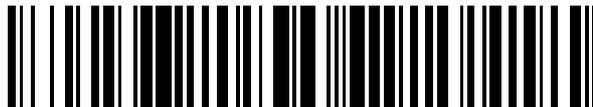


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 579 628**

51 Int. Cl.:

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 10744432 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.11.2015 EP 2398321**

54 Título: **Iminoazúcares y métodos de tratamiento de enfermedades virales**

30 Prioridad:

23.02.2009 US 202367 P
04.09.2009 US 272255 P

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

12.08.2016

73 Titular/es:

EMERGENT VIROLOGY LLC (50.0%)
400 Professional Dr., Suite 400
Gaithersburg MD 20879, 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 2 579 628 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 enfermedades virales

5 **Solicitudes relacionadas**

La presente solicitud reivindica prioridad sobre las solicitudes provisionales estadounidenses n.ºs 61/202.367 presentada el 23 de febrero de 2009 y 61/272.255 presentada el 4 de septiembre de 2009.

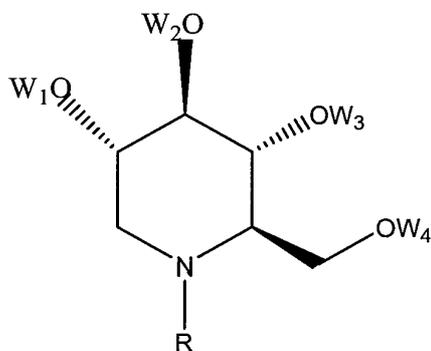
10 **Campo**

La presente solicitud se refiere a iminoazúcares y al tratamiento o la prevención de infecciones virales con iminoazúcares y, en particular, a iminoazúcares y al tratamiento o la prevención de enfermedades virales asociadas con virus del Dengue.

15 **Sumario**

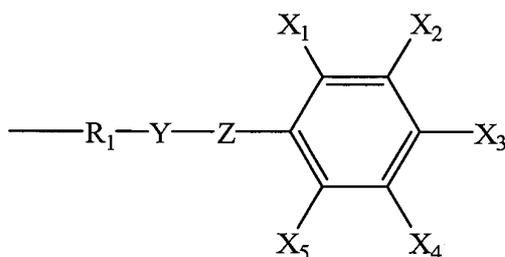
El tratamiento o la prevención de una infección por virus del Dengue que comprende la administración a un sujeto que lo necesita de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula,

20



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R es un grupo oxaalquilo no sustituido; o en la que R es

25



R₁ es un grupo alquilo no sustituido;

30 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

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

40

Dibujos

Las figuras 1(A)-(E) presentan fórmulas químicas de los siguientes iminoazúcares: A) *N*-butil-desoxinojirimicina (NB-DNJ o UV-1); B) *N*-nonil-desoxinojirimicina (NN-DNJ o UV-2); C) *N*-(7-oxadecil)desoxinojirimicina (N7-O-DNJ o N7-DNJ o UV-3); D) *N*-(9-metoxinonil)desoxinojirimicina (N9-DNJ o UV-4); E) *N*-(*N*-(4'-azido-2'-nitrofenil)-6-amino-hexil)desoxinojirimicina (NAP-DNJ o UV-5).

45

La figura 2 es un gráfico que presenta la protección celular frente al virus del Dengue por NB-DNJ, NN-DNJ y N7-O-DNJ.

5 La figura 3 es un gráfico de la toxicidad celular de NB-DNJ, NN-DNJ y N7-O-DNJ.

La figura 4 es un esquema de síntesis para NN-DNJ.

10 Las figuras 5A-D ilustran la síntesis de N7-O-DNJ. En particular, la figura 5A muestra una secuencia de reacciones que conducen a N7-O-DNJ; la figura 5B ilustra la preparación de 6-propiloxi-1-hexanol; la figura 5C ilustra la preparación de 6-propiloxi-1-hexanal; la figura 5D ilustra la síntesis de N7-O-DNJ.

15 Las figuras 6A-C se refieren a la síntesis de *N*-(9-metoxinonil)desoxinojirimicina. En particular, la figura 6A ilustra la preparación de 9-metoxi-1-nonanol; la figura 6B ilustra la preparación de 9-metoxi-1-nonanal; la figura 6C ilustra la síntesis de *N*-(9-metoxinonil)desoxinojirimicina.

La figura 7 presenta datos sobre la inhibición de la liberación de virus del Dengue por N7-O-DNJ; N9-DNJ y NAP-DNJ.

20 La figura 8 es una tabla que presenta valores de CI_{50} frente al virus del Dengue para NB-DNJ (UV-1), NN-DNJ (UV-2), N7-O-DNJ (UV-3), N9-DNJ (UV-4) y NAP-DNJ (UV-5).

25 La figura 9 presenta datos sobre la inhibición de la liberación de virus del Dengue por los siguientes compuestos de iminoazúcar UV: NBDNJ (UV-1); NN-DNJ (UV-2); N7-O-DNJ (UV-3); N9-DNJ (UV-4); NAP-DNJ (UV-5).

La figura 10 muestra la protección de ratones frente a virus del Dengue por UV-4 (N9-DNJ).

Las figuras 11 A-C se refieren a la protección de ratones frente a virus del Dengue por UV-4 (N9-DNJ).

30 Descripción detallada

Definición de términos

35 A menos que se especifique otra cosa, “un” o “una” significa “uno o más.”

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.

40 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.

45 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 infección viral, respectivamente.

50 Solicitudes relacionadas

Solicitud provisional estadounidense n.º 61/202.367 presentada el 23 de febrero de 2009.

55 Divulgación

Los presentes inventores descubrieron que determinados iminoazúcares, tales como los derivados de desoxinojirimicina, pueden ser eficaces contra un virus del Dengue 1-4.

60 En particular, los iminoazúcares pueden ser útiles para tratar o prevenir una enfermedad o un estado producido por o asociado con un virus del Dengue 1-4. En algunas realizaciones, los iminoazúcares pueden aumentar la probabilidad o tasa de supervivencia para un sujeto infectado por un virus del Dengue.

Virus del Dengue

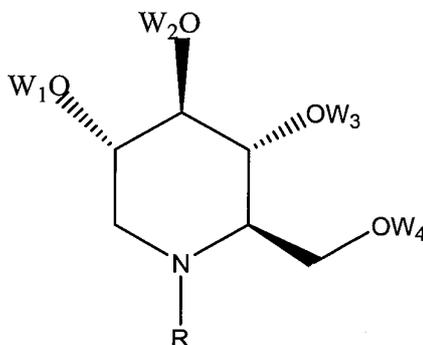
65 El virus del Dengue pertenece al género *Flavivirus* de la familia *Flaviridae* y provoca fiebre hemorrágica del Dengue (DHF). El virus del Dengue incluye cuatro serotipos estrechamente relacionados, habitualmente denominados

Dengue 1, Dengue 2, Dengue 3 y Dengue 4. La recuperación de la infección por uno de ellos proporciona inmunidad para toda la vida contra ese serotipo, pero sólo confiere protección parcial y transitoria contra la infección por los otros tres. Existen buenas evidencias de que la infección secuencial aumenta el riesgo de enfermedad más grave, dando como resultado DHF. Epidemias de DHF emergentes están provocando cada vez más preocupación en América y Asia, en las que los cuatro virus del Dengue son endémicos. DHF se ha convertido en una causa principal de hospitalización y muerte entre niños en varios países. En 2007, había más de 890.000 casos notificados de dengue en América, de los cuales 26.000 casos eran DHF.

El dengue se transmite principalmente por el mosquito *Aedes aegypti* y es la enfermedad viral transportada por mosquitos más común en seres humanos. A nivel mundial, 2.500 millones de personas (el 40% de la población mundial) viven en zonas templadas en las que *Aedes aegypti* es común y puede transmitirse el dengue. El rápido crecimiento de ciudades tropicales y sus poblaciones de seres humanos y mosquitos está provocando números cada vez mayores de personas en contacto con este vector. La difusión geográfica tanto de los vectores de mosquitos como del virus ha conducido a un resurgimiento global de fiebre del Dengue epidémica y a la aparición de fiebre hemorrágica del Dengue (DHF).

Inmunoazúcares

En muchas realizaciones, el iminoazúcar puede ser desoxinojirimicina N-sustituida. En algunas realizaciones, la 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.

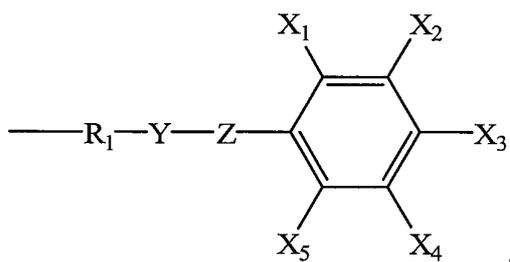
En algunas realizaciones, R puede seleccionarse de grupos alquilo sustituidos o no sustituidos, grupos cicloalquilo sustituidos o no sustituidos, grupos arilo sustituidos o no sustituidos o grupos oxaalquilo sustituidos o no sustituidos.

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 R₁ es un grupo alquilo sustituido o no sustituido;

5 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

10 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.

15 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.

20 En algunas realizaciones, el iminoazúcar puede ser uno de los compuestos presentados en la figura 1. Pueden sintetizarse iminoazúcares, tales como derivados de desoxinjiramicina, tal como se da a conocer, 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 US2007/0275998.

25 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, bencenosulfonato, 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.

35 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.

40 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.

45 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica puede consistir esencialmente en iminoazúcar, lo que puede significar que el iminoazúcar es el único principio activo en la composición.

50 Aún en algunas realizaciones, el iminoazúcar 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.

55 El iminoazúcar puede administrarse a una célula o un individuo 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 del Dengue incluyen vertebrados, tales como mamíferos incluyendo roedores y primates, incluyendo seres humanos.

5 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 del Dengue 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 del Dengue en un sujeto que está libre del mismo.

15 Por tanto, por ejemplo, el tratamiento de la infección producida por o asociada con un virus del Dengue 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.

25 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.

40 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.

50 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 el virus del Dengue 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.

55 Las realizaciones descritas en el presente documento se ilustran adicionalmente mediante los siguientes ejemplos de trabajo.

Ejemplos de trabajo

60 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

5 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 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 (10-40%) 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).

3. Síntesis de N-(9-metoxi)-nonil-DNJ

3a. Preparación de 9-metoxi-1-nonanol

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

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

25 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 35 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.

3b. Preparación de 9-metoxi-1-nonanol

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

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-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 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.

15 3c Síntesis de N-(9-metoxi)-nonil-DNJ

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

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

Procedimiento: Se cargó un matraz de 50-ml, de 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 trituró 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.

35 4. Efecto de iminoazúcares contra el virus del Dengue

La figura 2 muestra la protección celular frente a virus del Dengue por NB-DNJ, NN-DNJ, y N7-O-DNJ. Procedimiento. Se realizó un ensayo de inhibición del efecto citopático (CPE) inducido por virus con los compuestos UV a concentraciones de desde 0,122 hasta 500 μ M.

Se examinaron los compuestos para determinar la inhibición contra virus del Dengue tipo 2 (DENV2), cepa de Nueva Guinea C. Se prepararon reservas de virus mediante propagación en células Vero usando medio Eagle modificado 1x (MEM, Gibco), complementado con suero bovino fetal al 2%, L-glutamina 2 mM, penicilina 100 U/ml, estreptomycin 100 μ g/ml y se titularon usando el ensayo de placas convencional. Se almacenaron las reservas de virus a -80°C hasta su uso.

Se sembraron en placa células Vero (línea de células epiteliales renales de mono verde africano) obtenidas de la Colección Americana de Cultivos Tipo (ATCC, Manassas, Virginia) en placas de fondo plano de 96 pocillos tratadas para cultivo celular a 37°C en un incubador con el 5% de CO₂ durante 24 h antes del ensayo. Se realizaron las pruebas en medio Eagle modificado, complementado con suero bovino fetal al 2%, L-glutamina 2 mM, penicilina 100 U/ml, estreptomycin 100 μ g/ml, comenzando con compuestos a 500 μ M, disminuyendo hasta 0,122 μ M. En el día del ensayo, se aspiraron los medios y se trataron las células con compuestos a las diversas concentraciones. Tras 1 h de tratamiento previo con fármaco a 37°C, se añadió virus del Dengue a las células con bajas multiplicidades de infección (MOI). A 1 h tras la infección, se lavaron las células y se añadieron medios que contenían compuestos. Se dejó desarrollar el ensayo durante 6 días a 37°C en un incubador con el 5% de CO₂, tiempo durante el cual los pocillos de control infectados por virus, sin tratar, mostraron CPE. Tras el periodo tras la infección, se retiraron los sobrenadantes de cultivo de las placas y se sometieron a ensayo mediante ensayo de LDH (CytoTox96, Promega, WI) según las recomendaciones del fabricante para determinar el daño celular inducido por virus (liberación de enzima citoplasmática lactato deshidrogenasa). Se usaron lecturas de DO para calcular y

comparar el efecto citopático en porcentaje de células tratadas con compuestos o controles. El experimento demuestra que los compuestos UV son eficaces para proteger células frente a la muerte por virus del Dengue, de una manera dependiente de la dosis.

5 La figura 3 presenta datos de toxicidad celular para NB-DNJ, NN-DNJ y N7-O-DNJ.

Procedimiento. Se sometieron a prueba NB-DNJ, NN-DNJ y N7-O-DNJ a concentraciones de desde 0,122 hasta 500 uM para determinar la toxicidad frente a células Vero. Se sembraron en placa células Vero (línea de células epiteliales renales de mono verde africano) obtenidas de la Colección Americana de Cultivos Tipo (ATCC, Manassas, Virginia) en placas de fondo plano de 96 pocillos tratadas para cultivo celular 24 h antes del ensayo. Se realizaron las pruebas en medio Eagle modificado, complementado con suero bovino fetal al 2%, L-glutamina 2 mM, penicilina 100 U/ml, estreptomycinina 100 ug/ml, comenzando con compuestos a 500 μ M, disminuyendo hasta 0,122 uM. Se cultivaron las células a 37°C, en un incubador con el 5% de CO₂ y se sometieron las placas a ensayo mediante el ensayo de LDH (CytoTox96, Promega, WI) según las recomendaciones del fabricante para determinar el daño celular inducido (liberación de enzima citoplasmática lactato deshidrogenasa). Se usaron lecturas de DO para calcular y comparar el efecto citopático en porcentaje de células tratadas con compuestos o controles. El experimento demuestra que N7-O-DNJ y NB-DNJ no son tóxicos para las células Vero. NN-DNJ comienza a mostrar toxicidad para las células a concentraciones superiores a ~20 uM.

20 La figura 7 presenta datos sobre la inhibición de la liberación de virus del Dengue por N7-O-DNJ; N9-DNJ y NAP-DNJ.

Procedimiento. Se infectaron con virus cultivos de células Vero control y cultivos de células Vero tratadas con compuestos 100 uM 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.

Se realizó el ensayo de placas del virus en células Vero sembradas en placas de 6 pocillos a 5x10⁵ células por pocillo en medio Eagle modificado 1X (Gibco), complementado con suero bovino fetal al 2%, L-glutamina 2 mM, penicilina 100 U/ml, estreptomycinina 100 ug/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, estreptomycinina 100 ug/ml. 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 del Dengue infeccioso se reduce significativamente tras el tratamiento con compuestos de iminoazúcar UV.

40 La figura 9 presenta datos sobre la inhibición de la liberación del virus del Dengue 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). Se infectaron con virus cultivos de células Vero control y cultivos de células Vero tratadas con los compuestos UV a las concentraciones mostradas 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. Se realizó el ensayo de placas de virus en células Vero sembradas en placas de 6 pocillos a 5x10⁵ células por pocillo en medio Eagle modificado 1x (Gibco), complementado con suero bovino fetal al 2%, L-glutamina 2 mM, penicilina 100 U/ml, estreptomycinina 100 ug/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, estreptomycinina 100 ug/ml.

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 del Dengue infeccioso se reduce significativamente tras el tratamiento con compuestos de iminoazúcar UV.

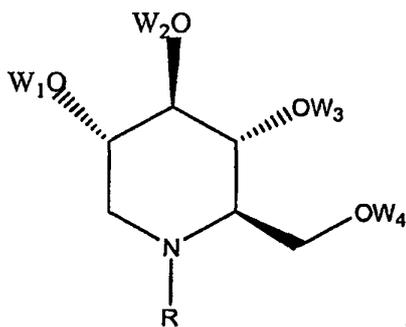
60 Las figuras 10 y 11 A-C muestran la protección de ratones frente a virus del Dengue por UV-4 (N9-DNJ). En este modelo, se infectan ratones AG129, que son ratones 129/Sv que carecen de receptores tanto para interferón alfa/beta como para IFN-gamma, con virus del Dengue 2, cepa S221, mediante inyección intravenosa.

Los ratones mueren por muerte aguda/temprana mediada por TNF-a 4-5 días tras la infección, véase Shresta, S., *et al.*, J Virol, 2006. 80(20): págs. 10208-17. Cada grupo de experimento contenía 5 ratones de sexo coincidente y de 5-6 semanas de edad. Se inyectaron a los ratones por vía intravenosa a través de la vena de la cola 10¹¹ equivalentes genómicos de DENV2, cepa S221, 30 min tras administrarse por vía oral la primera dosis de N9-DNJ. Se administró N9-DNJ por vía oral dos veces al día a 200, 100, 50 y 10 mg/kg. Se administró el compuesto antiviral

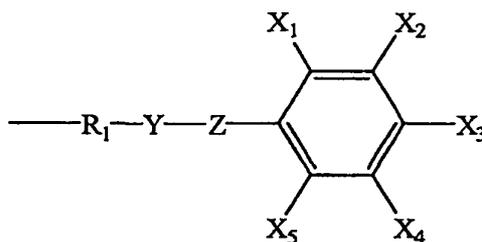
ribavirina 100 mg/kg por vía subcutánea una vez al día y se incluyó como control positivo junto con un grupo de sólo PBS. Se sacrificaron los animales que mostraban enfermedad intensa durante el experimento (tal como se determinó mediante una pérdida de peso del 20%, letargo extremo, pelaje alterado o parálisis). Los ratones mostraron una mejora estadísticamente significativa en cuanto a la supervivencia a todas las concentraciones de fármaco: 100 mg/kg ($p=0,002$ frente a PBS) y 10 mg/kg ($p=0,034$ frente a PBS).

Aspectos de la invención son:

Aspecto 1. Un método de tratamiento o prevención de una infección por virus del Dengue que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula,



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R es grupos oxaalquilo sustituidos o no sustituidos; o en la que R es



R₁ es un grupo oxaalquilo;

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

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 es un grupo oxaalquilo.

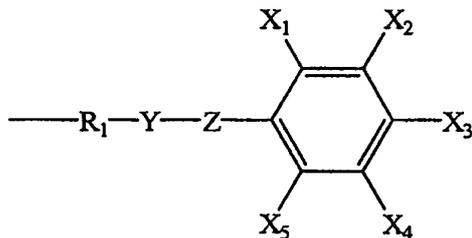
Aspecto 4. El método del aspecto 1, en el que R es grupo oxaalquilo C₂-C₁₆ que contiene desde 1 hasta 3 átomos de oxígeno.

Aspecto 5. El método del aspecto 1, en el que R es grupo oxaalquilo C₆-C₁₂ que contiene desde 1 hasta 2 átomos de oxígeno.

Aspecto 6. El método del aspecto 1, en el que el compuesto es N-(7-oxadecil)desoxinojirimicina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Aspecto 7. El método del aspecto 1, en el que el compuesto es N-(9-metoxinonil)desoxinojirimicina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Aspecto 8. El método del aspecto 1, en el que R es



5 Aspecto 9. El método del aspecto 8, en el que X₁ es NO₂ y X₃ es N₃.

Aspecto 10. El método del aspecto 8, en el que cada uno de X₂, X₄ y X₅ es hidrógeno.

10 Aspecto 11. El método del aspecto 1, en el que el compuesto es *N*-(*N*-{4'-azido-2'-nitrofenil}-6-aminohexil)desoxinjirimicina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Aspecto 12. El método del aspecto 1, en el que la infección viral está producida por o asociada con un virus del Dengue 2.

15 Aspecto 13. El método del aspecto 1, en el que el sujeto es un mamífero.

Aspecto 14. El método del aspecto 1, en el que el sujeto es un ser humano.

20 Aspecto 15. El método del aspecto 1, en el que dicha administración previene la infección por virus del Dengue en el sujeto.

Aspecto 16. El método del aspecto 15, en el que R es un grupo oxalquilo.

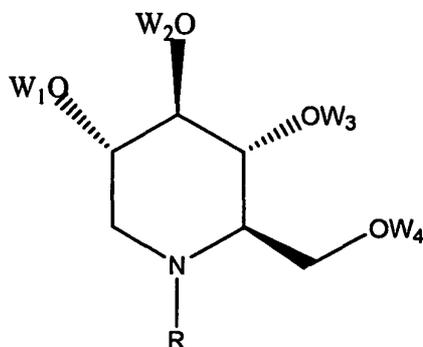
25 Aspecto 17. El método del aspecto 15, en el que R es grupo oxalquilo C2-C16 que contiene desde 1 hasta 3 átomos de oxígeno.

Aspecto 18. El método del aspecto 15, en el que R es grupo oxalquilo C6-C12 que contiene desde 1 hasta 2 átomos de oxígeno.

30 Aspecto 19. El método del aspecto 15, en el que el compuesto es *N*-(9-metoxinonil)desoxinjirimicina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula,

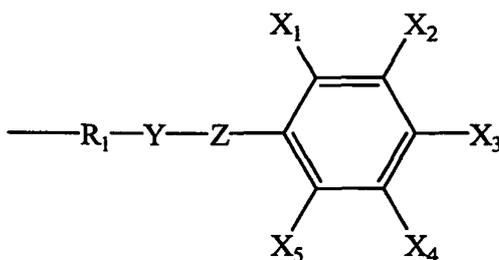


5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso, en una cantidad eficaz, en el tratamiento o la prevención de una infección por virus del Dengue en un sujeto que lo necesita,

10

en la que R es un grupo oxaalquilo no sustituido; o en la que R es



15

R₁ es un grupo alquilo 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

20

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

25

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 haloalcanoílo sustituidos o no sustituidos.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que cada uno de W₁, W₂, W₃ y W₄ es hidrógeno.

30

3. 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.

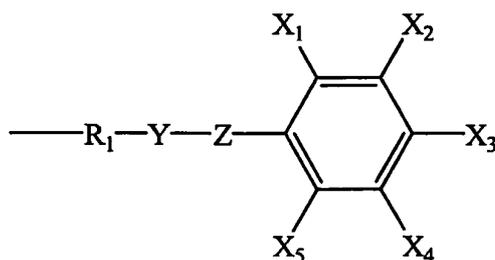
35

4. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto es N-(7-oxadecil)desoxinojirimicina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

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

40

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



7. Compuesto según la reivindicación 6, en el que X₁ es NO₂ y X₃ es N₃.
- 5 8. Compuesto según la reivindicación 6, en el que cada uno de X₂, X₄ y X₅ es hidrógeno.
9. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto es N-(N-{4'-azido-2'-nitrofenil}-6-aminoheptil)desoxinoriboflavinosa o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 10 10. Compuesto según la reivindicación 1, en el que la infección viral está producida por o asociada con un virus del Dengue 2.
11. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el sujeto es un mamífero, tal como un ser humano.
- 15 12. Compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho uso, en una cantidad eficaz, previene la infección por virus del Dengue en el sujeto.
13. Compuesto según la reivindicación 12, en el que R es un grupo oxalquilo.
- 20 14. Compuesto según la reivindicación 12, en el que R es grupo oxalquilo C2-C16 que contiene desde 1 hasta 3 átomos de oxígeno, tal como grupo oxalquilo C6-C12 que contiene desde 1 hasta 2 átomos de oxígeno.
15. Compuesto según la reivindicación 12, en el que el compuesto es N-(9-metoxinonil)desoxinoriboflavinosa o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

25

Fig. 1A

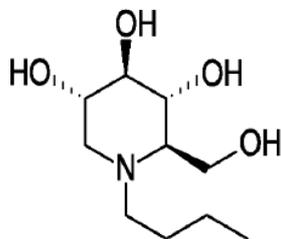


Fig. 1B

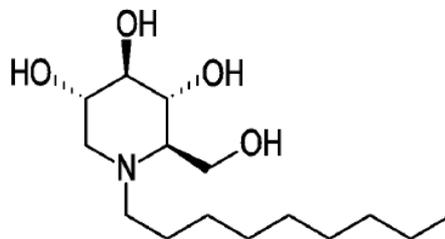


Fig. 1C

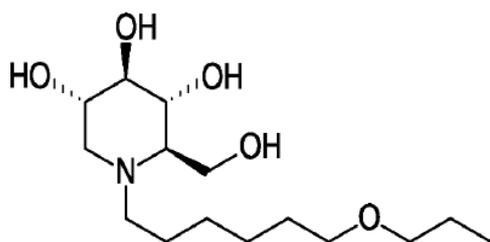


Fig. 1D

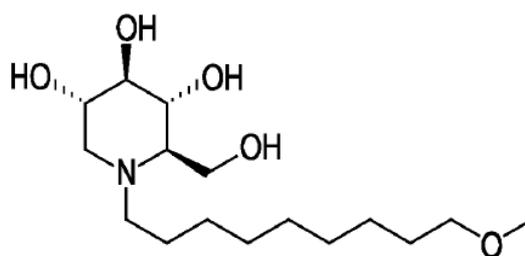


Fig. 1E

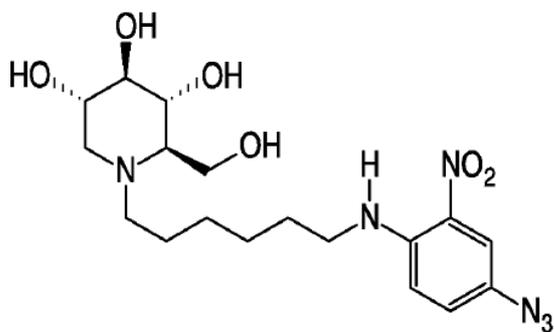


Fig. 2

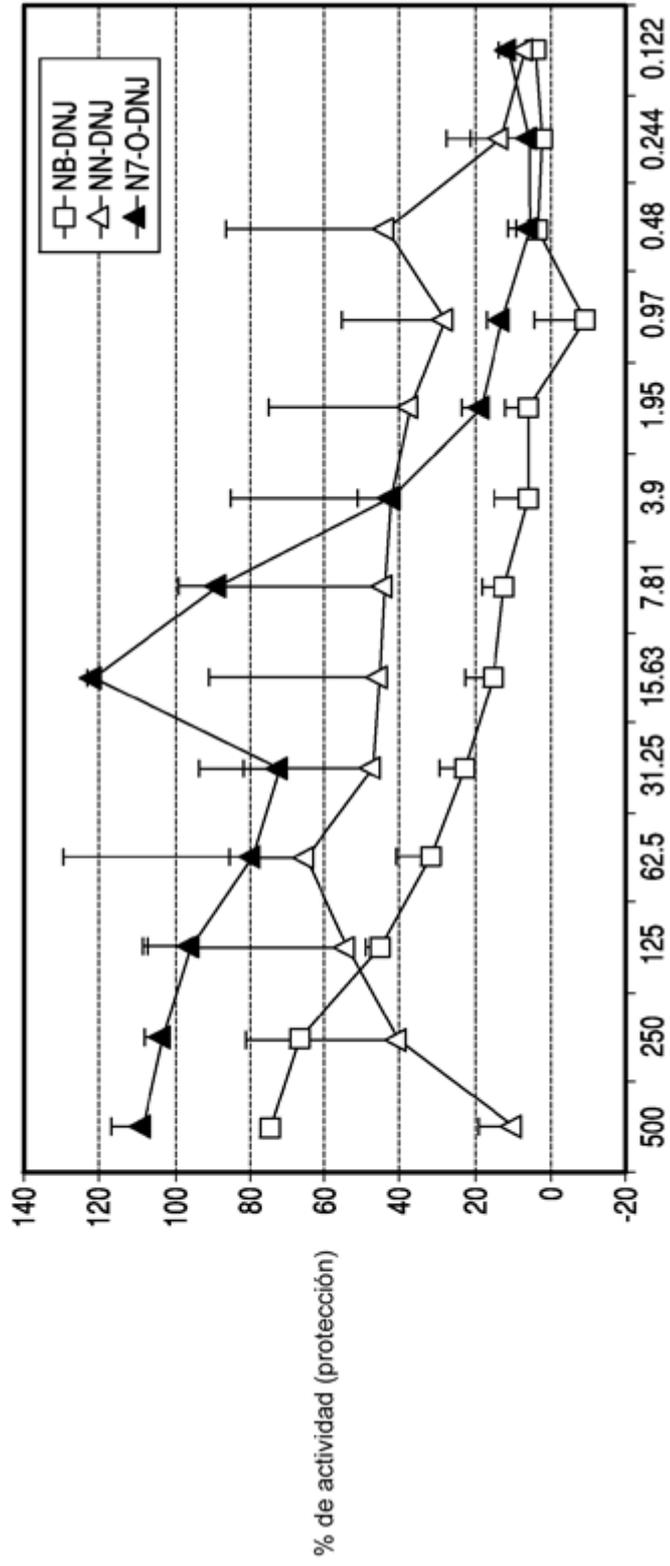


Fig. 3

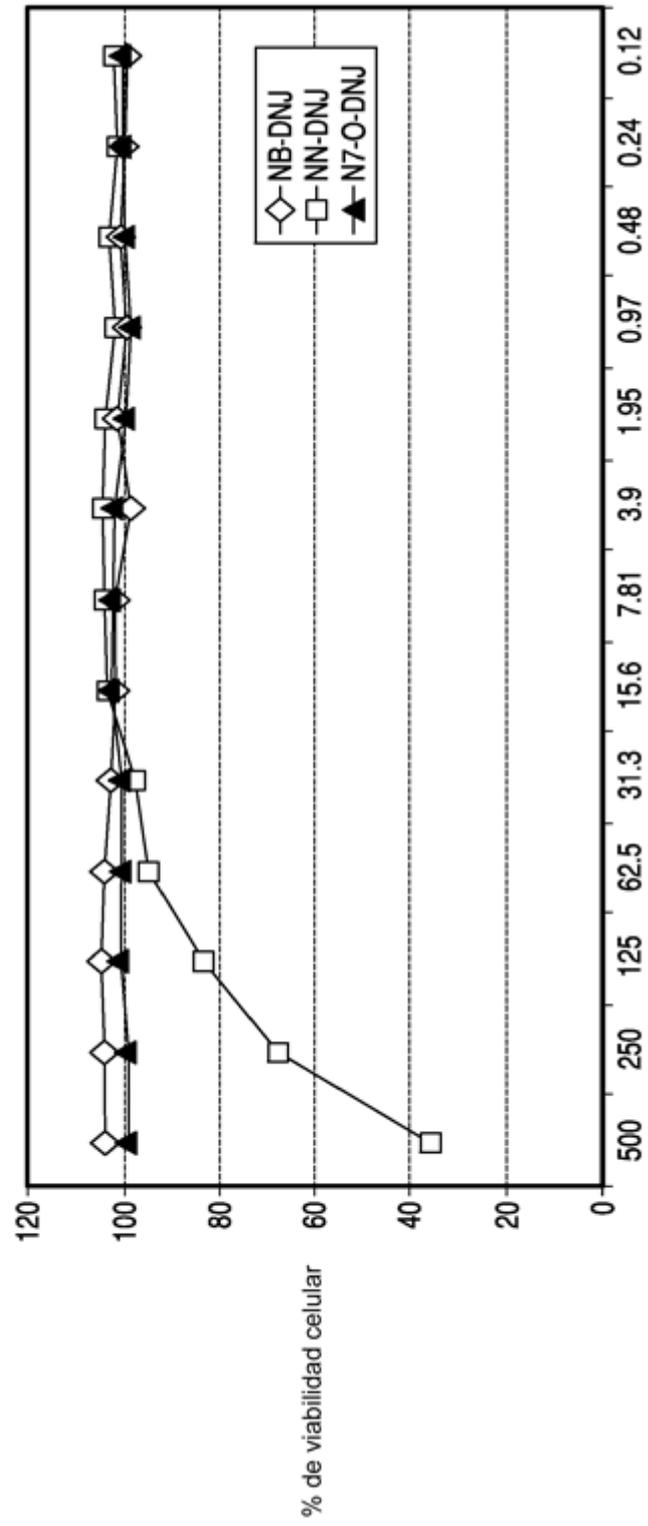


Fig. 4

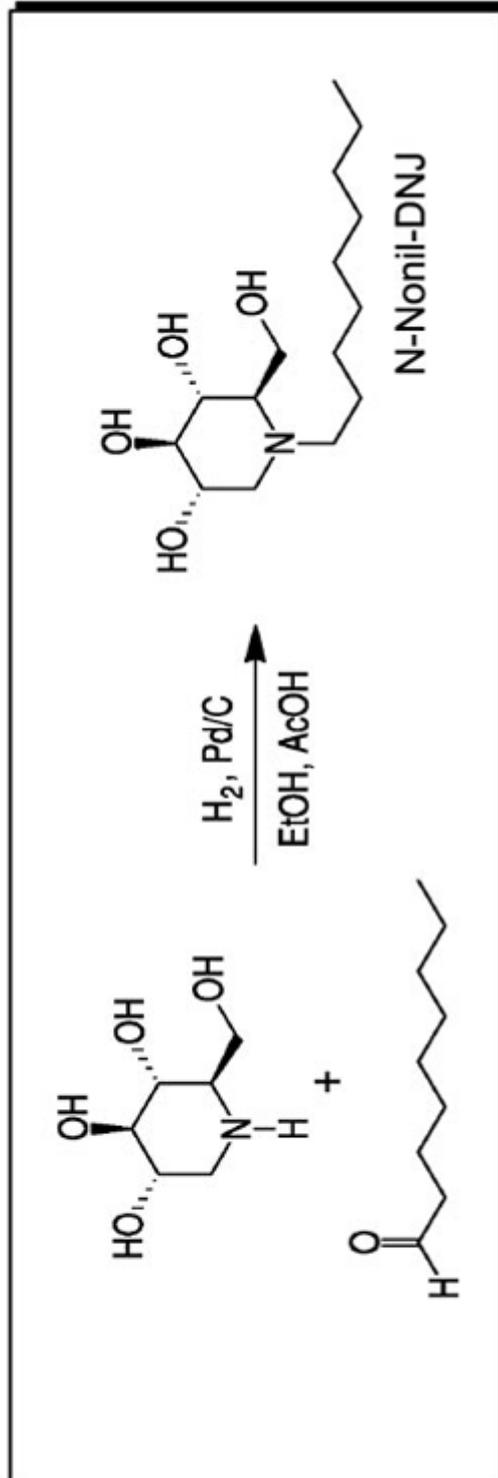


Fig. 5A

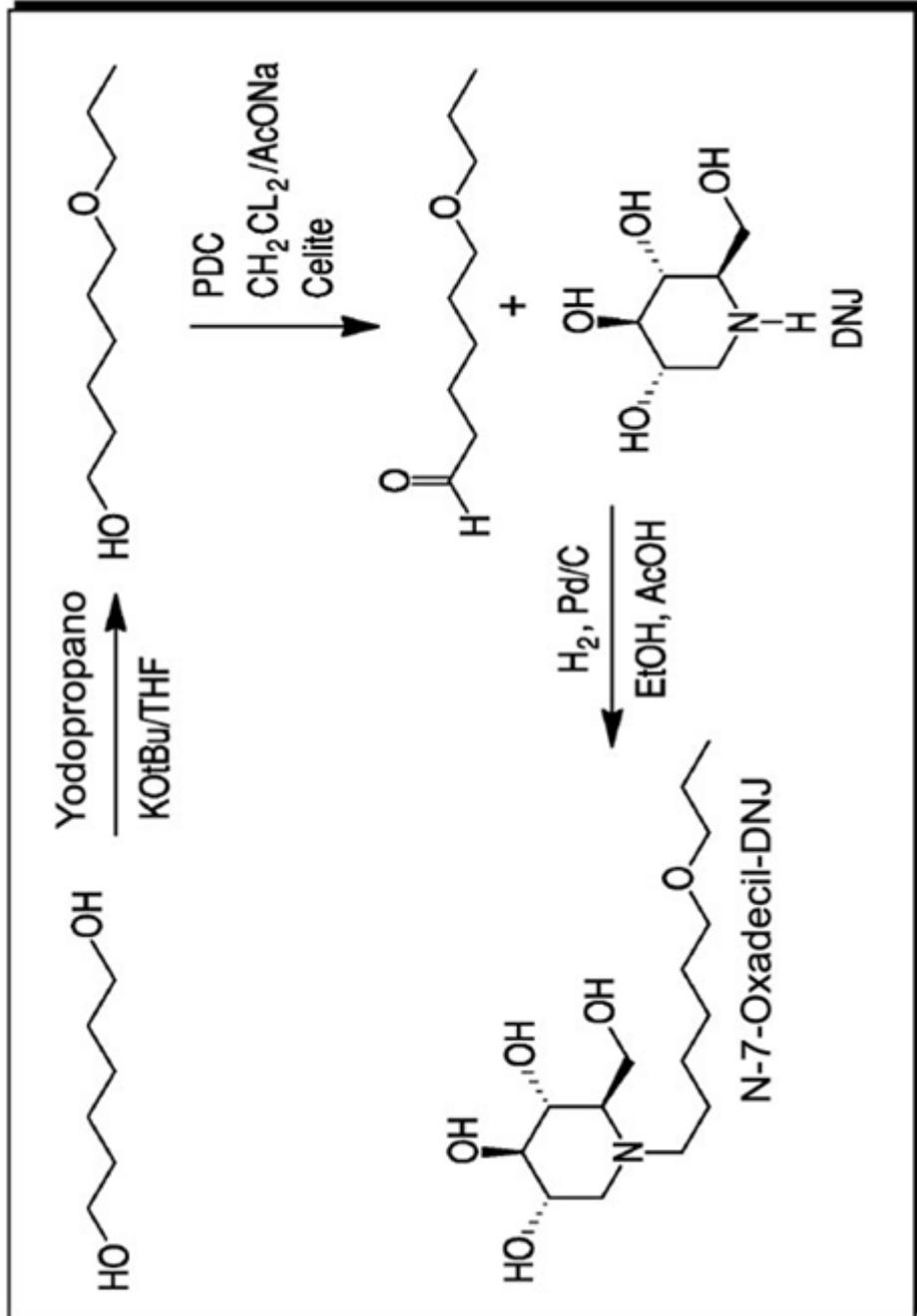


Fig. 5B

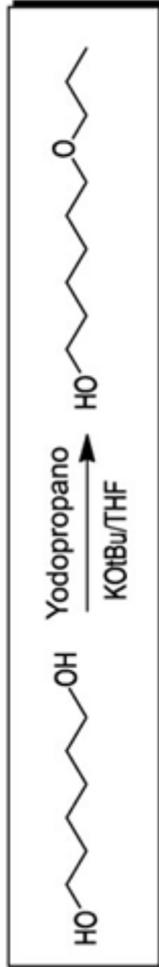


Fig. 5C

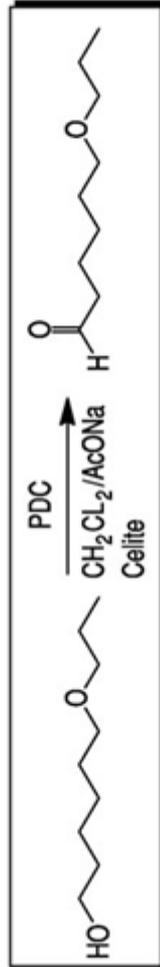


Fig. 5D

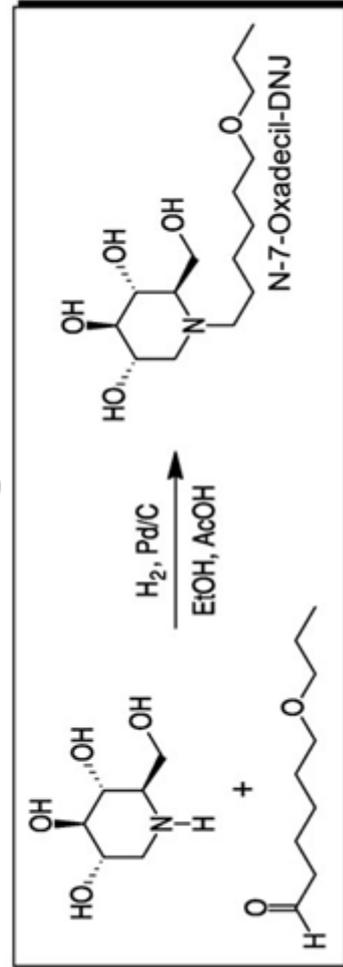


Fig. 6A



Fig. 6B

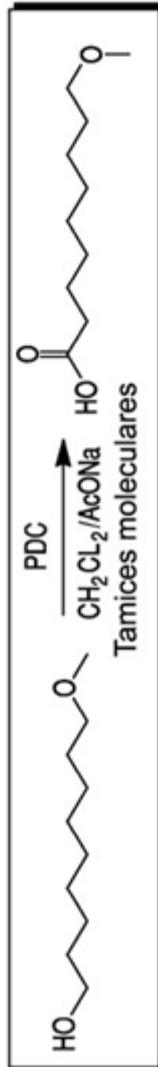


Fig. 6C

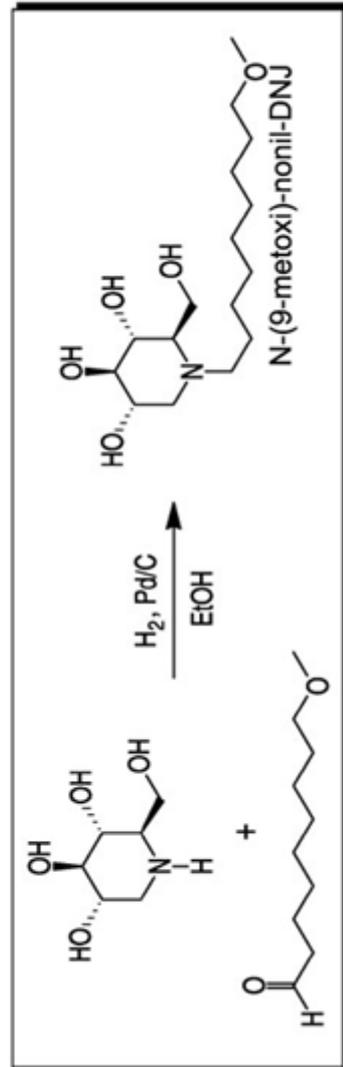


Fig. 7

Resultados de virus del Dengue
Liberación de virus, % del control
Concentración de fármaco 100 uM

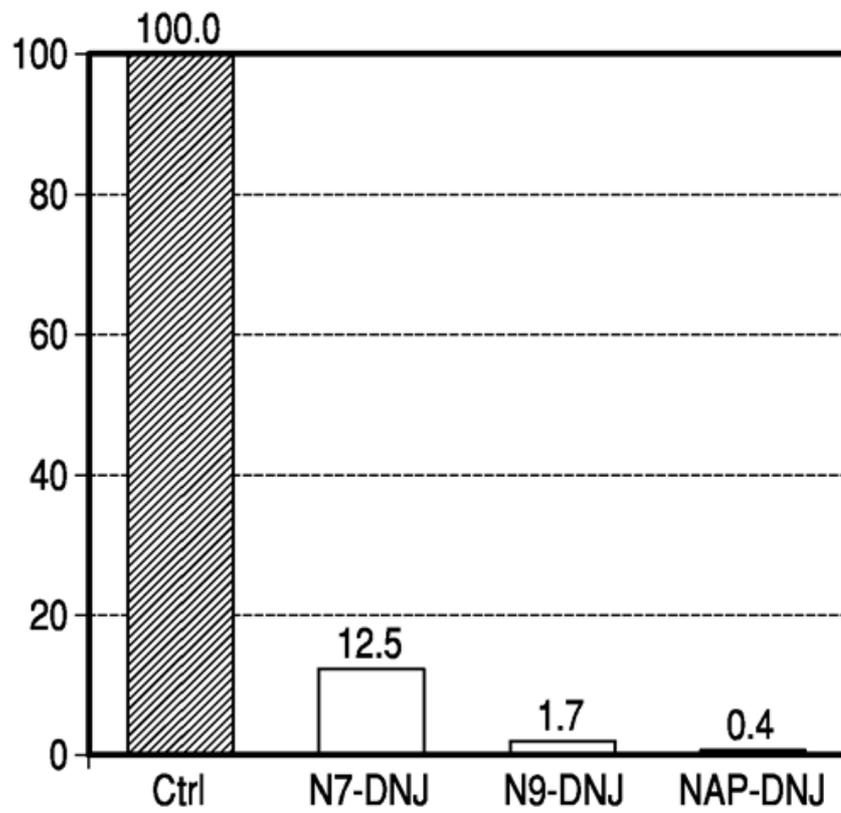


Fig. 8

Compuesto	DENV CI50 uM
UV-1	162
UV-2	9
UV-3	41
UV-4	172
UV-5	2

DENV - Virus del Dengue

Fig. 9

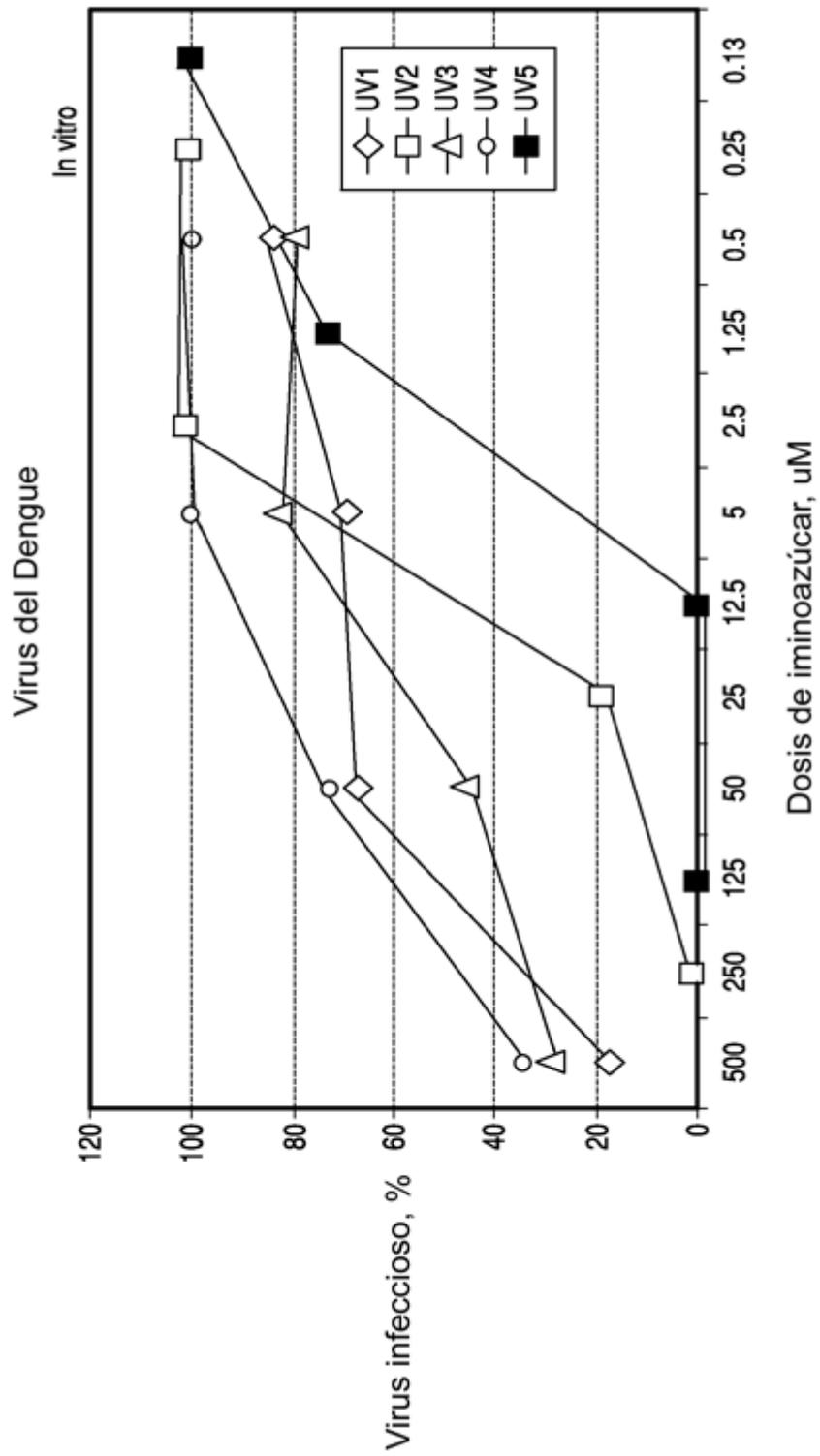


Fig. 10

ESTUDIO N.º 1
UV4 seguido por exposición a DENV

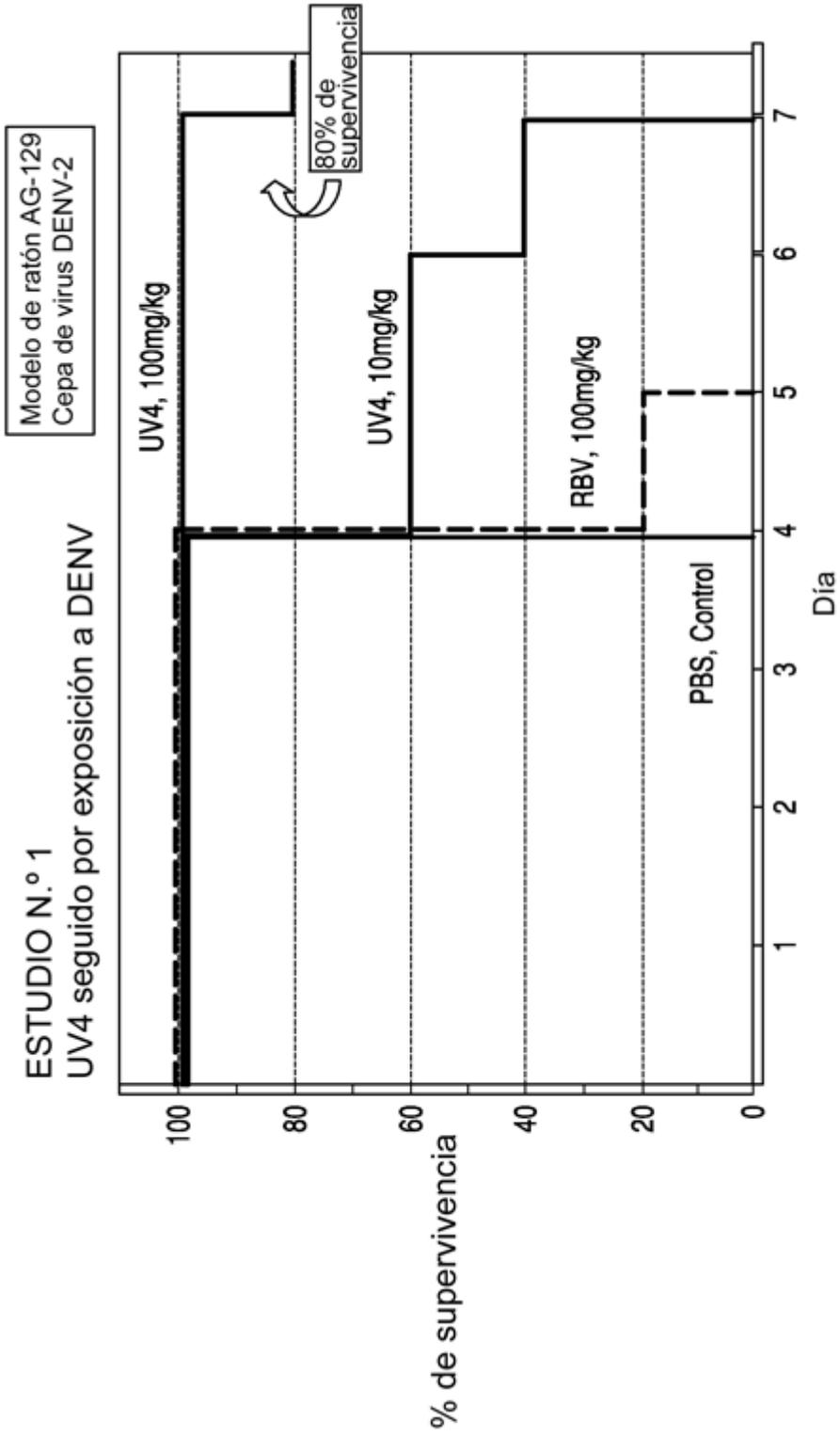


Fig. 11A

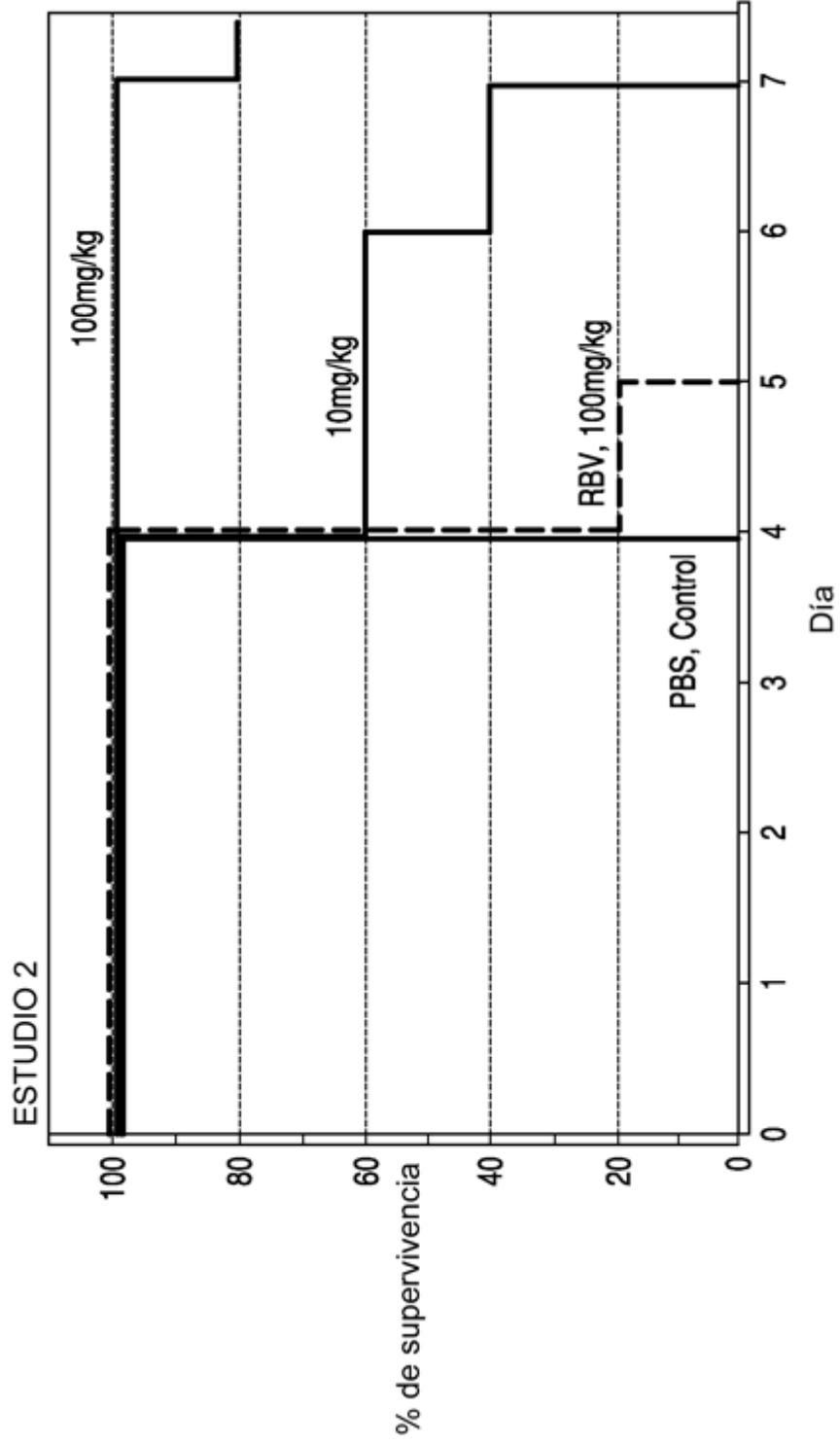


Fig. 11B

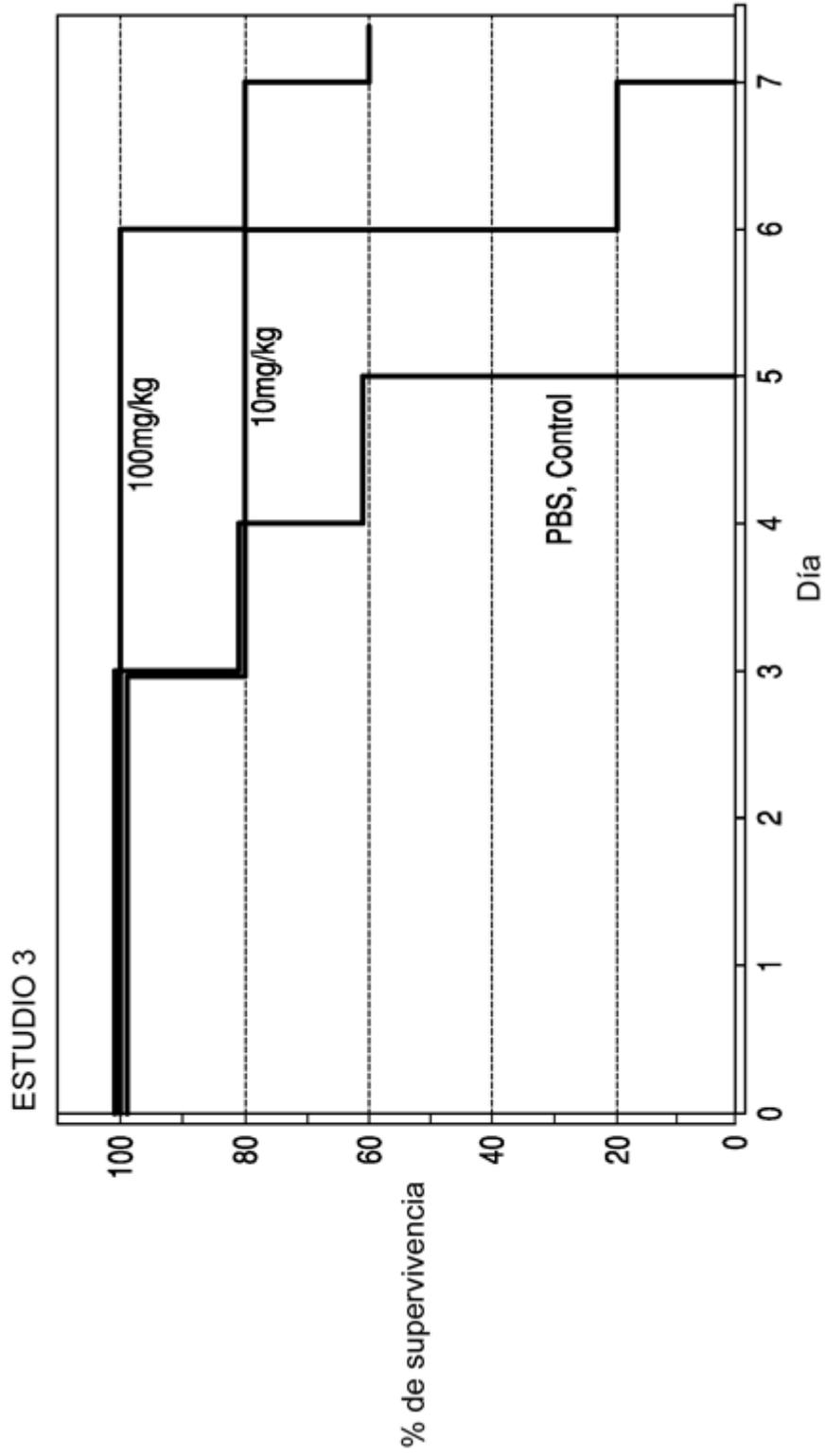


Fig. 11C

