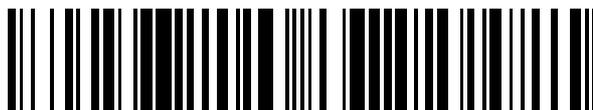


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 562 635**

51 Int. Cl.:

A01N 43/40 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

A61P 31/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.02.2010 E 10746681 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.11.2015 EP 2400843**

54 Título: **Iminoazúcares y métodos de tratamiento de infecciones producidas por arnavirus**

30 Prioridad:

04.09.2009 US 272251 P

24.02.2009 US 202391 P

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

07.03.2016

73 Titular/es:

UNITED THERAPEUTICS CORPORATION (50.0%)
1110 Spring Street
Silver Spring, MD 20910, US y
UNIVERSITY OF OXFORD (50.0%)

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

TOLEDO ALARCÓN, Eva

ES 2 562 635 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 y métodos de tratamiento de infecciones producidas por arenavirus

5 **Solicitudes relacionadas**

La presente solicitud reivindica prioridad sobre las solicitudes provisionales estadounidenses n.ºs 61/202.391 presentada el 24 de febrero de 2009 y 61/272.251 presentada el 4 de septiembre de 2009.

10 **Campo**

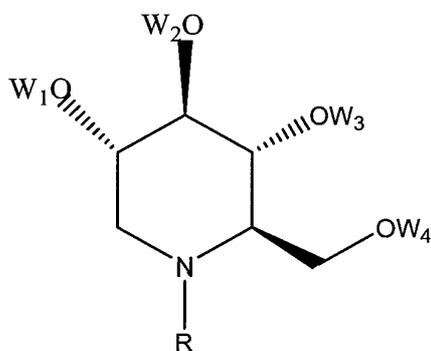
La presente solicitud se refiere a iminoazúcares y al tratamiento de infecciones virales con iminoazúcares y, en particular, al uso de iminoazúcares para el tratamiento y la prevención de infecciones virales producidas por o asociadas con un virus que pertenece a la familia *Arenaviridae*.

15

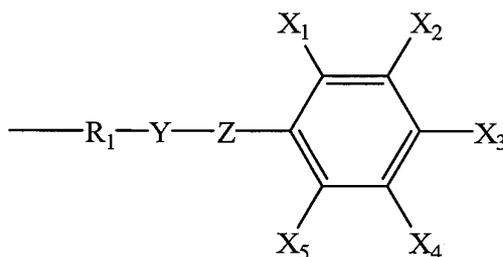
Sumario

Una realización es el tratamiento o la prevención de una enfermedad o estado producido por o asociado con un virus que pertenece a la familia *Arenaviridae*, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita un compuesto de fórmula,

20



25 en la que R se selecciona de o bien grupos alquilo sustituidos o no sustituidos, grupos cicloalquilo sustituidos o no sustituidos, grupos arilo sustituidos o no sustituidos o bien grupos oxaalquilo sustituidos o no sustituidos; o en la que R es



30 R₁ es un grupo alquilo sustituido o no sustituido;

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

35 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 sea un enlace, Y esté ausente, y siempre que cuando Z sea NH, Y sea un grupo alquilo C₁ sustituido o no sustituido, distinto de carbonilo; y

40 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.

Dibujos

45 Las figuras 1(A)-(E) presentan fórmulas químicas de los siguientes iminoazúcares: A) *N*-butil-desoxinójirimicina (NB-DNJ o UV-1); B) *N*-nonil-desoxinójirimicina (NN-DNJ o UV-2); C) *N*-(7-oxadecil)desoxinójirimicina (N7-O-DNJ o UV-

3); D) *N*-(9-metoxinonil)desoxinojirimicina (N9-DNJ o UV-4); E) *N*-(*N*-(4'-azido-2'-nitrofenil)-6-aminohexil)desoxinojirimicina (NAP-DNJ o UV-5).

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

5 Las figuras 3A-D ilustran la síntesis de N7-O-DNJ. En particular, la figura 3A muestra una secuencia de reacciones que conducen 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.

10 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 presenta datos sobre la inhibición de la liberación de virus Pichinde por NB-DNJ; N7-O-DNJ y N9-DNJ.

15 La figura 6 presenta la actividad de iminoazúcares seleccionados contra el virus Pichinde (PICV) y el virus Junin (JUNV).

La figura 7 presenta la actividad antiviral de NB-DNJ, N7-O-DNJ y N9-DNJ contra PICV.

20 La figura 8 presenta la actividad antiviral de NB-DNJ, NN-DNJ, N7-O-DNJ, N9-DNJ y NAP-DNJ contra JUNV.

Descripción detallada

25 Definición de términos

A menos que se especifique otra cosa, "un" o "una" significa "uno o más."

30 Tal como se usa en el presente documento, el término "infección viral" describe un estado patológico, en el que un virus invade una célula sana, usa la maquinaria reproductora de la célula para multiplicarse o replicarse y finalmente lisa la célula dando como resultado la muerte celular, la liberación de las partículas virales y la infección de otras células por los virus de la progenie recién producidos. La infección latente producida por determinados virus es también un posible resultado de la infección viral.

35 Tal como se usa en el presente documento, el término "tratar o prevenir una infección viral" significa inhibir la replicación del virus particular, inhibir la transmisión viral o impedir que el virus se establezca por sí mismo en su huésped, y mejorar o aliviar los síntomas de la enfermedad producida por la infección viral. El tratamiento se considera terapéutico si hay una reducción en la carga viral, una disminución en la mortalidad y/o la morbilidad.

40 CI_{50} o CI_{90} (concentración inhibitoria 50 ó 90) es una concentración de un agente terapéutico, tal como un iminoazúcar, usada para lograr una reducción del 50% o el 90% de la carga viral, respectivamente.

Solicitudes relacionadas

45 La presente solicitud se refiere a, como referencia en su totalidad, la solicitud provisional estadounidense n.º 61/202.391 presentada el 24 de febrero de 2009.

Divulgación

50 Los presentes inventores descubrieron que determinados iminoazúcares, tales como los derivados de desoxinojirimicina, pueden ser eficaces contra virus que pertenecen a la familia *Arenaviridae*.

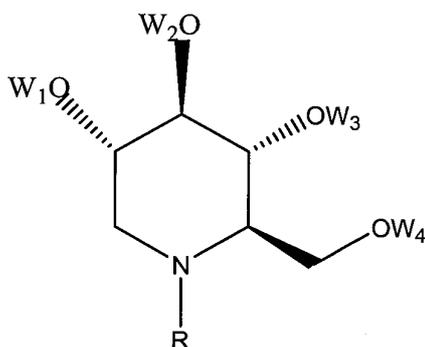
En particular, los derivados de desoxinojirimicina pueden ser útiles para tratar o prevenir una enfermedad o estado producido por o asociado con un virus que pertenece a la familia *Arenaviridae*.

55 Los virus que pertenecen a la familia *Arenaviridae* incluyen arenavirus que pertenecen al género *Arenavirus*. Los arenavirus pueden producir varias fiebres hemorrágicas virales. El género *Arenavirus* incluye el virus Lpp; virus Lassa; virus de la coriomeningitis linfocítica; virus Mobala; virus Mopeia; virus Amapari; virus Flexal; virus Guanarito; virus Junin; virus Latino; virus Machupo; virus Oliveros; virus Paraná; virus Pichinde; virus Pirital; virus Sabiá; virus Tacaribe; virus Tamiami; virus Whitewater Arroyo; y virus Chapare. Los arenavirus a menudo pueden transmitirse al entrar en contacto con roedores que pueden servir como reservorio del virus. Las infecciones producidas por arenavirus pueden ser endémicas en todo el mundo, y producen más de 1 millón de casos cada año, con miles de muertes. El virus Pichinde, un miembro del género *Arenavirus*, que no es tan peligroso para seres humanos como otros arenavirus, se usa frecuentemente como modelo para someter a prueba la actividad de compuestos químicos contra este género.

65

Las enfermedades producidas por o asociadas con arenavirus incluyen coriomeningitis linfocítica producida por el virus de la coriomeningitis linfocítica; fiebre de Lassa producida por el virus Lassa; fiebre hemorrágica argentina producida por el virus Junin; fiebre hemorrágica boliviana producida por el virus Machupo; fiebre hemorrágica venezolana producida por el virus Guaranita; fiebre hemorrágica brasileña producida por el virus Sabia; fiebre de Tacaribe asociada con el virus Tacaribe; enfermedad similar a la gripe asociada con el virus Flexal; fiebre hemorrágica asociada con el virus Whitewater Arroyo.

En muchas realizaciones, el iminoazúcar puede ser desoxinojirimicina N-sustituida. En algunas realizaciones, tal 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 alcanilo sustituidos o no sustituidos, grupos aroilo sustituidos o no sustituidos o grupos haloalcanoilo sustituidos o no sustituidos.

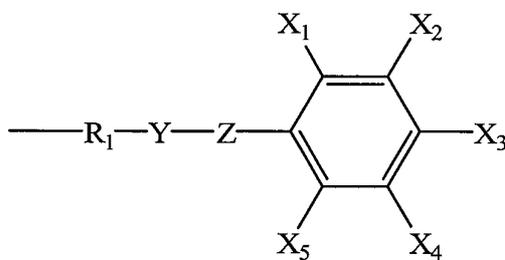
En algunas realizaciones, R puede seleccionarse de grupos alquilo sustituidos o no sustituidos, grupos cicloalquilo sustituidos o no sustituidos, grupos arilo sustituidos o no sustituidos o grupos oxaalquilo sustituidos o no sustituidos.

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

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

En algunas realizaciones, R puede ser un grupo alquilo ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido. En determinadas realizaciones, el grupo alquilo puede ser un grupo alquilo de cadena larga, que puede ser grupo alquilo C6-C20; grupo alquilo C8-C16; o grupo alquilo C8-C10. En algunas realizaciones, R puede ser un grupo oxaalquilo de cadena larga, es decir un grupo alquilo de cadena larga, que puede contener desde 1 hasta 5 o desde 1 hasta 3 o desde 1 hasta 2 átomos de oxígeno.

En algunas realizaciones, R puede tener la siguiente fórmula



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

X_{1-5} se seleccionan independientemente de H, NO_2 , N_3 o NH_2 ;

Y está ausente o es un grupo alquilo C_1 sustituido o no sustituido, distinto de carbonilo; y

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

sea NH, Y sea un grupo alquilo C₁ sustituido o no sustituido, distinto de carbonilo.

En algunas realizaciones, Z es NH y R₁-Y es un grupo alquilo sustituido o no sustituido, tal como grupo alquilo C₂-C₂₀ o grupo alquilo C₄-C₁₂ o grupo alquilo C₄-C₁₀.

En algunas realizaciones, X₁ es NO₂ y X₃ es N₃. En algunas realizaciones, cada uno de X₂, X₄ y X₅ es hidrógeno.

En algunas realizaciones, el iminoazúcar puede ser un derivado de DNJ dado a conocer en la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2007/0275998, que se incorpora al presente documento como referencia.

En algunas realizaciones, el derivado de desoxinojirimicina puede ser uno de los compuestos presentados en la figura 1.

Se dan a conocer métodos de síntesis de derivados de desoxinojirimicina, por ejemplo, en las patentes estadounidenses n.ºs 5.622.972, 5.200.523, 5.043.273, 4.994.572, 4.246.345, 4.266.025, 4.405.714 y 4.806.650 y en la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2007/0275998, que se incorporan todas ellas al presente documento como referencia.

En algunas realizaciones, el iminoazúcar puede estar en forma de una sal derivada de un ácido orgánico o inorgánico. Se dan a conocer sales farmacéuticamente aceptable y métodos para preparar formas de sal, por ejemplo, en Berge *et al.* (J. Pharm. Sci. 66:1-18, 1977). Los ejemplos de sales apropiadas incluyen, pero no se limitan a, las siguientes sales: acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, benzenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, etanosulfonato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, metanosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tosilato, mesilato y undecanoato.

En algunas realizaciones, el iminoazúcar también puede usarse en forma de un profármaco. Se dan a conocer profármacos de derivados de DNJ, tales como los derivados de DNJ 6-fosforilados, en las patentes estadounidenses n.ºs 5.043.273 y 5.103.008.

En algunas realizaciones, el iminoazúcar puede usarse como parte de una composición, que comprende además un portador farmacéuticamente aceptable y/o un componente útil para administrar la composición a un animal. Se conocen en la técnica numerosos portadores farmacéuticamente aceptables útiles para administrar las composiciones a un ser humano y componentes útiles para administrar la composición a otros animales tales como ganado. La adición de tales portadores y componentes a la composición de la invención está completamente dentro del nivel de experto habitual en la técnica.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica puede consistir esencialmente en desoxinojirimicina N-sustituida, lo que puede significar que la desoxinojirimicina N-sustituida es el único principio activo en la composición.

Aún en algunas realizaciones, la desoxinojirimicina N-sustituida puede administrarse con uno o más compuestos antivirales adicionales.

En algunas realizaciones, el iminoazúcar puede usarse en una composición de liposoma, tal como las dadas a conocer en la publicación estadounidense 2008/0138351; la solicitud estadounidense n.º 12/410.750 presentada el 25 de marzo de 2009 y la solicitud provisional estadounidense n.º 61/202.699 presentada el 27 de marzo de 2009.

El iminoazúcar, tal como un derivado de DNJ, puede administrarse 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, remitir o disminuir la infección viral en el animal.

Los animales que pueden infectarse con un virus que pertenece a la familia *Arenaviridae* incluyen vertebrados, tales como aves y mamíferos incluyendo primates, seres humanos, roedores y murciélagos.

La cantidad de iminoazúcar administrada a un animal o a una célula animal para los métodos de la invención puede ser una cantidad eficaz para inhibir la morfogénesis de un virus que pertenece a la familia *Arenaviridae* a partir de la célula. El término "inhibir" tal como se usa en el presente documento puede referirse a la reducción y/o eliminación detectable de una actividad biológica mostrada en ausencia del iminoazúcar. El término "cantidad eficaz" puede referirse a la cantidad del iminoazúcar necesaria para lograr el efecto indicado. El término "tratamiento" tal como se usa en el presente documento puede referirse a reducir o aliviar los síntomas en un sujeto, impedir que los síntomas empeoren o avancen, inhibición o eliminación del agente causante o prevención de la infección o el trastorno relacionado con el virus que pertenece a la familia *Arenaviridae* en un sujeto que está libre del mismo.

Por tanto, por ejemplo, el tratamiento de la enfermedad producida por o asociada con un virus puede incluir la destrucción del agente infeccioso, inhibición de o interferencia con su crecimiento o maduración, y neutralización de sus efectos patológicos. La cantidad del iminoazúcar que puede administrarse a la célula o animal es preferiblemente una cantidad que no induce ningún efecto tóxico que supere las ventajas que acompañan a su administración.

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

El nivel de dosis seleccionado puede depender de la actividad del iminoazúcar, de la vía de administración, de la gravedad del estado que está tratándose y del estado y la historia clínica anterior del paciente que está tratándose. Sin embargo, está dentro de la capacidad del experto en la técnica comenzar con dosis del/de los compuesto(s) a niveles inferiores a los requeridos para lograr el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosificación hasta que se logra el efecto deseado. Si se desea, la dosis diaria eficaz puede dividirse en múltiples dosis para fines de administración, por ejemplo, de dos a cuatro dosis al día. Sin embargo, se entenderá que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular puede depender de una variedad de factores, incluyendo el peso corporal, la salud general, la dieta, el momento y la vía de administración y la combinación con otros agentes terapéuticos y la gravedad del estado o enfermedad que está tratándose. La dosificación diaria para un ser humano adulto puede oscilar entre aproximadamente un microgramo y aproximadamente un gramo, o entre aproximadamente 10 mg y 100 mg, del iminoazúcar por 10 kilogramos de peso corporal. Naturalmente, la cantidad del iminoazúcar que debe administrarse a una célula o animal puede depender de numerosos factores bien entendidos por un experto en la técnica, tal como el peso molecular del iminoazúcar y la vía de administración.

Las composiciones farmacéuticas que son útiles en los métodos de la invención pueden administrarse por vía sistémica en formulaciones sólidas orales, por vía oftálmica, en supositorio, en aerosol, por vía tópica o en otras formulaciones similares. Por ejemplo, puede estar en la forma física de un polvo, comprimido, cápsula, pastilla para chupar, gel, disolución, suspensión, jarabe o similar. Además del iminoazúcar, tales composiciones farmacéuticas pueden contener portadores farmacéuticamente aceptables y otros componentes que se sabe que potencian y facilitan la administración de fármacos. También pueden usarse otras formulaciones posibles, tales como nanopartículas, liposomas, eritrocitos resellados y sistemas con base inmunológica para administrar el iminoazúcar. Tales composiciones farmacéuticas pueden administrarse mediante varias vías. El término "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 pueden administrarse por vía oral, por vía tópica, por vía parenteral, por vía sistémica o por vía pulmonar.

Estas composiciones pueden administrarse en una única dosis o en múltiples dosis que se administran en diferentes momentos. Puesto que el efecto inhibitorio de la composición sobre un virus que pertenece a la familia *Arenaviridae* puede perdurar, el régimen de dosificación puede ajustarse de manera que se retarde la propagación del virus mientras que la célula huésped resulta mínimamente afectada. A modo de ejemplo, puede administrarse a un animal una dosis de la composición de la invención una vez a la semana, con lo que se retarda la propagación del virus toda la semana, mientras que las funciones de la célula huésped se inhiben sólo durante un corto periodo una vez a la semana.

Las realizaciones descritas en el presente documento se ilustran adicionalmente mediante los siguientes ejemplos de trabajo, aunque de ninguna manera se limitan a los mismos.

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 una boca, de fondo redondo, 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 hasta 40-45°C y se agitó durante 30-40 minutos bajo nitrógeno. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiental 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

ambiental durante la noche. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF (Nota 1). Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite y se lavó con etanol. Se concentró el filtrado a vacío para obtener el producto bruto. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna (gel de sílice de 230-400 de malla). Se usó un gradiente de disolvente de metanol en diclorometano (10-25%) para eluir el producto de la columna. Se combinaron todas las fracciones que contenían el producto deseado y se concentraron a vacío para dar el producto puro (420 mg). Se monitorizó la finalización de la reacción mediante cromatografía en capa fina (CCF) usando una placa de gel de sílice de 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 una boca, de fondo redondo, equipado con un agitador magnético con 1,6-hexanodiol (6,00 g), terc-butóxido de potasio (5,413 g) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción durante una hora, y entonces se añadió 1-yodopropano (8,63 g). Se calentó la mezcla de reacción hasta 70-80°C y se agitó durante la noche. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF (Nota 1). Tras 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 a vacío las fases orgánicas combinadas para obtener el producto bruto. Se disolvió el producto bruto en diclorometano y se lavó con agua y luego con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio. Se concentró la fase orgánica a vacío para obtener el producto bruto. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna usando gel de sílice de 230-400 de malla. Se usó un gradiente de disolvente de acetato de etilo en hexanos (10-45%) para eluir el producto de la columna. Se combinaron todas las fracciones que contenían el producto puro deseado 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 mediante cromatografía en capa fina (CCF); (eluyente: acetato de etilo al 60% 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 una boca, de fondo redondo, 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 avance de la reacción mediante CCF (Nota 1). Tras la finalización de la reacción, se cargó directamente la mezcla de reacción en la columna (gel de sílice de 230-400 de malla). Se usó un gradiente de disolvente de diclorometano en acetato de etilo (10-20%) para eluir el producto de la columna. Se combinaron todas las fracciones que contenían el producto puro deseado 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 mediante cromatografía en capa fina (CCF); (eluyente: acetato de etilo al 60% 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 una boca, de fondo redondo, 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 hasta 40-45°C y se agitó durante 30-40 minutos bajo nitrógeno. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 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 avance de la reacción mediante CCF (Nota 1). Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite y se lavó con etanol. Se concentró el filtrado a vacío para obtener el producto bruto. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna (gel de sílice de 230-400 de malla). Se usó un gradiente de disolvente de metanol en diclorometano (10-40%) para eluir el producto de la columna. Se combinaron todas las fracciones que contenían el producto deseado y se concentraron a vacío para dar el producto puro. (Lote: D-1029-052 (840 mg). Se monitorizó la finalización de la reacción mediante cromatografía en capa fina (CCF); (eluyente: metanol al 50% en diclorometano).

5

10

15

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

20

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

Procedimiento: Se cargó un matraz de 500 ml, de una boca, de fondo redondo, 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 disolución 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 ascendió hasta ~40°C. Se agitó la mezcla durante una hora y entonces 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 avance de la reacción mediante CCF (Nota 1). La monitorización de la CCF indicó que la reacción presentaba 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. Tras la finalización de la reacción, se añadió hidróxido de sodio (disolución al 10% en agua) a la mezcla de reacción para ajustar el pH de la disolución 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 fases orgánicas combinadas con H₂O (200 ml), salmuera (150 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro (20 g), se filtraron y se concentraron a vacío para obtener un producto bruto (14 g). Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna usando gel de sílice de 250-400 de malla. Se usó un gradiente de disolvente de acetato de etilo en hexanos (10-50%) para eluir el producto de la columna. Se combinaron todas las fracciones que contenían el producto puro deseado y se concentraron a vacío para dar 9-metoxi-1-nonanol puro (lote D-1027-155, 2,38 g, 21,9%). Se monitorizó la finalización de la reacción mediante cromatografía en capa fina (CCF) usando una placa de gel de sílice de capa fina; eluyente: acetato de etilo al 60% en hexanos.

25

30

35

40

3b. Preparación de 9-metoxi-1-nonanal

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

45

| 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 |

Procedimiento: Se cargó un matraz de 50 ml, de una boca, de fondo redondo, equipado con un agitador magnético y una barra de agitación con 9-metoxi-1-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 avance de la reacción mediante CCF (Nota 1). Tras 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 bruto. Se purificó éste mediante cromatografía en columna usando una columna de gel de sílice (250-400 de malla, 40 g). Se usó un gradiente de disolvente de acetato de etilo en hexano (10-50%) para eluir

50

el producto de la columna. Se combinaron todas las fracciones que contenían el producto puro deseado y se concentraron a vacío para dar 9-metoxi-nonanal puro (lote D-1027-156, 553 mg, 54,4%). Se monitorizó la finalización de la reacción mediante cromatografía en capa fina (CCF) usando una placa de gel de sílice de capa fina; eluyente: acetato de etilo al 60% en hexanos.

5

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 |

10

Procedimiento: Se cargó un matraz de 50-ml, de dos bocas, de fondo redondo 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 entonces se agitó la mezcla de reacción bajo hidrógeno atmosférico a temperatura ambiente. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CCF (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 filtrado a vacío para obtener un producto bruto. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna usando gel de sílice de 250-400 de malla (20 g). Se usó un gradiente de disolvente de metanol en acetato de etilo (5-25%) para eluir el producto de la columna. Se combinaron todas las fracciones que contenían el producto puro deseado y se concentraron a vacío para dar un sólido blanquecino. Se trituro el sólido en acetato de etilo (20 ml), se filtró y se secó en alto vacío para dar un sólido blanco [lote: D-1027-158 (165,3 mg, 28,1%). Se monitorizó la finalización de la reacción mediante cromatografía en capa fina (CCF) usando una placa de gel de sílice de capa fina; eluyente: metanol al 50% en diclorometano.

15

20

25

4. Efecto de iminoazúcares contra el virus Pichinde

La figura 5 presenta datos sobre la inhibición de la liberación de virus Pichinde por los siguientes compuestos de iminoazúcar UV: NB-DNJ (UV-1); NN-DNJ (UV-2); N7-ODNJ (UV-3); N9-DNJ (UV-4); NAP-DNJ (UV-5). Se infectaron con virus cultivos de células Vero control y cultivos de células Vero tratadas con compuestos 100 μ M y se cultivaron durante 7 días a 37°C en un incubador con el 5% de CO₂. Se determinó la inhibición de la producción de partículas de virus infecciosas a partir de los cultivos celulares infectados por virus tratados con compuestos mediante ensayo de placas.

30

35

Se realizó el ensayo de placas del virus en células Vero sembradas en placas de 6 pocillos a 5×10^5 células por pocillo en medio Eagle modificado 1X (Gibco), complementado con suero bovino fetal al 2%, L-glutamina 2 mM, penicilina 100 U/ml, estreptomycin 100 μ g/ml. Se diluyó el virus que iba a titularse a partir de los sobrenadantes recogidos de cultivos celulares infectados tratados con los compuestos en medio de cultivo celular y se inoculó en volúmenes de 100 μ l sobre las células y se dejó que se adsorbiera durante 1 h a 37°C. Se superpuso sobre las células agarosa al 0,6% en medio Eagle modificado 1x (Gibco), complementado con L-glutamina 2 mM, penicilina 100 U/ml, estreptomycin 100 μ g/ml.

40

Se permitió que se desarrollaran placas de células muertas que representaban partículas de virus infecciosas individuales que habían infectado y destruido células, a 37°C en un incubador con el 5% de CO₂ y se visualizaron mediante tinción en vivo de la monocapa de células con rojo neutro. El experimento demuestra que la liberación de virus Pichinde infeccioso se reduce significativamente tras el tratamiento con compuestos de iminoazúcar UV.

45

5. Efectos de iminoazúcares contra virus Pichinde y Junin

La figura 6 presenta datos sobre la inhibición de las liberaciones del virus Pichinde y el virus Junin por los siguientes compuestos de iminoazúcar UV: NB-DNJ (UV-1); NN-DNJ (UV-2); N7-O-DNJ (UV-3); N9-DNJ (UV-4); NAP-DNJ (UV-5).

50

Compuestos. Se prepararon disoluciones madre base de los siguientes compuestos en dimetilsulfóxido (DMSO) hasta obtener una concentración final máxima en DMSO del 0,5%: UV-1, UV-2, UV-3, UV-4 y UV-5. Se diluyeron todos los compuestos a partir de las disoluciones madre base hasta obtener sus concentraciones experimentales.

55

Virus. Se examinaron los compuestos para determinar la inhibición contra el virus Pichinde (arenavirus) cepa CoAn 3739 y el virus Junin (arenavirus) cepa Candid n.º 1. Se obtuvieron disoluciones madre virales mediante propagación en células Vero usando medio Eagle modificado (MEM, Sigma), complementado con suero bovino fetal al 2%, L-

60

glutamina 2 mM, penicilina 100 U/ml, estreptomycin 100 µg/ml y se titularon usando el ensayo de placas convencional (método presentado a continuación). Se almacenaron las disoluciones madre a -80°C hasta su uso.

5 Ensayo de reducción del rendimiento del virus. Se realizó el ensayo de rendimiento del virus mediante el ensayo de placas convencional sobre muestras de sobrenadante generadas a partir de células infectadas por virus incubadas con diferentes concentraciones de iminoazúcares. Se sembraron placas de cultivo celular de 24 pocillos con células en 1 ml de MEM con suero bovino fetal al 10%, células Vero (ATCC, Mannassas, VA; número de ATCC CCL-81) en MEM con sales de Earl (Sigma, St Louis, MO) complementado con L-glutamina 2 mM, estreptomycin/penicilina 100 U/ml y suero bovino fetal inactivado con calor al 2% y se incubaron a 37°C durante 24 horas o hasta ~80% de confluencia. Se reemplazó el medio por medio complementado con suero bovino fetal al 2% y se usaron 10 concentraciones de compuesto comenzando con 500 µM, 250 µM o 125 µM y se sometieron a prueba por triplicado usando 8 diluciones.

15 Se añadieron los compuestos a los pocillos apropiados y se incubaron durante 1 h a 37°C, 5% de CO₂. Tras una incubación de 1 h, se añadió virus a cada pocillo. Se requieren cuatro días para la infección por el virus PICV y cinco días por el virus JUNV. Tras la finalización de la infección, se recogió el sobrenadante para la titulación. Para titular PICV y JUNV, se usaron placas de 12 pocillos con células Vero confluentes al 80% en medio de crecimiento. Se diluyó el sobrenadante viral desde 10⁻³ hasta 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 viral (100 µl) y se reemplazó por 1 ml de agarosa de bajo punto de fusión al 2% calentada previamente mezclada 1:1 con MEM 2X (suero de ternero fetal al 5%) y se incubó a 37°C, 5% de CO₂ durante 6 días seguido por visualización de placas mediante tinción con rojo neutro. Se determinó la CI50 como la concentración del compuesto que daba como resultado una inhibición del virus del 50%.

25 La figura 7 compara la inhibición de virus Pichinde para control, UV-1, UV-3 y UV-4. Compuestos. Se prepararon disoluciones madre base de los siguientes compuestos en dimetilsulfóxido (DMSO) hasta obtener una concentración final máxima en DMSO del 0,5%: UV-1, UV-2, UV-3, UV-4, UV-5. Se diluyeron todos los compuestos a partir de las disoluciones madre base hasta obtener sus concentraciones experimentales. Virus. Se examinaron los compuestos para determinar la inhibición contra el virus Pichinde, cepa CoAn 3739.

30 Resultados: Se realizó el ensayo de rendimiento del virus tal como se describió anteriormente. Se encontró inhibición del virus PICV, cepa CoAn 3739 para los compuestos NB-DNJ, N7-O-DNJ y N9-DNJ. La inhibición de PICV *in vitro* dio como resultado una inhibición de más del 50% mediante NB-DNJ, una inhibición del 70% mediante N7-O-DNJ y una inhibición de más del 99% mediante N9-DNJ a una concentración de iminoazúcar de 100 µM.

35 La figura 8 muestra representaciones gráficas de inhibición para el virus Junin mediante los iminoazúcares UV-1, UV-2, UV-3, UV-4 y UV-5 como porcentaje de infectividad viral en comparación con control frente a la concentración del compuesto de iminoazúcar.

40 Compuestos. Se prepararon disoluciones madre base de los siguientes compuestos en dimetilsulfóxido (DMSO) hasta obtener una concentración final máxima en DMSO del 0,5%: UV-1, UV-2, UV-3, UV-4, UV-5. Se diluyeron todos los compuestos a partir de las disoluciones madre base hasta obtener sus concentraciones experimentales.

45 Virus. Se examinaron los compuestos contra el virus Junin, cepa Candid n.º 1.

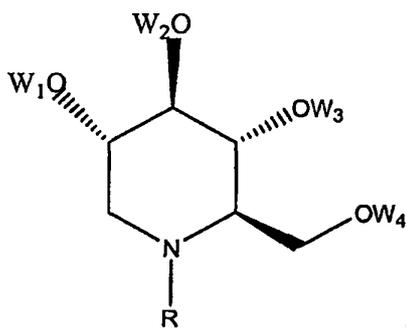
Resultados: Se realizó el ensayo de rendimiento del virus tal como se describió anteriormente. Se encontró inhibición del virus Junin para los compuestos NB-DNJ con una CE50 de 350 µM, NN-DNJ con una CE50 de 60 µM, y NAP-DNJ mostró protección con una CE50 de 10 µM. Los compuestos N7-O-DNJ y N9-DNJ tuvieron CE50 por encima de 500 µM.

50 Aunque lo anterior se refiere a realizaciones preferidas particulares, se entenderá que la presente invención no está limitada de ese modo. A los expertos habituales en la técnica se les ocurrirá que pueden realizarse diversas modificaciones en las realizaciones dadas a conocer y que se pretende que tales modificaciones estén dentro del alcance de la presente invención.

55 Todas las publicaciones, solicitudes de patente y patentes citadas en esta memoria descriptiva se incorporan al presente documento como referencia en su totalidad.

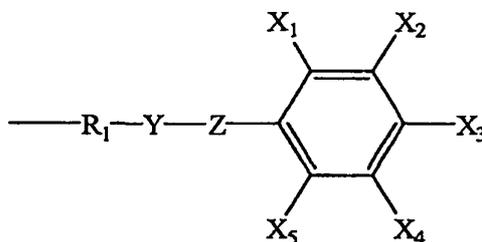
Aspectos de la invención son:

60 Aspecto 1. Un método de tratamiento o prevención de una enfermedad o estado producido por o asociado con un virus que pertenece a la familia *Arenaviridae*, comprendiendo el método administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula,



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

- 5 en la que R se selecciona de o bien grupos alquilo sustituidos o no sustituidos, grupos cicloalquilo sustituidos o no sustituidos, grupos arilo sustituidos o no sustituidos o bien grupos oxaalquilo sustituidos o no sustituidos; o en la que R es

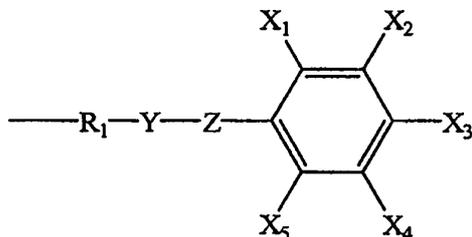


- 10 R₁ es un grupo alquilo sustituido o no sustituido;
- X₁₋₅ se seleccionan independientemente de H, NO₂, N₃ o NH₂;
- 15 Y está ausente o es un grupo alquilo C₁ sustituido o no sustituido, distinto de carbonilo; y
- Z se selecciona de un enlace o NH; siempre que cuando Z sea un enlace, Y esté ausente, y siempre que cuando Z sea NH, Y sea un grupo alquilo C₁ sustituido o no sustituido, distinto de carbonilo; y
- 20 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 aroilo sustituidos o no sustituidos o grupos haloalcanóilo sustituidos o no sustituidos.
- 25 Aspecto 2. El método del aspecto 1, en el que cada uno de W₁, W₂, W₃ y W₄ es hidrógeno.
- Aspecto 3. El método del aspecto 1, en el 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.
- 30 Aspecto 4. El método del aspecto 1, en el que R es grupo alquilo C₂-C₁₂.
- Aspecto 5. El método del aspecto 1, en el que R es grupo alquilo C₃-C₆.
- 35 Aspecto 6. El método del aspecto 1, en el que dicha administración comprende administrar B-butil-desoxinojirimicina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- Aspecto 7. El método del aspecto 1, en el que R es un grupo oxaalquilo.
- 40 Aspecto 8. El método del aspecto 1, en el que R es grupo oxaalquilo C₂-C₁₆ que contiene desde 1 hasta 3 átomos de oxígeno.
- Aspecto 9. El método del aspecto 1, en el que R es grupo oxaalquilo C₆-C₁₂ que contiene desde 1 hasta 2 átomos de oxígeno.
- 45 Aspecto 10. El método del aspecto 1, en el que dicha administración comprende administrar N-(7-oxadecil)desoxinojirimicina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Aspecto 11. El método del aspecto 1, en el que dicha administración comprende administrar N-(9-metoxinonil)desoxinójirimicina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Aspecto 12. El método del aspecto 1, en el que R es

5



Aspecto 13. El método del aspecto 12, en el que X₁ es NO₂ y X₃ es N₃.

10 Aspecto 14. El método del aspecto 12, en el que cada uno de X₂, X₄ y X₅ es hidrógeno.

Aspecto 15. El método del aspecto 1, en el que dicha administración comprende administrar N-(N-{4'-azido-2'-nitrofenil}-6-aminohexil)desoxinójirimicina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

15 Aspecto 16. El método del aspecto 1, en el que el sujeto es un mamífero.

Aspecto 17. El método del aspecto 1, en el que el sujeto es un ser humano.

20 Aspecto 18. El método del aspecto 1, en el que el virus se selecciona de virus Ippy; virus Lassa; virus de la coriomeningitis linfocítica; virus Mobala; virus Mopeia; virus Amapari; virus Flexal; virus Guanarito; virus Junin; virus Latino; virus Machupo; virus Oliveros; virus Paraná; virus Pichinde; virus Pirital; virus Sabiá; virus Tacaribe; virus Tamiami; virus Whitewater Arroyo; y virus Chapare.

25 Aspecto 19. El método del aspecto 1, en el que el virus es el virus Pichinde.

Aspecto 20. El método del aspecto 1, en el que el virus es el virus Junin.

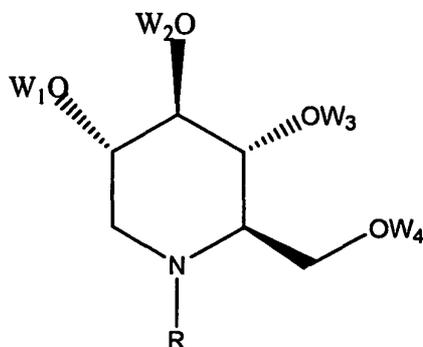
30 Aspecto 21. El método del aspecto 1, en el que la enfermedad o estado se selecciona de coriomeningitis linfocítica; fiebre de Lassa; fiebre hemorrágica argentina; fiebre hemorrágica boliviana; fiebre hemorrágica brasileña; fiebre de Tacaribe; fiebre hemorrágica venezolana; enfermedad similar a la gripe asociada con el virus Flexal; y fiebre hemorrágica asociada con el virus Whitewater Arroyo.

Aspecto 22. El método del aspecto 1, en el que la enfermedad o estado es la fiebre hemorrágica argentina.

35 Aspecto 23. El método del aspecto 1, en el que la enfermedad o estado es la fiebre de Lassa.

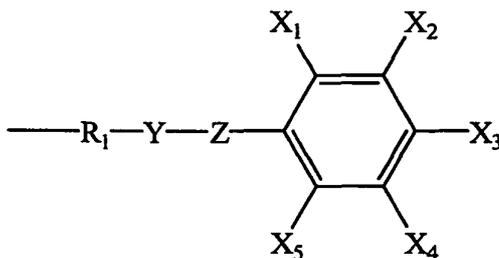
REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso, en una cantidad eficaz, en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o estado producido por o asociado con un virus que pertenece a la familia *Arenaviridae* en un sujeto,

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



R₁ es un grupo alquilo sustituido o no sustituido;

X₁₋₅ se seleccionan independientemente de 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 sea un enlace, Y esté ausente, y siempre que cuando Z sea NH, Y sea un grupo alquilo C₁ sustituido o no sustituido, distinto de carbonilo; 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.

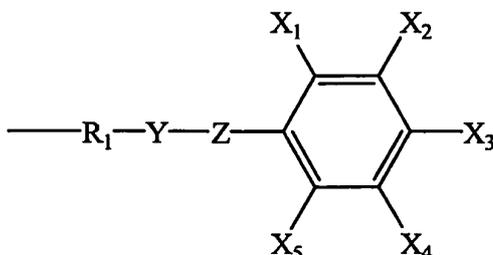
2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que cada uno de W₁, W₂, W₃ y W₄ es hidrógeno.
3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R se selecciona de grupos alquilo sustituidos o no sustituidos, grupos cicloalquilo sustituidos o no sustituidos, grupos arilo sustituidos o no sustituidos o grupos oxaalquilo sustituidos o no sustituidos.
4. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R es grupo alquilo C₂-C₁₂, tal como grupo alquilo C₃-C₆.
5. Compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es N-butil-desoxinójirimicina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
6. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R es un grupo oxaalquilo, tal como grupo oxaalquilo C₂-C₁₆ que contiene desde 1 hasta 3 átomos de oxígeno o grupo oxaalquilo C₆-C₁₂ que contiene desde 1 hasta 2 átomos de oxígeno.
7. Compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es N-(7-oxadecil)desoxinójirimicina o una

sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

8. Compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es N-(9-metoxinonil)desoxinójirimicina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

5

9. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R es



10. 10. Compuesto según la reivindicación 9, en el que X₁ es NO₂ y X₃ es N₃.

11. Compuesto según la reivindicación 9, en el que cada uno de X₂, X₄ y X₅ es hidrógeno.

12. 15. Compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es N-(N-{4'-azido-2'-nitrofenil}-6-aminoheptil)desoxinójirimicina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

13. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el sujeto es un mamífero, tal como un ser humano.

14. 20. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el virus se selecciona de virus Ippy; virus Lassa; virus de la coriomeningitis linfocítica; virus Mobala; virus Mopeia; virus Amapari; virus Flexal; virus Guanarito; virus Junin; virus Latino; virus Machupo; virus Oliveros; virus Paraná; virus Pichinde; virus Pirital; virus Sabiá; virus Tacaribe; virus Tamiami; virus Whitewater Arroyo; y virus Chapare.

15. 25. Compuesto según la reivindicación 1, en el que la enfermedad o estado se selecciona de coriomeningitis linfocítica; fiebre de Lassa; fiebre hemorrágica argentina; fiebre hemorrágica boliviana; fiebre hemorrágica brasileña; fiebre de Tacaribe; fiebre hemorrágica venezolana; enfermedad similar a la gripe asociada con el virus Flexal; y fiebre hemorrágica asociada con el virus Whitewater Arroyo.

Fig. 1A

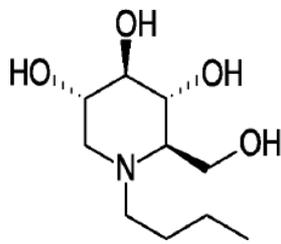


Fig. 1B

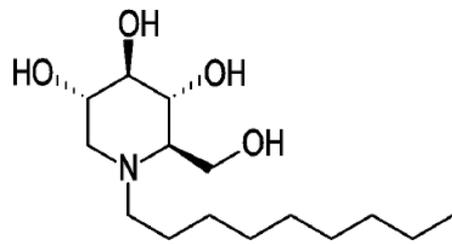


Fig. 1C

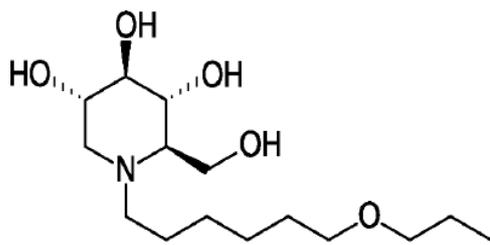


Fig. 1D

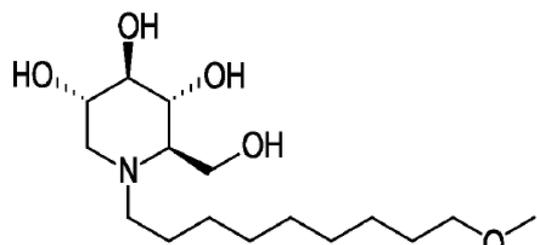


Fig. 1E

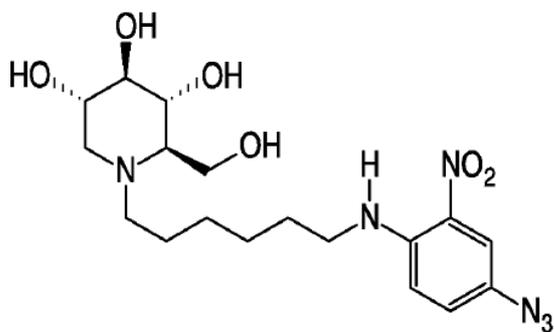


Fig. 2

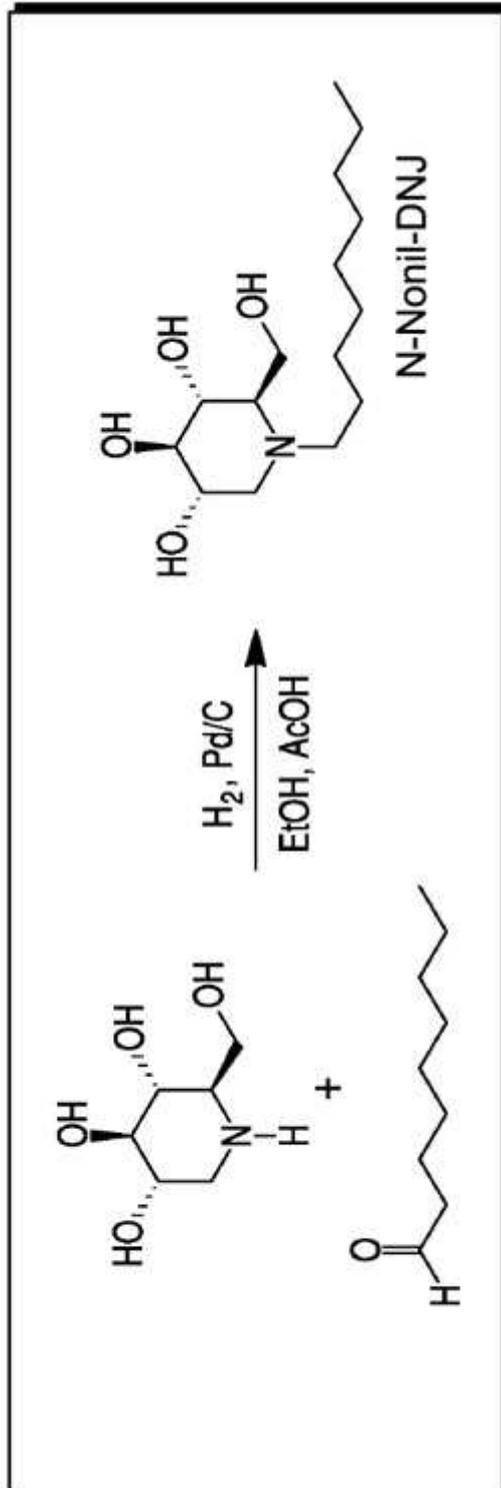


Fig. 3A

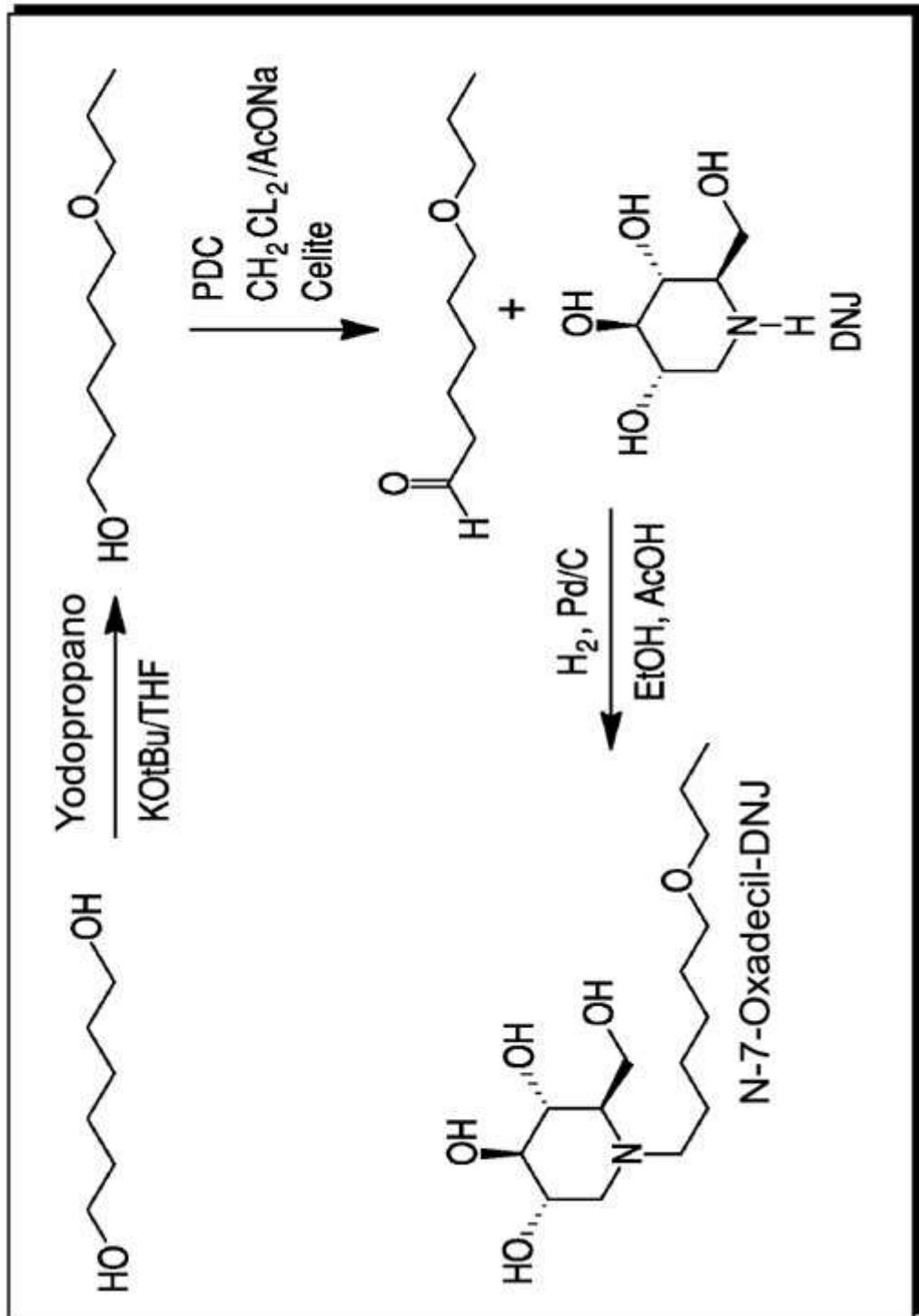


Fig. 3B

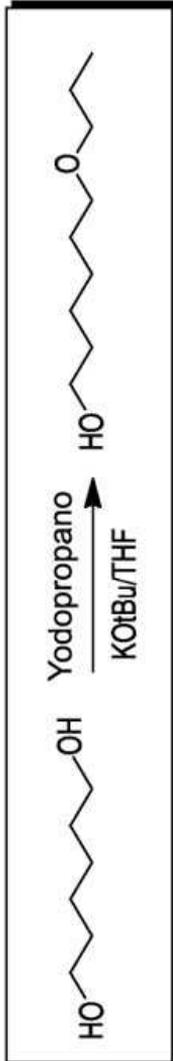


Fig. 3C

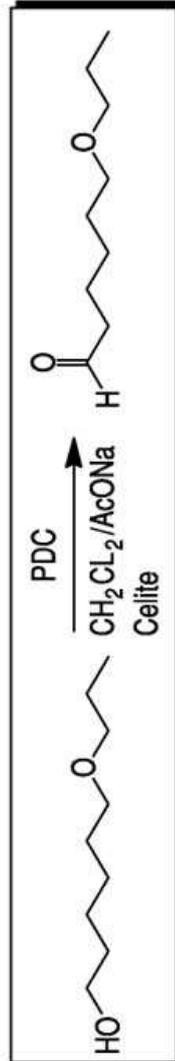


Fig. 3D

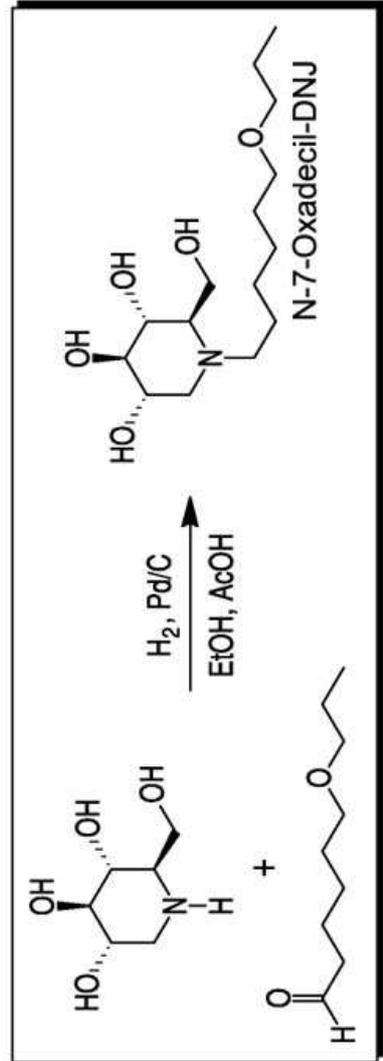


Fig. 4A

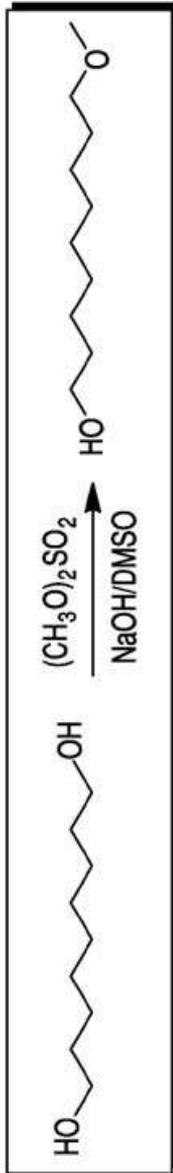


Fig. 4B

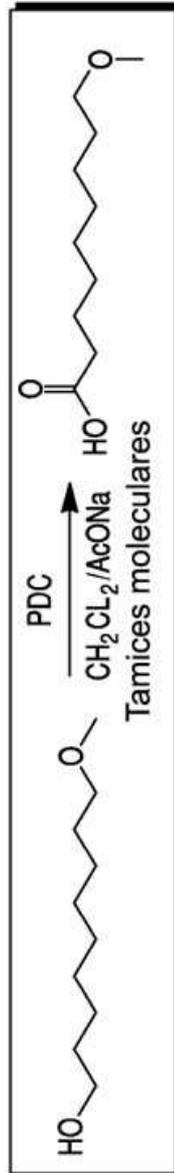


Fig. 4C

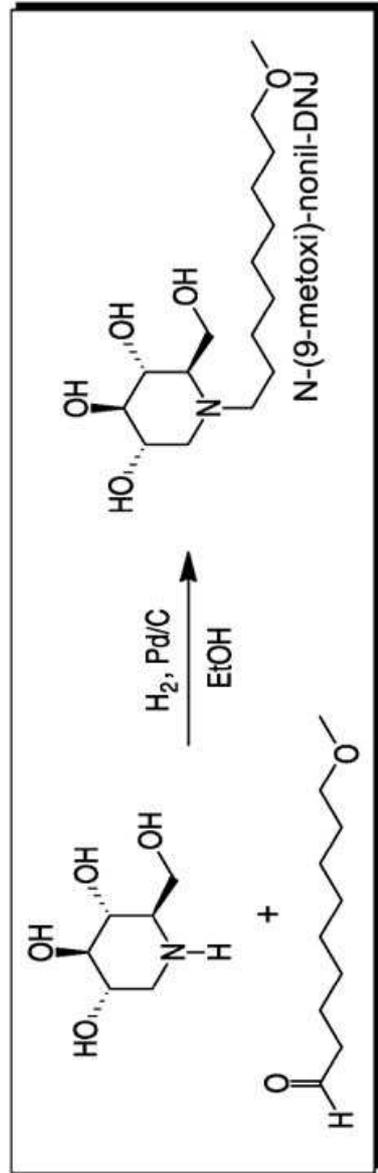


Fig. 5

Resultados de arenavirus (Pichinde)

. Liberación de virus, % del control

. Concentración de fármaco 100 uM

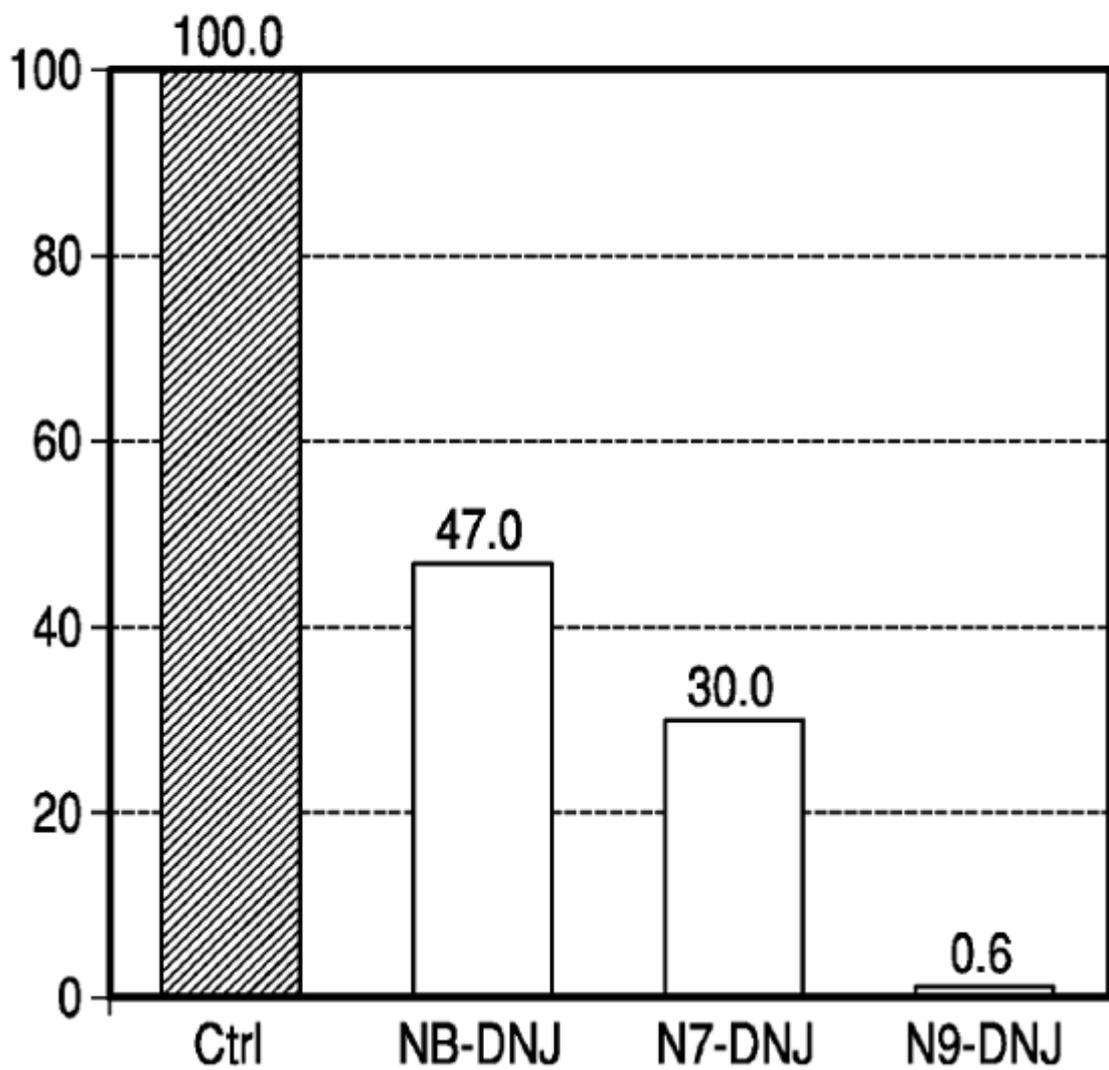


Fig. 6

Actividad frente a arenavirus

| Compuesto | PICV | | JUNV | |
|-----------|---|---------|---|---------|
| | Infectividad del virus a conc. de compuesto de 100 uM | CI50 uM | Infectividad del virus a conc. de compuesto de 100 uM | CI50 uM |
| UV-1 | 47.0% | >250 | 100.0% | 350 |
| UV-2 | -- | -- | 8.0% | 60 |
| UV-3 | 30.0% | >250 | 80.0% | >500 |
| UV-4 | 0.6% | -- | 100.0% | >500 |
| UV-5 | -- | 40 | 0.2% | 10 |

Abreviaturas: PICV - virus Pichinde; JUNV - virus Junin; --- Datos no disponibles

Fig. 7

ACTIVIDAD ANTIVIRAL: VIRUS PICHINDE
Infectividad del virus; % del control, a concentración de
compuesto de 100 μ M

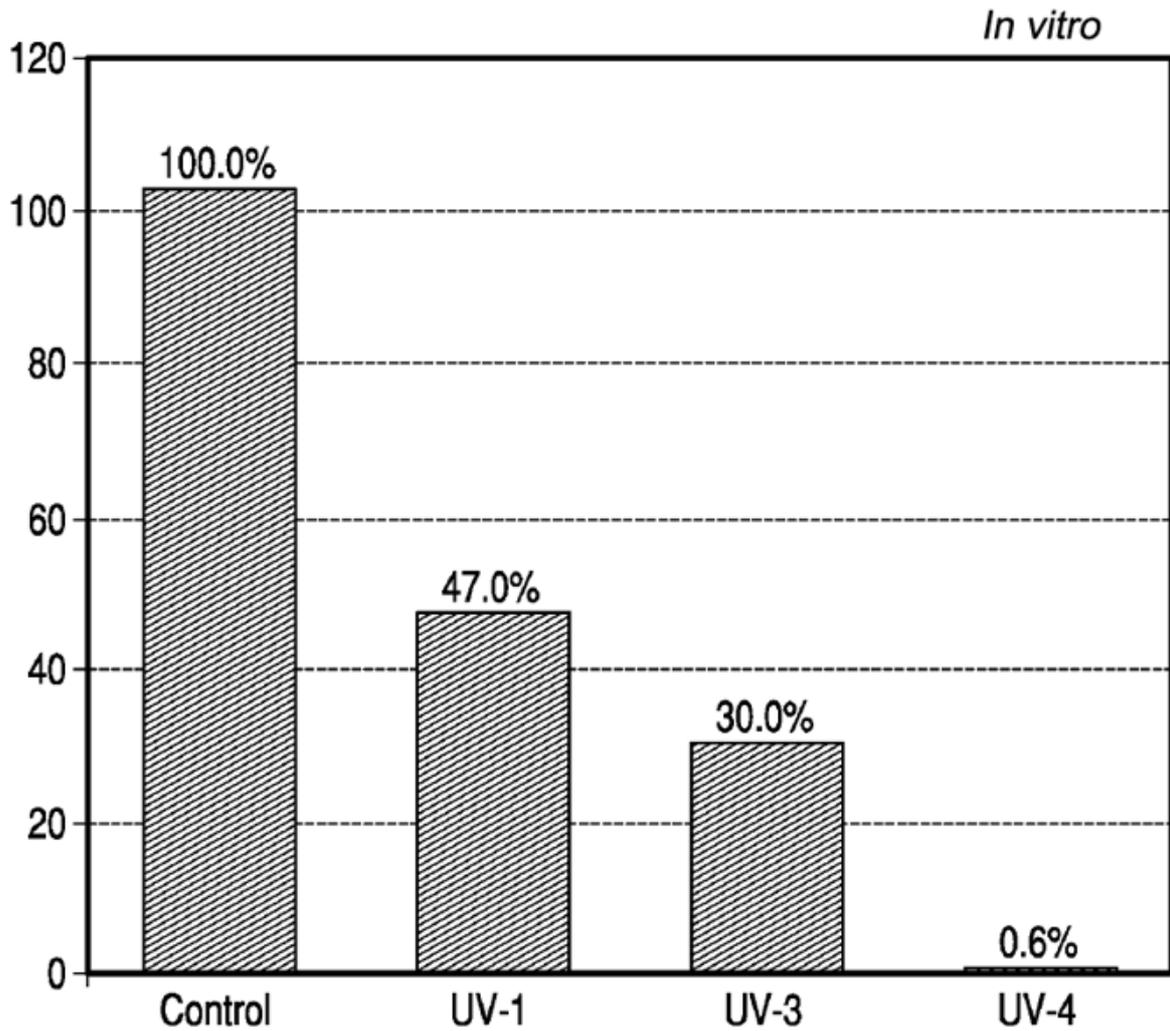


Fig. 8

