alquiladas de DNJ y D-arabinitol, tales como N-butil-DNJ, como agentes antivirales. Así, en otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de cualesquiera dos o más de los mismos, para su uso en métodos para inhibir un virus que infecta un mamífero:



65 en la que R es:

5



- 10 R<sub>1</sub> es un grupo alquilo sustituido o sin sustituir;  
 W<sub>1-4</sub> están seleccionados independientemente de hidrógeno, grupos alquilo sustituidos o sin sustituir, grupos haloalquilo sustituidos o sin sustituir, grupos alcanóilo sustituidos o sin sustituir, grupos aroílo sustituidos o sin sustituir o grupos haloalcanóilo sustituidos o sin sustituir;  
 15 X<sub>1-5</sub> están seleccionados independientemente de H, NO<sub>2</sub>, N<sub>3</sub> o NH<sub>2</sub>;  
 Y es un grupo alquilo C<sub>1</sub> sustituido o sin sustituir, distinto de carbonilo;  
 Z es NH.

En algunas realizaciones, el virus es el virus que pertenece a la familia Flaviviridae de los virus. El virus puede seleccionarse de, pero no se limita a, un virus de la hepatitis tal como virus de la hepatitis B o virus de la hepatitis C, o virus de la diarrea viral bovina. En tales realizaciones, la cantidad eficaz para inhibir el virus es una cantidad eficaz para inhibir un virus de la hepatitis, un virus de la hepatitis B, un virus de la hepatitis C o un virus de la diarrea bovina. En otra realización, los compuestos de fórmula I pueden ponerse en contacto solos o en combinación con compuestos antivirales de nucleótido, compuestos antivirales de nucleósido, compuestos inmunoestimulantes, compuestos inmunomoduladores, o una mezcla de cualesquiera dos o más de los mismos, conocidos para aquellos expertos en la materia. En algunas realizaciones, la puesta en contacto comprende además administrar el compuesto de fórmula I a un mamífero. En algunas realizaciones, la célula de mamífero es una célula humana. En todavía otras realizaciones, la puesta en contacto comprende administrar el compuesto de fórmula I a un ser humano.

30 Para los fines de la presente divulgación y a menos que se especifique de otro modo, “un” o “una” significa “uno o más”.

Un experto en la materia se dará cuenta fácilmente de que todos los intervalos tratados pueden describir y también describen necesariamente todos los subintervalos en su interior para todos los fines y que todos aquellos subintervalos también forman parte de la presente invención. Cualquier intervalo enumerado puede ser fácilmente reconocido como que describe suficientemente y que permite que el mismo intervalo sea dividido en al menos mitades iguales, tercios, cuartos, quintos, décimos, etc. Como ejemplo no limitante, cada intervalo tratado en el presente documento puede dividirse fácilmente en un tercio inferior, tercio central y tercio superior, etc.

40 La presente invención, así generalmente descrita, se entenderá más fácilmente por referencia a los siguientes ejemplos, que se proporcionan a modo de ilustración y no pretenden ser limitantes de la presente invención.

#### EJEMPLO 1

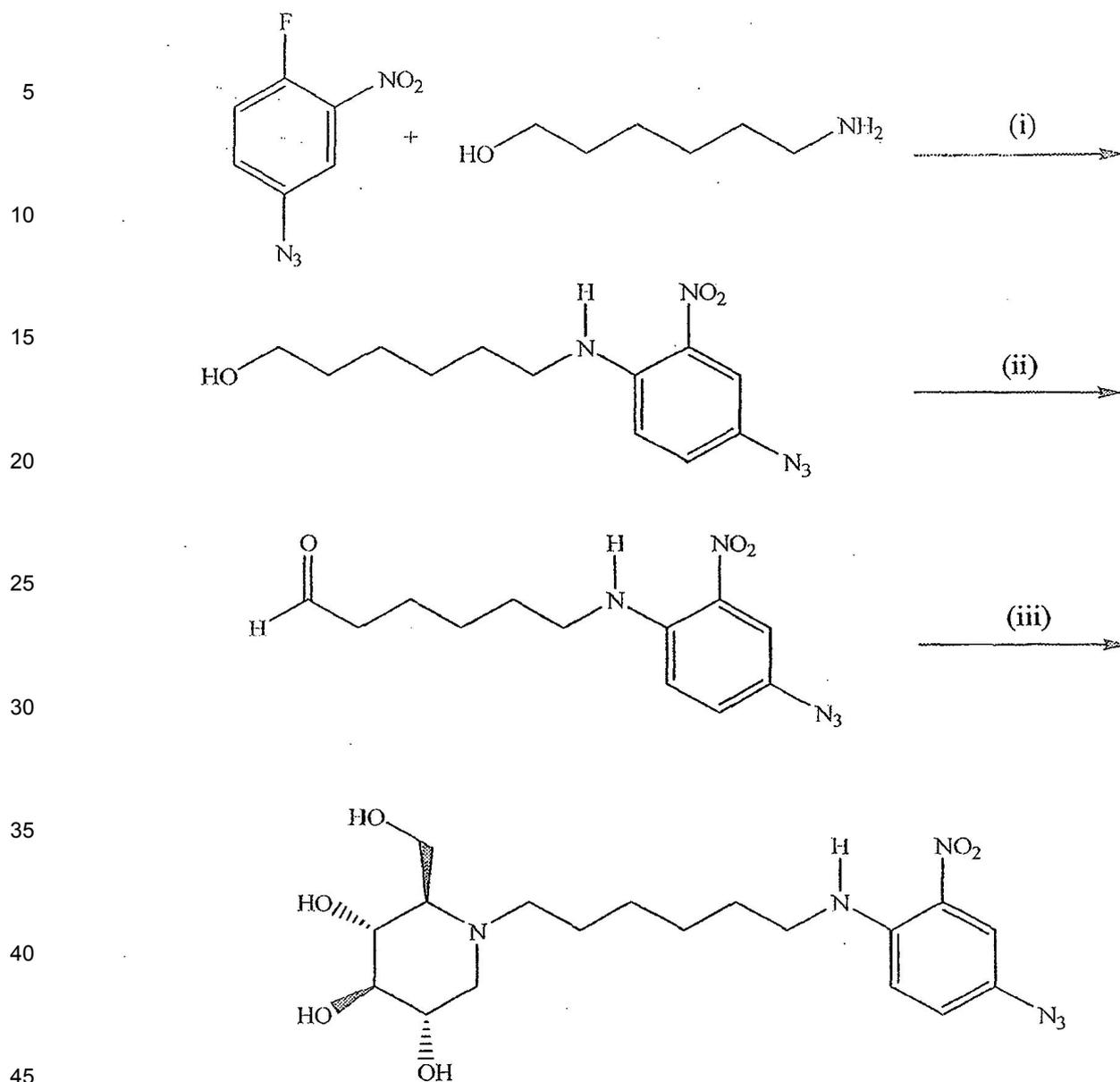
45 **Síntesis de N-(N'-(4'azido-2'-nitrofenil)-6-aminohexil)-DNJ (NAP-DNJ).** El desplazamiento directo del flúor aromático en la 4-fluoro-3-nitrofenilazida (FNAP) por 6-aminohexanol produce el alcohol deseado que se oxida al aldehído. El aldehído resultante se somete a aminación reductora con DNJ para producir el producto final como se muestra en el Esquema II.

50

55

60

65



50 **Esquema II. (i) trietilamina (2.2 equiv.), 1-4-dioxano, rt, 2h, 55%; (ii) Dess-Martin (1.2 equiv.), DCM, rt, 2h, 95%; y (iii) DNJ, NaCNBH3 (1.5 equiv.), AcOH, MeOH, rt, 14h, rendimiento cuantitativo.**

55 La caracterización de NAP-DNJ se realizó usando RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  y espectrometría de masas. Los resultados de RMN ( $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ ) 1D están tabulados en la Tabla 1 y los resultados de COSY y NOESY se muestran a continuación. Los RMN  $^1\text{H}$  son arbitrarios y RMN  $^{13}\text{C}$  son con respecto al metanol (49,0 ppm).

60

65

Tabla 1

Atomo	<sup>1</sup> H NMR (500 mHz)			<sup>13</sup> C NMR		
	δ (ppm)	mult	3J <sub>HH</sub> (Hz)	δ (ppm)	mult	1J <sub>CH</sub> (Hz)
C1	2.878 2.054	dd dd	11.2/4.9 11.2/10.4	57.7		
C2	3.352	ddd	4.9/10.4/9.2	70.8		
C3	3.013	dd	9.2/9.1	80.6		
C4	3.227	dd	9.1/9.6	72.1		
C5	2.004	ddd	9.6/2.7/2.7	67.5		
C6	3.753 3.711	dd dd	11.9/2.7 11.9/2.7	59.6		
C7	2.703 2.461	ddd ddd		53.7		
C8	1.42	o/i		25.3		
C9	1.260	m		28.2		
C10	1.38	o/i		27.9		
C11	1.615	m		30.0		
C12	3.258	t		43.9		
C13	-	-		128.8		
C14	-	-		132.5		
C15	7.668	d	2.7	116.5		
C16	-	-		144.7		
C17	7.137	dd	2.7/9.2	129.3		
C18	6.965	d	9.2	117.3		

Experimento de <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY: C1H/H'-C2H-C3H -C4H-C5H-C6H/H'; C7H/H' -C8H<sub>2</sub>-C9H<sub>2</sub>-C10H<sub>2</sub>-C11H<sub>2</sub>-C12H<sub>2</sub>; C15H-C17H-C18H. El anillo aromático está, por tanto, sustituido en 1,2,4 y el C7 está unido, o es parte de un anillo rígido.

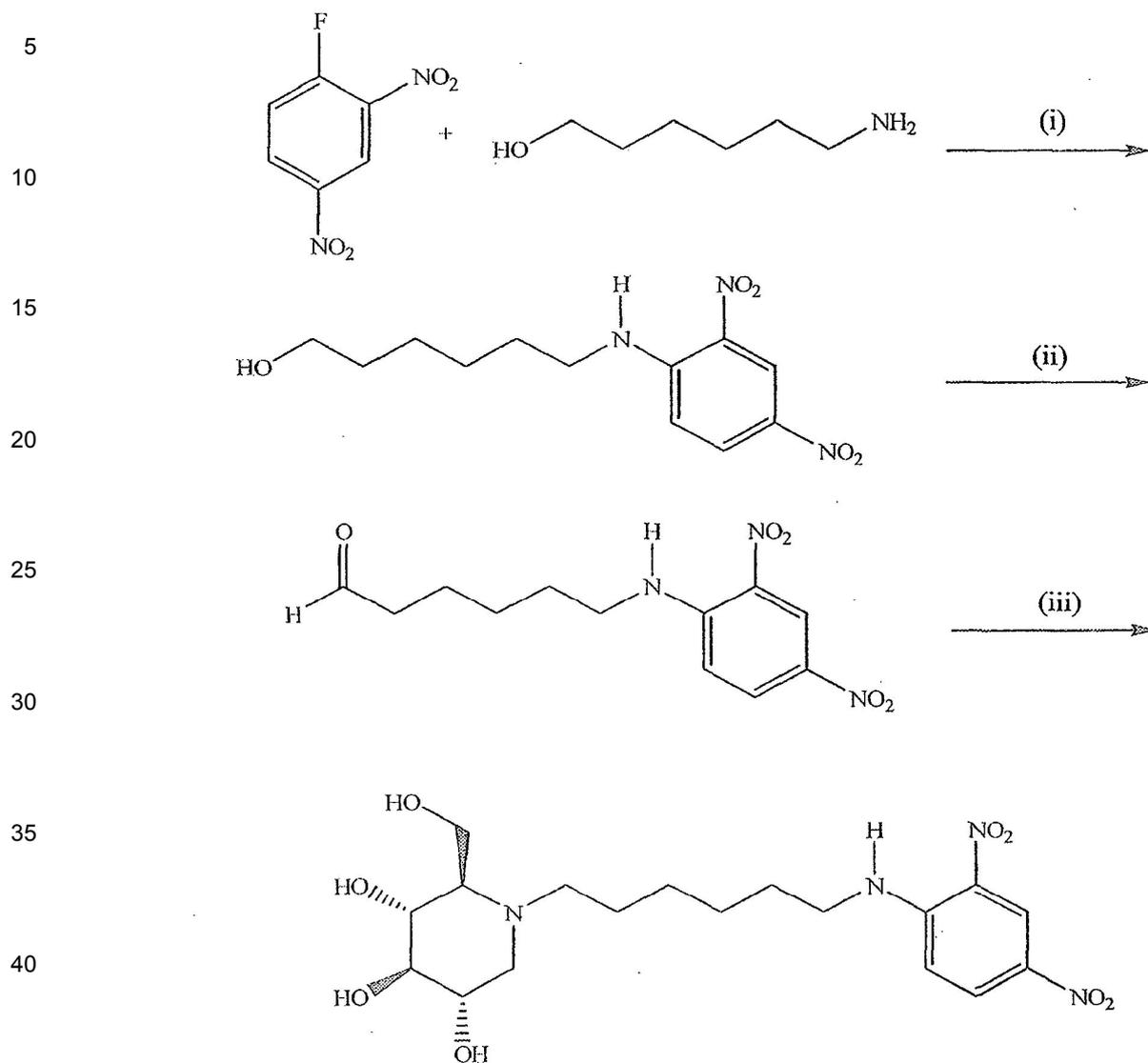
Experimento de NOESY (400 ms): C7H→C1H(138), C6H/H' (343); C7H'→C6H/H' (325); C12H<sub>2</sub>→C18H. Las grandes constantes de acoplamiento alrededor del anillo sugieren que C1H', C2H, C3H, C4H y C5H son todos di-axiales trans. Esto indica que el anillo tiene estereoquímica de glucosa, es decir, es DNJ. NOES de C7H/H' a C1H/H' y C6H/H' indica que C12 está unido al anillo aromático y probablemente en una posición de anillo orto con respecto a C18.

Espectroscopía: [α]<sub>D</sub><sup>22</sup> -7,7 (c 0,026, MeOH); ν<sub>máx</sub> (Ge) 3356 (NH + OH), 2926, 2856 (CH), 2119 (N<sub>3</sub>), 1633, 1556 (C=C), 1521, 1347 (NO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>. Espectrometría de masas: m/z (ES<sup>+</sup>): 425,33 ([M+H]<sup>+</sup>, 100 %); HREM (ES<sup>+</sup>): Hallada 425,2152 ([M+ H]<sup>+</sup>) requerida 426,2149.

## EJEMPLO 2

**Síntesis de N-(N'-(2,4-dinitrofenil)-6-aminohehil)-DNJ (NDP-DNJ).** El desplazamiento directo del flúor aromático en 2,4-dinitrofluorobenceno (reactivo de Sanger) por 6-aminohexanol produce el alcohol deseado que se oxida al

aldehído. El aldehído resultante se somete a aminación reductora con DNJ para producir el producto final (Esquema III).



**Esquema III.** (i) **trietilamina** (1.1 equiv.), **1,4-dioxano**, rt, 1h, 97%; (ii) Dess-Martin (1:2 equiv.), DCM, rt, 2h, 76%; (iii) DNJ, NaCNBH<sub>3</sub> (1.2 equiv.), AcOH, MeOH, rt, 16h, 52%.

Se realizó la caracterización de NDP-DNJ y los resultados se muestran a continuación.

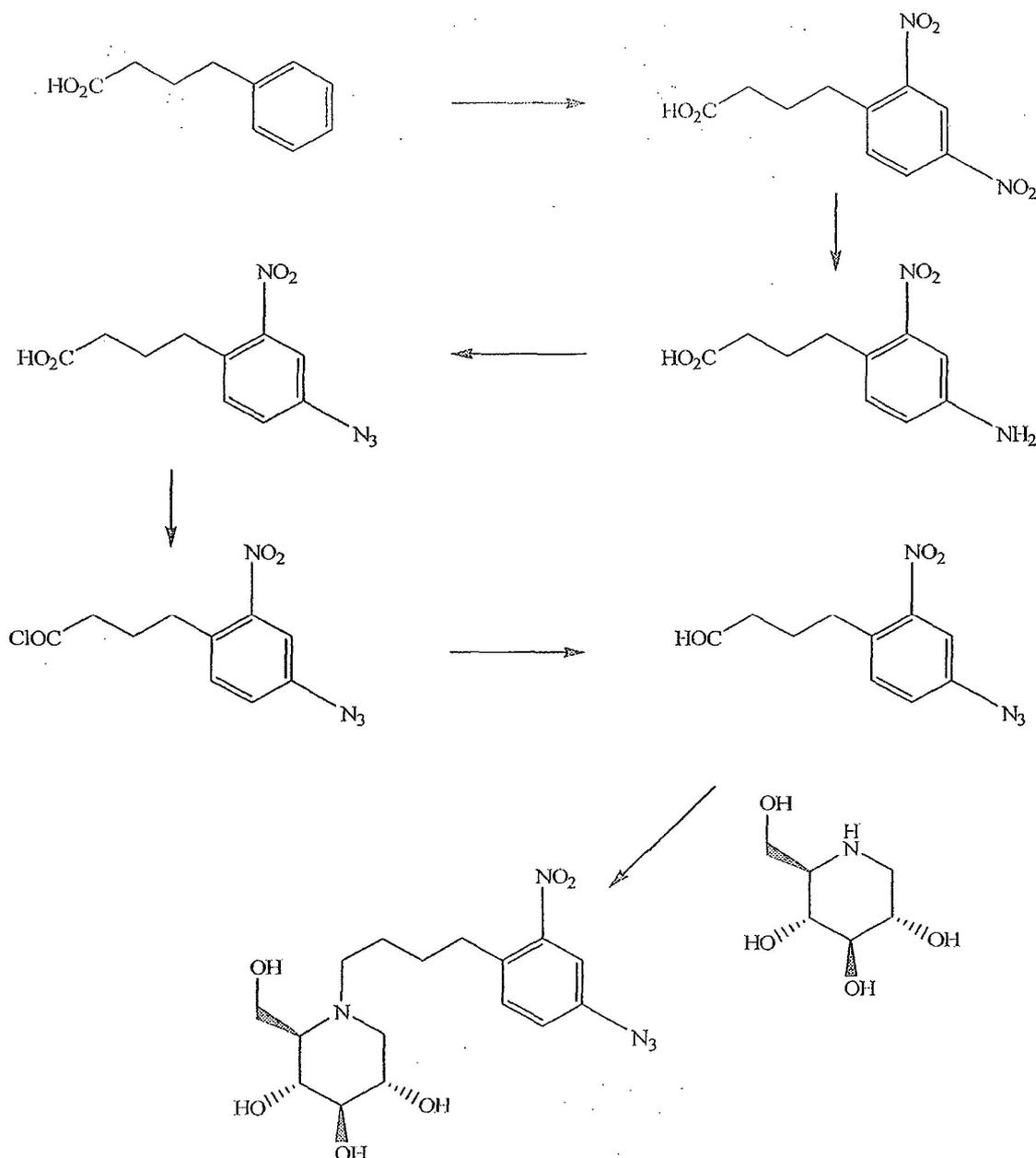
$\delta_{\text{H}}$  (500,3 MHz, MeOD): 1,33-1,58 (6H, m, H-3'ab, H-4'ab, H-2'ab), 1,77 (2H, a-quin,  $J$  7,4 Hz, H-5'ab), 2,11 (1H, a-dt,  $J_{5,4}$  9,5 Hz,  $J_{2,8}$  Hz, H-5), 2,16 (1H, a-t,  $J$  10,8 Hz, H-1a), 2,54-2,61 (1H, m, H-1'a), 2,79-2,85 (1H, m, H-1'b), 2,98 (1H, dd,  $J_{1b,1a}$  11,2 Hz,  $J_{1b,2}$  4,9 Hz, H-1b), 3,12 (1H, a-t,  $J_{9,1}$  Hz, H-3), 3,33 (1H, a-t,  $J$  9,3Hz, H-4), 3,46 (1H, ddd,  $J_{2,1a}$  10,4 Hz,  $J_{2,3}$  9,2 Hz,  $J_{2,1b}$  4,9 Hz, H-2), 3,50 (2H, a-t,  $J$  7,2 Hz, H-6'), 3,82 (1H, dd,  $J_{6a,6b}$  11,9 Hz,  $J_{(6a,5)}$  2,9 Hz, H-6a), 3,86 (1H, dd,  $J_{6b,6a}$  11,9 Hz,  $J_{6b,5}$  2,7 Hz, H-6b), 7,16 (1H, d,  $J_{6',5'}$  9,6 Hz, H-6''), 8,28 (1H, dd,  $J_{5',6'}$  9,6 Hz,  $J_{5',3'}$  2,7 Hz, H-5''), 9,03 (1H, d,  $J_{3',5'}$  2,7 Hz, H-3'').

$\delta_{\text{C}}$  (125,8 MHz, MeOD): 25,2 (C-2'), 27,9 (C-4'), 28,3 (C-3'), 29,7 (C-5'), 44,2 (C-6'), 53,7 (C-1'), 57,7 (C-1), 59,6 (C-6), 67,5 (C-5), 70,8 (C-2), 72,1 (C-4), 80,6 (C-3), 115,8 (C-6''), 124,8 (C-3''), 131,1 (C-5''), 131,5 (C-1''), 136,9 (C-2''), 149,8 (C-4'').

Espectroscopía:  $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$  -7,9 (c 0,14, MeOH);  $\nu_{\text{máx}}$  (Ge) 3356 (OH + NH), 1572, 1339 (NO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>. Espectrometría de masas:  $m/z$  HREM (ESI<sup>+</sup>): Hallada 429,1973, C<sub>18</sub>H<sub>29</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub> [M+H]<sup>+</sup> requerida 429,1985.

## EJEMPLO 3

**Síntesis de derivados de N-(alquilfenil)-DNJ.** Como se muestra más adelante en el Esquema IV, pueden prepararse compuestos de N-alquilfenil-DNJ a partir de ácidos fenilcarboxílicos. En el Esquema IV, se convierte ácido 4-fenilbutírico en ácido 2,4-dinitrofenilbutírico, seguido de reducción del grupo 4-nitro en una amina, y conversión en ácido 2-nitro-4-azidofenilbutírico. El aldehído puede entonces prepararse por conversión del ácido 2-nitro-4-azidofenilbutírico en el cloruro de ácido correspondiente, seguido de reducción al aldehído. El aldehído resultante puede someterse a aminación reductora con DNJ para producir el producto final. Alternativamente, puede usarse D-arabinitol en lugar de DNJ para producir el compuesto de D-arabinitol correspondiente.



Esquema IV. Síntesis de derivados de C-fenil-DNJ

## EJEMPLO 4

Se evaluó el efecto de un inhibidor de glucosidasa del RE sobre células usando un método de ensayo modificando métodos conocidos (H.R. Mellor et al., Cellular Effects of Deoxynojirimycin Analogues: Inhibition of N-Linked Oligosaccharide Processing and Generation of Free Glucosylated Oligosaccharides, 381 Biochem. J. 867-875 (2004)). La detección de oligosacáridos libres tras el tratamiento con aminoazúcar para generar proteína erróneamente plegada que es degradada en el citosol es una medida precisa de la entrada en el RE de células e

inhibición del procesamiento de glucoproteína de  $\alpha$ -glucosidasas I y II por iminoazúcares.

Se cultivaron células a alta densidad ( $1 \times 10^7$  células/ml) antes del crecimiento en medio fresco que contenía NB-DNJ a concentraciones variables. Las células se sembraron a una menor densidad de manera que se lograra una alta densidad al final del periodo de incubación. Tras el cultivo celular, el medio se retiró y las células se lavaron 3 veces con PBS por centrifugación. Las células lavadas se almacenaron a  $-20$  °C durante un corto tiempo antes de descongelarse, y homogenización en vidrio en agua. Se determinaron las condiciones para la extracción de FOS para maximizar la recuperación de FOS. Esencialmente, el homogeneizado se desala y se desproteína sometiendo a pasas a través de una columna de intercambio iónico de lecho mixto (0,2 ml de AG5OW-X12 ( $H^+$ , 100-200 malla) sobre 0,4 ml de AG3-X4 ( $OH^-$ , 100-200 de malla) y pre-equilibrada con agua (5 x 1 ml). El homogeneizado se añade a la columna, que se lava con 4 x 1 ml de agua, y se recoge el eluato. A continuación, el FOS purificado extraído se seca a vacío o por liofilización.

Los FOS se marcaron con ácido antranílico por métodos conocidos en la técnica (D.C. Neville, et al, Analysis of Fluorescently Labeled Glycosphingolipid-Derived Oligosaccharides Following Ceramide Glycanase Digestion and Anthranilic Acid Labeling, 331, Anal. Biochem. 275-282 (2004)). Brevemente, se disolvió ácido antranílico (30 mg/ml) en una disolución de acetato sódico trihidratado (4 %, peso/volumen) y ácido bórico (2 %, peso/volumen) en metanol. Esta disolución se añadió a cianoborohidruro de sodio sólido dando una concentración final de 45 mg/ml. La disolución resultante se mezcló dando la mezcla de marcado final. El FOS seco se disolvió en 30  $\mu$ l de agua, y se añadieron 80  $\mu$ l de mezcla de marcado antes de incubar a 80 °C durante 45-60 min. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadió 1 ml de acetonitrilo/agua (97:3, v/v) y la mezcla se agitó con vórtex. Los oligosacáridos marcados se purificaron por cromatografía a través de columnas Discovery DPA-6S. Las columnas se pre-equilibraron con 2 x 1 ml de acetonitrilo. Las muestras se cargaron usando flujo por gravedad y se dejó que gotearan a través de la columna. La columna se lavó con 4 x 1 ml de acetonitrilo/agua (99:1, v/v) seguido de 0,5 ml de acetonitrilo/agua (97:3, v/v). Los oligosacáridos marcados se eluyeron con 2 x 0,6 ml de agua.

Los oligosacáridos marcados en tampón Tris/HCl 50 mM a pH 7,2 se purificaron usando una columna de concanavalina A (Con A)-Sepharose 4B (100  $\mu$ l de resina cargada). La columna se pre-equilibró con 2 x 1 ml de agua seguido de 1 ml de  $MgCl_2$  1 mM,  $CaCl_2$  1 mM y  $MnCl_2$  1 mM en agua, y finalmente 2 x 1 ml de tampón Tris/HCl 50 mM a pH 7,2. Se añadió la muestra y se dejó que interaccionara con la columna durante 30 minutos antes lavarse con 2 x 1 ml de tampón Tris/HCl 50 mM, pH 7,2. Entonces, los FOS unidos a Con A se eluyeron con 2 x 1 ml de metil- $\alpha$ -D-manopiranosido 0,5 M caliente (70 °C) en tampón Tris/HCl 50 mM, pH 7,2.

Los oligosacáridos marcados con 2-AA purificados con ConA-Sepharose se separaron por NP-HPLC usando una columna TSKgel Amide-80 de 4,6 x 250 mm (Anachem, Luton, RU) con ligeras modificaciones a los métodos conocidos (D.C. Neville, *et al.*). El sistema de cromatografía consistió en un módulo de separación Waters Alliance 2695 y un conjunto de detector de fluorescencia Waters 474 en línea a una longitud de onda de excitación de 360 nm y longitud de onda de emisión de 425 nm. Toda la cromatografía se realizó a 30 °C. El primer disolvente, disolvente A, fue acetonitrilo y el segundo disolvente, disolvente B, fue agua Milli-Q. El disolvente C estuvo compuesto de hidróxido de amonio 100 mM, se valoró a pH 3,85 con ácido acético, en agua Milli-Q y se preparó usando una disolución 5 N de hidróxido de amonio patrón (Sigma). Las condiciones del gradiente fueron las siguientes: tiempo = 0 min ( $t = 0$ ), 71,6 % de A, 8,4 % de B, 20 % de C (0,8 ml/min);  $t = 6$ , 71,6 % de A, 8,4 % de B, 20 % de C (0,8 ml/min);  $t = 40$ , 52 % de A, 28 % de B, 20 % de C (0,8 ml/min);  $t = 41$ , 23 % de A, 57 % de B, 20 % de C (1 ml/min);  $t = 43$ , 23 % de A, 57 % de B, 20 % de C (1 ml/min);  $t = 44$ , 71,6 % de A, 8,4 % de B, 20 % de C (1,2 ml/min);  $t = 59$ , 71,6 % de A, 8,4 % de B, 20 % de C (1,2 ml/min);  $t = 60$ , 71,6 % de A, 8,4 % de B, 20 % de C (0,8 ml/min). Las muestras ( $< 50$   $\mu$ l) se inyectaron en agua Milli-Q/acetonitrilo (3/7, v/v). Se controló toda la cromatografía, que incluye recogida y procesamiento de datos, usando el software Empower de Waters. Se determinaron unidades de glucosa, siguiendo la comparación con un patrón externo de escalera de oligómeros de glucosa marcada con 2-AA (derivada de un hidrolizado parcial de dextrano) usando el software Peak Time (desarrollado internamente).

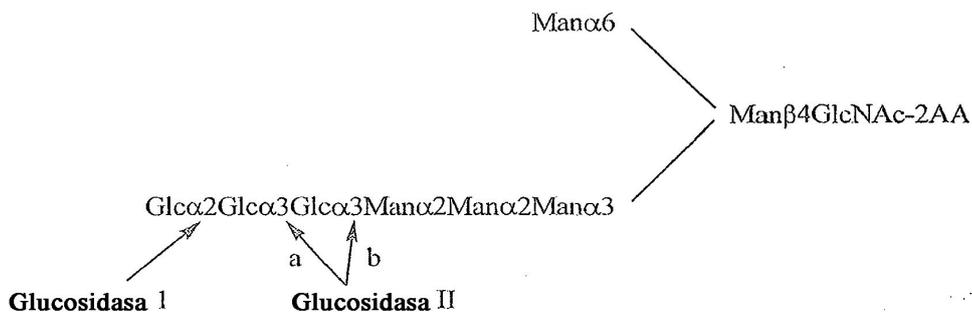
Se purificaron  $\alpha$ -glucosidasa I y II purificada de hígado de rata por métodos conocidos (G.B. Karlsson, et al., Effects of the Imino Sugar N-Butyldeoxynojirimycin on the N-Glycosylation of Recombinant gp120, 268 J. Biol. Chem., 570-576 (1993)). Se prepararon sustratos a partir del aislamiento de FOS generado a partir de células tratadas con NB-DNJ, como inhibidor de la glucosidasa, y se purificaron por HPLC. Se aislaron FOS marcados con 2-AA y se purificaron como sustratos para tanto  $\alpha$ -glucosidasa I como II. Se añadieron sustratos fluorescentemente marcados  $Glc_1Man_5GlcNAc_1$  (G1M5N),  $Glc_2Man_5GlcNAc_1$  (G2M5N),  $Glc_3Man_5GlcNAc_1$  (G3M5N) y  $Glc_3Man_9GlcNAc_1$  (G3M9N2) a tubos de centrifuga de 1,5 ml separados con concentraciones variables de iminoazúcar y se secaron a vacío. Se añadió  $\alpha$ -glucosidasa I suficiente para generar el 25 % de hidrólisis de G3M5N en un tiempo de reacción de 30 minutos. Similarmente, se incubó  $\alpha$ -glucosidasa II durante 2 horas con G2M5N y 20 minutos con G1M5N. En todos los casos, se produjo degradación lineal del sustrato durante el tiempo de incubación. Las reacciones se detuvieron mediante la adición de 30  $\mu$ l de acetonitrilo. Tras el tratamiento enzimático, todos los digestos se centrifugaron a través de un filtro de corte de peso molecular de 10.000 a 7.000 rpm durante 45 minutos (que se habían lavado previamente con 150  $\mu$ l de agua) para eliminar proteína antes del análisis de HPLC, como se ha descrito anteriormente, y se analizaron por HPLC como antes.

## RESULTADOS DE LOS EJEMPLOS 1-3

**Inhibición *in vitro* de  $\alpha$ -glucosidasas I y II**

Se generaron valores de  $CI_{50}$  usando un intervalo de concentraciones de inhibidores para sustratos de  $\alpha$ -glucosidasa I y  $\alpha$ -glucosidasa II, marcados con 2-AA como se muestra a continuación. La inhibición por N-butil-DNJ (NB-DNJ) se muestra en comparación.

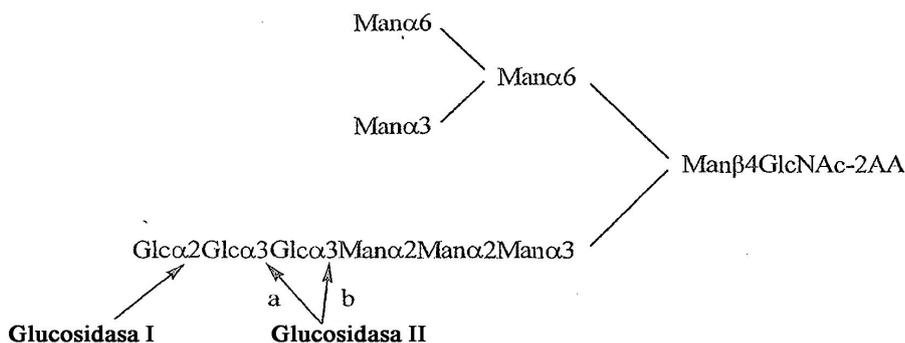
Sustratos de pentamanoasa



Encima	$\alpha$ -Glucosidasa I	$\alpha$ -Glucosidasa II (a)	$\alpha$ -Glucosidasa II (b)
Substrato	$Glc_3Man_5GlcNAc_1$	$Glc_2Man_5GlcNAc_1$	$Glc_1Man_5GlcNAc_1$
	IC <sub>50</sub> (mM)	IC <sub>50</sub> (mM)	IC <sub>50</sub> (mM)
NAP-DNJ	0.017 6 0.001	0.30 6 0.1	0.833 6 0.18
NDP-DNJ	0.108 6 0.02	6.9 6 3.4	1.9 6 0.4
NB-DNJ	0.68 6 0.15	10.8 6 1.1	53.0 6 16.6

Estos datos revelan que la inhibición por NAP-DNJ fue 20 y 50 veces mejor para actividades de  $\alpha$ -glucosidasa I que para  $\alpha$ -glucosidasa II (a) o (b), respectivamente. La inhibición de  $\alpha$ -glucosidasa I mejoró 40 veces en comparación con NB-DNJ. Sin embargo, estas estructuras solo se observan para FOS por la célula y se analizaron sustratos localizados en el RE más fisiológicamente relevantes.

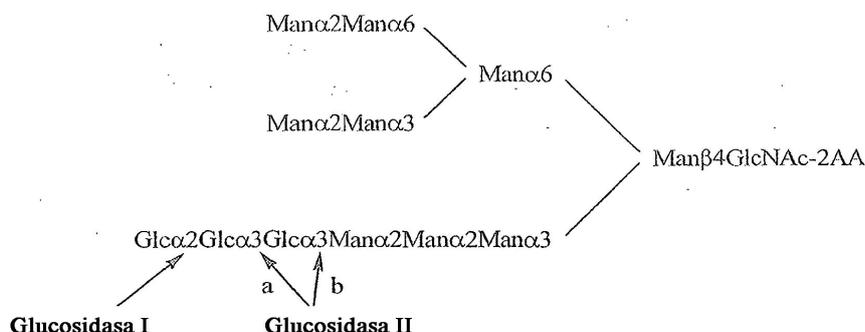
Sustratos de heptamanoasa



Encima	$\alpha$ -Glucosidasa I	$\alpha$ -Glucosidasa II (a)	$\alpha$ -Glucosidasa II (b)
Substrato	$Glc_3Man_7GlcNAc_1$	$Glc_2Man_7GlcNAc_1$	$Glc_1Man_7GlcNAc_1$
	IC <sub>50</sub> (mM)	IC <sub>50</sub> (mM)	IC <sub>50</sub> (mM)
NAP-DNJ	0.037 6 0.001	11.7 6 0.7	19.2 6 0.06
NDP-DNJ	0.045 6 0.003	18.1 6 1.6	10.2 6 0.02
NB-DNJ	nd	nd	nd
nd = No determinado			

Estos datos revelan que los sustratos con estructuras de manosa más similares a aquellos encontrados fisiológicamente muestran discriminación marcada para la inhibición de glucosidasa. NAP-DNJ es más de 300 veces más potente en unirse a la glucosidasa I que a la glucosidasa II (a) y más de 500 veces que a la glucosidasa II (b). También se observaron mejoras similares con NDP-DNJ. Se realizó un experimento *in vitro* final con el sustrato de oligosacárido normalmente modificado por glucosidasas en el RE.

Sustratos de nonamano



Encima	$\alpha$ -Glucosidasa I	$\alpha$ -Glucosidasa II (a)	$\alpha$ -Glucosidasa II (b)
Substrato	Glc3Man9GlcNAc1	Glc2Man9GlcNAc1	Glc1Man9GlcNAc1
	IC50 (mM)	IC50 (mM)	IC50 (mM)
NAP-DNJ	0.022 6 0.002	nd	nd
NDP-DNJ	0.054 6 0.02	nd	nd
NB-DNJ	0.59 6 0.08	nd	nd
nd = No determinado			

Estos datos revelan que los valores de  $CI_{50}$  para inhibidores pueden no ser dependientes de la arquitectura de manosa para la hidrólisis mediada por glucosidasa I de sustratos tri-glucosilados, pero para la glucosidasa II pueden ser dependientes. Esto puede indicar que el uso de sustratos fisiológicamente relevantes, NAP-DNJ, es 25-50 veces mejor que NB-DNJ en inhibir toda las estructuras triglucosiladas y 300-500 veces mejor en la inhibición de la actividad de glucosidasa I que de glucosidasa II (a) y (b).

#### Inhibición de la actividad de glucosidasa en células

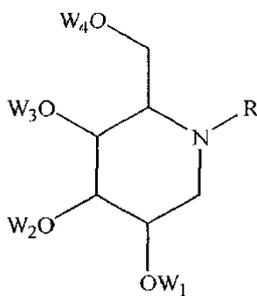
Se incubaron células HL60 con diversas concentraciones de NAP-DNJ, DNP-DNJ y NB-DNJ (como referencia de inhibidor) durante 24 h y los oligosacáridos libres se aislaron, marcaron y caracterizaron por NP-HPLC (FIG. 1). La FIG. 1 representa los resultados de NP-HPLC para FOS aislados de células de control (a); células tratadas con NAP-DNJ (50  $\mu$ M) (b); células tratadas con DNP-DNJ (50  $\mu$ M) (c) y células tratadas con NB-DNJ (1 mM) (d). Se asignaron picos por referencia a patrones purificados conocidos cuyas estructuras se caracterizaron por espectrometría de masas y digestión usando glucosidasas y manosidasas purificadas.

Estos datos revelan que en células, NAP-DNJ es considerablemente más potente (20-50 veces) en la inhibición de la glucosidasa I (estimación del producto de inhibición de glucosidasa I, G3M5N) que NB-DNJ. El efecto de la concentración de NAP-DNJ sobre la inhibición relativa de la glucosidasa I y II se observa en la FIG. 2. La FIG. 2 es una gráfica tras el tratamiento de células HL60 durante 24 h con diversas concentraciones de NAP-DNJ, se aislaron oligosacáridos libres y se separaron por NP-HPLC. Se midieron las áreas de picos correspondientes a la inhibición de glucosidasa I (G3M5N) y glucosidasa II (b) (G1M5N) y se normalizaron a la cantidad de M4, un oligosacárido libre sin afectar por la inhibición de glucosidasa usada como marcador interno. La normalización a cantidades de proteína dio el mismo resultado.

Estos datos muestran la eficacia relativa de NAP-DNJ para glucosidasas. A pesar de la aparente potencia más débil para glucosidasa II usando ensayos *in vitro*, NAP-DNJ inhibe la enzima en células a concentraciones muy bajas (1-10  $\mu$ M). La glucosidasa I se inhibe con cantidades crecientes de NAP-DNJ, hasta una cantidad máxima a 50-100  $\mu$ M, reduciendo el sustrato disponible para glucosidasa II, que disminuye en las cantidades observadas (FIG. 2).

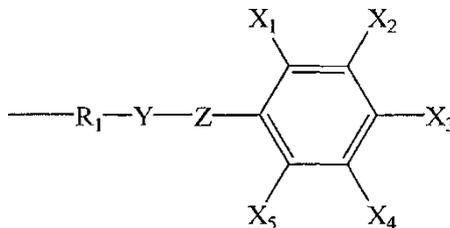
## Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula I:



I

en la que R es:



R<sub>1</sub> es un grupo alquilo sustituido o sin sustituir;

W<sub>1-4</sub> están seleccionados independientemente de hidrógeno, grupos alquilo sustituidos o sin sustituir, grupos haloalquilo sustituidos o sin sustituir, grupos alcanilo sustituidos o sin sustituir, grupos aroilo sustituidos o sin sustituir o grupos haloalcanoilo sustituidos o sin sustituir;

X<sub>1-5</sub> están seleccionados independientemente de H, NO<sub>2</sub>, N<sub>3</sub> o NH<sub>2</sub>;

Y es un grupo alquilo C<sub>1</sub> sustituido o sin sustituir, distinto de carbonilo; y Z es NH.

2. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que

X<sub>1</sub> y X<sub>3</sub> son NO<sub>2</sub>; y

X<sub>2</sub>, X<sub>4</sub>, y X<sub>5</sub> son H.

3. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que

X<sub>1</sub> es NO<sub>2</sub>;

X<sub>3</sub> es N<sub>3</sub>; y

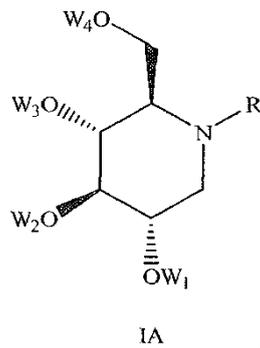
X<sub>2</sub>, X<sub>4</sub> y X<sub>5</sub> son H.

4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que W<sub>1-4</sub> son H.

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que Y es CH<sub>2</sub>.

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R<sub>1</sub> es un grupo butilo, pentilo, hexilo, heptilo u octilo sustituido o sin sustituir.

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el compuesto de fórmula I tiene la estructura del compuesto de fórmula IA:



20 8. El compuesto de la reivindicación 7, en el que

- R<sub>1</sub> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-;
- W<sub>1-4</sub> son H;
- X<sub>1</sub> es NO<sub>2</sub>;
- X<sub>3</sub> es N<sub>3</sub>;
- X<sub>2</sub>, X<sub>4</sub> y X<sub>5</sub> son H;
- Y es -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-; y
- Z es NH.

25 9. El compuesto de la reivindicación 7, en el que

- R<sub>1</sub> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-;
- W<sub>1-4</sub> son H;
- X<sub>1</sub> y X<sub>3</sub> son NO<sub>2</sub>;
- X<sub>2</sub>, X<sub>4</sub> y X<sub>5</sub> son H;
- Y es -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-; y
- Z es NH.

30 10. Una composición que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

35 11. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 para su uso como fármaco.

40 12. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 para su uso como un inhibidor de la actividad viral.

45

50

55

60

65

70

FIG. 1

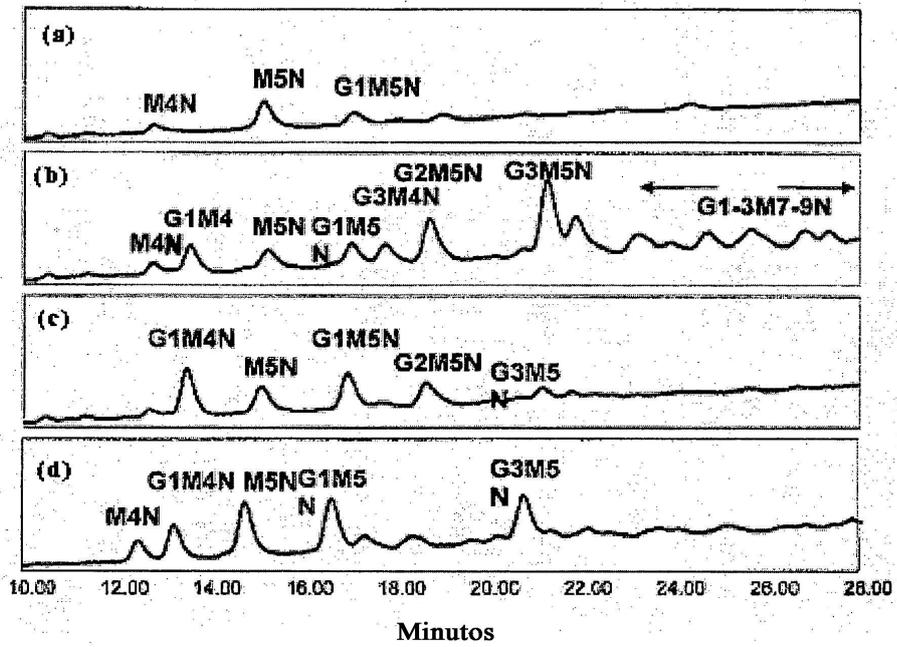


FIG. 2

