

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT

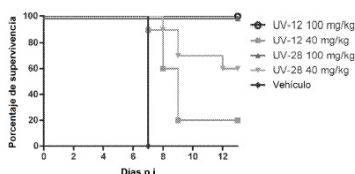


Figura 1

1	Título de la Invención (200 caracteres o espacios máximos)		
DERIVADOS DE DESOXINOJIRIMICINA Y SUS MÉTODOS DE USO			
2	Datos del Solicitante		
Nombre:	EMERGENT VIROLOGY LLC	Dirección Electrónica:	notificacionespatentes@lloredacamacho.com
Dirección:	400 Professional Dr., Suite 400 Gaithersburg, MD 20879, Estados Unidos de América.	Domicilio/País de constitución:	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA - MARYLAND - GAITHERSBURG
Identificación:			

☐ CEDULA DE CIUDADANIA
☒ EMPRESA EXTRANJERA
☐ PASAPORTE

☐ CEDULA DE EXTRANJERIA
☐ NIT

Número:

4097704-

3

Solicitantes

Apellidos - Nombres o Razón Social

Tipo

Identificación

1. EMERGENT VIROLOGY LLC

NN

4097704

4

Datos del Inventor

Nombre:

Urban
RAMSTEDT

**Dirección
Electrónica:**

notificacionespatentes@lloredacamacho.com

Dirección:

c/o UNITHER
VIROLOGY,
LLC, 1733
Connecticut
Avenue, NW,
Washington,
District of
Columbia 20009-
1108, Estados
Unidos de
América.

**Domicilio/País
de
constitución:**

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA -
WASHINGTON - WASHINGTON

Identificación:

☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA
☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT
☐ PASAPORTE ☒ No Aplica

Número: -

5

Inventor(es)

Apellidos - Nombres

Domicilio

1. RAMSTEDT Urban

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

2.	PENMASTA Raju	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
3.	BATRA Hitesh	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
4.	NGUYEN Tam	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

6	Datos Inventor(es)			
	País de Residencia	Departamento/Estado	Ciudad	Dirección
1.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	WASHINGTON	WASHINGTON	c/o UNITHER VIROLOGY, LLC, 1733 Connecticut Avenue, NW, Washington, District of Columbia 20009- 1108, Estados Unidos de América.
2.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	WASHINGTON	WASHINGTON	c/o UNITHER VIROLOGY, LLC, 1733 Connecticut Avenue, NW, Washington, District of Columbia 20009- 1108, Estados Unidos de América.
3.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	WASHINGTON	WASHINGTON	c/o UNITHER VIROLOGY, LLC, 1733 Connecticut Avenue, NW, Washington, District of Columbia 20009- 1108, Estados Unidos de América.

4.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	WASHINGTON	WASHINGTON	c/o UNITHER VIROLOGY, LLC, 1733 Connecticut Avenue, NW, Washington, District of Columbia 20009-1108, Estados Unidos de América.
7	Datos del Representante Legal / Apoderado			
Nombre:		ALICIA LLOREDA RICAURTE	Dirección Electrónica:	notificacionespatentes@lloredacamacho.com
Dirección:		Calle 72 No 5-83, piso 5	Domicilio/País de constitución:	COLOMBIA - BOGOTA D.C. - BOGOTA D.C.
Identificación: ☒ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT ☐ PASAPORTE Número: 53215-				
Presentación de Poder				
Año de Radicación				
Número de Radicación				
8	Datos Solicitud: PCT / WO			
Número Solicitud:		PCT/US2014/055599	Fecha Solicitud:	15/09/2014
Número Publicacion:		WO 2015/039010 A3	Fecha Publicacion:	19/03/2015
9	Declaraciones de prioridad		☒ SI ☐ NO	
1.	(33) País de origen ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	Codigo del país US	(31) No. Solicitud 61/878,286	(32) Fecha 16/09/2013
10	Reivindicaciones			

	Número reivindicaciones:	19	Pago Reivindicaciones:	No
11	Reducción de tasas.			
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i> ☐ SI ☒ NO Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
☐ Micro, pequeñas y medianas empresas ☐ Universidades públicas o privadas ☐ Entidades sin ánimo de lucro Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos				
12	Documentos Anexos			
☒ Reivindicaciones ☒ Descripción ☒ Dibujos y/o Figuras ☒ Resumen ☐ Certificado Depósito Material Biológico ☐ Uso de Conocimiento tradicional ☐ Listado de secuencias ☒ Artes finales 12 x 12 cm ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad ☒ Otros Anexos				

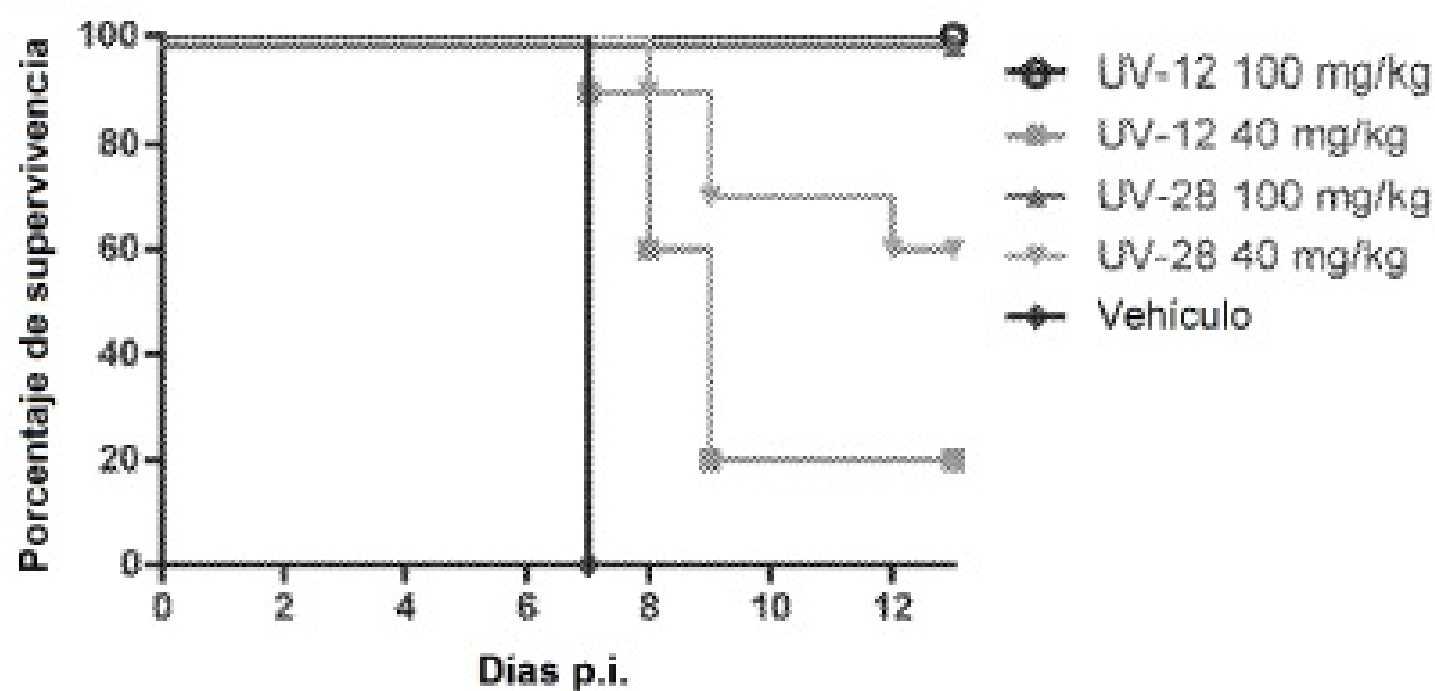


Figura 1

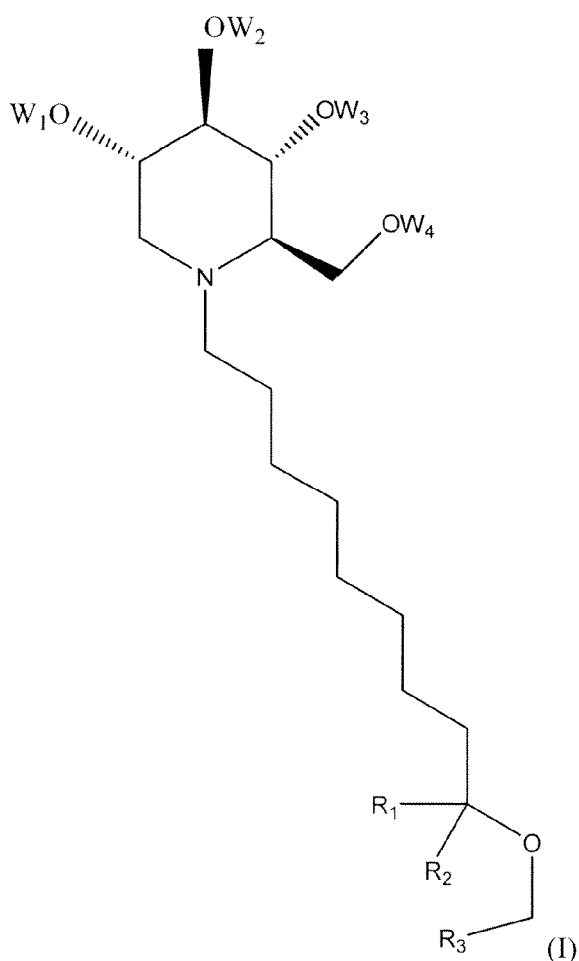
DERIVADOS DE DESOXINOJIRIMICINA Y SUS MÉTODOS DE USO

Campo de la Invención

La presente invención se refiere en general a iminoazúcares y sus métodos de uso y en particular, a compuestos de desoxinojirimicina *N*-sustituída y su uso para tratar y/o prevenir infecciones virales.

Breve Descripción de la Invención

Una modalidad es un compuesto de la fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de W_1 - W_4 y R_1 - R_3 se seleccionan independientemente de hidrógeno y grupos alquilo de 1 a 3 átomos de carbono y en donde por lo menos uno de R_1 - R_3 no es hidrógeno.

Todavía otra modalidad es un método para tratar una enfermedad o condición causada por o asociada con un virus que pertenece a la familia Orthomyxoviridae que comprende administrar a un sujeto necesitado del mismo el compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Y todavía otra modalidad es un método para tratar una enfermedad o condición causada por o asociada con el virus de Dengue que comprende administrar a un sujeto necesitado del mismo el compuesto de la fórmula (I) o una

sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Breve Descripción de las Figuras

La Figura 1 muestra supervivencia de ratones infectados agrupados por tratamiento. Los grupos de ratones (n=10) recibieron el tratamiento TID iniciando 1 hora antes de la infección: los ratones fueron infectados intranasalmente con influenza a una dosis de $\sim 1LD_{90}$. Los datos de supervivencia se representan gráficamente como el porcentaje de supervivencia contra días después de la infección. La gráfica muestra la supervivencia de animales en cada grupo.

La Figura 2 muestra pesos de ratones infectados agrupados por tratamiento. Los grupos de ratones (n=10) recibieron el tratamiento TID iniciando 1 hora antes de la infección; los ratones fueron infectados intranasalmente con influenza a una dosis de $\sim 1LD_{90}$. Los datos del peso se representan gráficamente como el porcentaje del peso original contra días después de la infección.

La Figura 3 muestra temperaturas de ratones infectados agrupados por tratamiento. Los grupos de ratones (n=10) recibieron el tratamiento TID iniciando 1 hora antes de la infección; los ratones fueron infectados intranasalmente con influenza a una dosis de $\sim 1LD_{90}$. Los datos de la temperatura se representan gráficamente como el porcentaje de la temperatura original contra días después de la infección.

La Figura 4 muestra calificaciones de salud de ratones infectados agrupados por tratamiento. Los grupos de ratones (n=10) recibieron el tratamiento TID iniciando 1 hora antes de la infección; los ratones fueron infectados intranasalmente con influenza a una dosis de $\sim 1LD_{90}$. Los datos de salud se representan gráficamente como calificación de la salud contra días después de la infección.

La Figura 5 presenta una gráfica que demuestra la eficacia *in vivo* de U-V 12 contra el virus de dengue (cuyo título es: “Eficacia *In Vivo* contra el Virus de Dengue – UV -12: Suministro oral, TID, 7 días”, “**Porcentaje de supervivencia MS147**”).

La Figura 6 muestra supervivencia de ratones agrupados por ruta de suministro del tratamiento (cuyo título es: “Supervivencia de ratones infectados tratados oralmente con 100 mg de UV-4B, UV-8, UV-9, UV-10, UV-11 y UV-12. Infección con INFV A/Texas/36/91 (H1N1)”). Los grupos de ratones (n=10) recibieron la primera dosis de tratamiento del compuesto en agua 1 hora antes de una infección intranasal con Influenza A/Texas/36/91 (H1N1) a una dosis de $\sim 1LD_{90}$. Los datos de supervivencia se representan gráficamente como el

porcentaje de supervivencia contra días después de la infección. (A) Tratamiento de 100 mg/kg de UV-4B, UV-8, UV-9, UV-10, UV-11 y UV-12, asumiendo un peso inicial de ~20 g por ratón. La gráfica incluye la curva de supervivencia del grupo de control únicamente con vehículo.

La Figura 7 muestra análisis estadístico de la supervivencia de ratones infectados. Los datos de supervivencia representados gráficamente en la Figura 6 se analizaron utilizando las pruebas de Mantel-Cox y Gehan-Breslow-Wilcoxon. (A) El análisis estadístico es al comparar los grupos tratados con el control de vehículo de H₂O. La significación estadística es indicada por un valor $p < 0.05$.

Las Figuras 8A-8F muestra análisis de pesos. Los ratones recibieron la primera dosis del compuesto en H₂O 1 hora antes de la infección intranasal con ~1LD₅₀ de Influenza A/Texas/36/91 (H1N1). Los pesos medios para cada grupo se representan gráficamente como el porcentaje del peso en el día 0 (línea de referencia) con las desviaciones estándar. (Figura 8A) Tratamiento de ratones infectados con UV-4B o UV-8 (cuyo título es “Desarrollo de peso de ratones infectados tratados con 100 mg/kg de UV-4B o UV-8”);, (Figura 8B) Tratamiento de ratones infectados con UV-4B o UV-9 (cuyo título es “Desarrollo de peso de ratones infectados tratados con 100 mg/kg de UV-4B o UV-9”), (Figura 8C) Tratamiento de ratones infectados con UV-4B o UV-10 (cuyo título es “Desarrollo de peso de ratones infectados tratados con 100 mg/kg de UV-4B o UV-10”), (Figura 8D) Tratamiento de ratones infectados con UV-4B o UV-11 (cuyo título es “Desarrollo de peso de ratones infectados tratados con 100 mg/kg de UV-4B o UV-11”), (Figura 8E) Tratamiento de ratones infectados con UV-4B o UV-12 (cuyo título es “Desarrollo de peso de ratones infectados tratados con 100 mg/kg de UV-4B o UV-12”) y (Figura 8F) Tratamiento de ratones no infectados con UV-8, UV-9, UV-10, UV-11 o UV-12, (cuyo título es “Desarrollo de peso de ratones no infectados tratados UV-8, UV-9, UV-10, UV-11 o UV-12”) sin desviaciones estándar.

La Figura 9 muestra análisis estadístico de datos de peso. Los datos de peso para los ratones infectados con influenza representados gráficamente en la Figura 8 se analizaron utilizando un procedimiento ANOVA bilateral de medidas repetidas (GraphPad Prism) contra el control de vehículo. Los datos solo se analizaron a través de la pos-infección (p.i.) de 7 días debido a las muertes en puntos de tiempo posteriores. Los compuestos UV-9, UV-10 y UV-11 tuvieron tanto 0% de supervivencia como una MTD < 9 días y de esta manera se omitieron del análisis estadístico adicional. La significación estadística es indicada por un

valor p menor que 0.05 ($p < 0.05$).

Las Figuras 10A-10F muestran análisis de temperaturas. Los ratones recibieron la primera dosis de compuesto en H₂O 1 hora antes de la infección intranasal con ~1LD₉₀ de Influenza A/Texas/36/91 (H1N1). Las temperaturas medias para cada grupo se representan gráficamente como el porcentaje del peso en el día 0 (línea de referencia) con las desviaciones estándar. (Figura 10A) Tratamiento de ratones infectados con UV-4B o UV-8 (cuyo título es “Desarrollo de temperatura de ratones infectados tratados con 100 mg/kg de UV-4B o UV-8”), (Figura 10B) Tratamiento de ratones infectados con UV-4B o UV-9 (cuyo título es “Desarrollo de temperatura de ratones infectados tratados con 100 mg/kg de UV-4B o UV-9”), (Figura 10C) Tratamiento de ratones infectados con UV-4B o UV-10 (cuyo título es “Desarrollo de temperatura de ratones infectados tratados con 100 mg/kg de UV-4B o UV-10”), (Figura 10D) Tratamiento de ratones infectados con UV-4B o UV-11 (cuyo título es “Desarrollo de temperatura de ratones infectados tratados con 100 mg/kg de UV-4B o UV-11”), (Figura 10E) Tratamiento de ratones infectados con UV-4B o UV-12 (cuyo título es “Desarrollo de peso de ratones infectados tratados con 100 mg/kg de UV-4B o UV-12”) y (Figura 10F) Tratamiento de ratones no infectados con UV-8, UV-9, UV-10, UV-11 o UV-12 (cuyo título es “Desarrollo de temperatura de ratones no infectados tratados con UV-8, UV-9, UV-10, UV-11 o UV-12”), sin desviaciones estándar.

La Figura 11 muestra análisis estadístico de datos de temperatura. Los datos de temperatura para los ratones infectados con influenza representados gráficamente en la Figura 10 se analizaron utilizando un procedimiento ANOVA bilateral de medidas repetidas (GraphPad Prism) contra el control de vehículo. Los datos solo se analizaron a través de la pos-infección (p.i.) de 7 días después debido a las muertes en puntos de tiempo posteriores. Los compuestos UV-9, UV-10 y UV-11 tuvieron tanto 0% de supervivencia como una MTD < 9 días y de esta manera se omitieron del análisis estadístico adicional. La significación estadística es indicada por un valor p menor que 0.05 ($p < 0.05$).

Las Figuras 12A-12B presentan resultados del estudio realizado en el Ejemplo 4 (cuyos títulos son: Figura 12A: “Supervivencia, estudio UNITHER 18: Análogos de UV-4”), Figura 12B: “Peso corporal, estudio UNITHER 18: Análogos de UV-4”). Este estudio fue para determinar la supervivencia de ratones infectados por el virus de dengue. Los datos de supervivencia y el peso corporal de los animales se representan gráficamente en la Figura 12. Todos los compuestos se administraron en agua por medio de la ruta oral (alimentación forzada oral por vía

intragástrica 3 x al día - IG) para un número total de 7 días después del inicio de la dosificación. La dosis de tratamiento fue 50 mg/kg de UV-4B, UV-8, UV-9, UV-10, UV-11 y UV-12. Los grupos de ratones recibieron la primera dosis de tratamiento de los compuestos 0.5-1 hora antes una infección intravenosa con el virus de dengue a una dosis de $\sim 1LD_{90}$. La supervivencia y los pesos corporales se midieron hasta 3 días después de la dosificación.

La Figura 13 presenta fórmulas químicas de los compuestos UV-8, UV-9, UV-10, UV-11 y UV-12.

La Figura 14 presenta la fórmula química del compuesto UV-28.

La Figura 15 proporciona un esquema de síntesis para el compuesto UV-8 (cuyo título es: "UV-8: C₁₆H₃₁NO₆ (Peso Molecular 335.40)").

La Figura 16 proporciona un esquema de síntesis para el compuesto UV-9 (cuyo título es: "UV-9: C₁₅H₂₉NO₇ (Peso Molecular 335.40)").

La Figura 17 proporciona un esquema de síntesis para el compuesto UV-10 (cuyo título es: "UV-10: C₁₆H₃₁NO₆ (Peso Molecular 333.43)").

La Figura 18 proporciona un esquema de síntesis para el compuesto UV-11 (cuyo título es: "UV-11: C₁₅H₃₁NO₅ (Peso Molecular 305.41)").

La Figura 19 proporciona un esquema de síntesis para el compuesto UV-12 (cuyo título es: "UV-12: C₁₈H₃₅NO₅ (Peso Molecular 345.48)").

La Figura 20 proporciona un esquema de síntesis para el compuesto UV-28 (cuyo título es: "Síntesis de UV-28").

La Figura 21 proporciona un esquema de síntesis alternativo para el compuesto UV-28 (Cuyo título es: "Esquema de reacción alternativo para UV-28").

Descripción Detallada de la Invención

Documentos Relacionados

Los siguientes documentos de patentes, cada uno de los cuales se incorpora en este documento a manera de referencia en su totalidad, pueden ser útiles para el entendimiento de la presente descripción:

Patentes de los Estados Unidos Nos. 6,545,021; 6,809,803; 6,689,759; 6,465,487; 5,622,972; 7,816,650; 7,256,005; 8,450,345; 7,612,093; y 8,426,445; publicaciones de solicitud de patentes de los Estados Unidos Nos. 20110184019; 20130150405; 20100222384; 20110065754; 20110065753; 20110065752; y 2007-0275998; y solicitud de patente de los Estados Unidos No. 13/870,341 presentadas el 25 de Abril de 2013.

Definición de términos

A menos que se especifique de otra manera, "un" o "una" significan "uno o más".

Como se utiliza en este documento, el término “infección viral” describe un estado enfermo, en el cual un virus invade una célula saludable, utiliza la maquinaria reproductiva de la célula para multiplicarse o replicarse y finalmente lisa la célula dando por resultado la muerte de la célula, la liberación de partículas virales y la infección de otras células por medio de los virus de progenie recientemente producidos. La infección latente por parte de ciertos virus también es un posible resultado de una infección viral.

Como se utiliza en este documento, el término “tratar o prevenir una infección viral” significa inhibir la replicación del virus particular, inhibir la transmisión viral o prevenir que el virus se establezca en su hospedante y mejorar o aliviar los síntomas de la enfermedad causada por la infección viral. El tratamiento se considera terapéutico si existe una reducción en la carga viral, una disminución en la mortalidad y/o morbosidad.

IC50 o IC90 (concentración inhibitoria 50 o 90) es una concentración de un agente terapéutico, tal como un iminoazúcar, utilizado para lograr 50% o 90% de reducción de la carga viral, respectivamente. LD₉₀ representa (dosis letal del 90%) es una dosis calculada de un agente a la cual se espera que 90% de la población muera.

DENV representa virus de Dengue.

INFV representa virus de influenza.

IV representa intravenoso.

IG representa intragástrico.

IP representa intraperitoneal.

PFU representa unidad formadora de placas.

PBS representa solución salina amortiguada con fosfato.

ANOVA representa un análisis de varianza.

Descripción de la Invención

Los presentes inventores descubrieron que ciertos derivados de desoxinojirimicina pueden ser efectivos contra uno o más virus, los cuales pueden ser, por ejemplo, un virus de Dengue y/o un virus que pertenece a la familia Orthomyxoviridae, tal como un virus de Influenza A.

En particular, estos derivados de desoxinojirimicina pueden ser útiles para tratar una enfermedad o condición causada por o asociada con uno o más virus, los cuales pueden ser, por ejemplo, un virus de Dengue y/o un virus que pertenece a la familia Orthomyxoviridae, tal como un virus de Influenza A. En ciertas modalidades, los derivados de desoxinojirimicina pueden incrementar la tasa o probabilidad de supervivencia para un sujeto infectado con uno o más virus,

los cuales pueden ser, por ejemplo, un virus de Dengue y/o un virus que pertenece a la familia Orthomyxoviridae, tal como un virus de Influenza A.

Virus de dengue

El virus de dengue pertenece al género Flavivirus de la familia Flaviridae y causa la fiebre de dengue hemorrágico (DHF, por sus siglas en inglés). El virus de dengue incluye cuatro serotipos estrechamente relacionados, referidos usualmente como Dengue 1, Dengue 2, Dengue 3 y Dengue 4. La recuperación de la infección por un serotipo proporciona inmunidad de por vida contra ese serotipo pero confiere una protección solo parcial y transitoria contra la infección por los otros tres serotipos. Existe buena evidencia de que la infección secuencial incrementa el riesgo de una enfermedad más seria, dando por resultado la DHF. El surgimiento de epidemias de DHF está causando una preocupación creciente en América y en Asia, donde los cuatro virus de dengue son endémicos. La DHF se ha vuelto la causa principal de hospitalización y muerte entre niños en varios países. En 2007, hubo más de 890,000 casos reportados de dengue en América, de los cuales 26,000 casos fueron DHF.

El dengue es transmitido principalmente por el mosquito *Aedes aegypti* y es la enfermedad viral transmitida por mosquitos más común de los humanos. Globalmente, 2.5 mil millones - 40% de la población mundial - viven en las áreas cálidas donde el mosquito *Aedes aegypti* es común y el dengue se puede transmitir. El crecimiento rápido de ciudades tropicales y sus poblaciones humanas y de mosquitos está haciendo que cantidades cada vez mayores de personas estén en contacto con este vector. La propagación geográfica de tanto los vectores de mosquitos como el virus ha conducido a un resurgimiento global de la fiebre epidémica de dengue y el surgimiento de la fiebre de dengue hemorrágico (DHF).

Familia Orthomyxoviridae

La familia Orthomyxoviridae es una familia de virus de ARN que incluye cinco géneros: virus de Influenza A, virus de Influenza B, virus de Influenza C, Isavirus y Thogotovirus. Los primeros tres géneros contienen virus que pueden causar influenza en vertebrados, que incluyen aves, humanos y otros mamíferos.

El género del virus de Influenza A incluye una especie individual, la cual puede causar influenza en aves y ciertos mamíferos, incluyendo humanos, cerdos, felinos, caninos y equinos.

Los virus de Influenza A son virus de ARN segmentados, de cadena individual, de sentido negativo. Existen varios subtipos de virus de Influenza A, etiquetados de acuerdo con un número H (por el tipo de hemaglutinina) y un

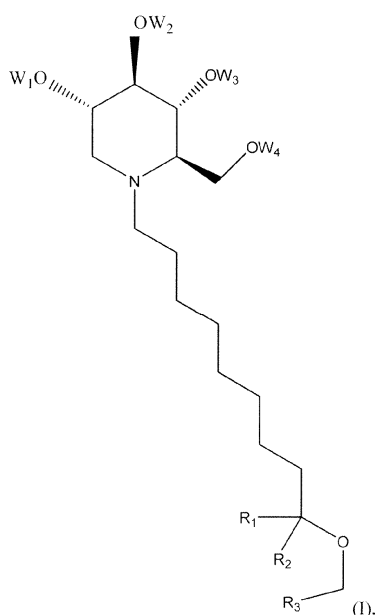
número N (por el tipo de neuraminidasa). Actualmente se conocen 16 diferentes antígenos H (H1 a H16) y nueve diferentes antígenos N (N1 a N9). Los serotipos y subtipos de Influenza A incluyen Influenza A H1N1; Influenza A H1N2; Influenza A H2N2; Influenza A H3N1; Influenza A H3N2; Influenza A H3N8; Influenza A H5N1; Influenza A H5N2; Influenza A H5N3; Influenza A H5N8; Influenza A H5N9; Influenza A H7N1; Influenza A H7N2; Influenza A H7N3; Influenza A H7N4; Influenza A H7N7; Influenza A H9N2; Influenza A H10N7.

El género del virus de Influenza B incluye una especie individual, la cual puede causar influenza en humanos y focas.

El género del virus de Influenza C incluye una especie individual, la cual puede causar influenza en humanos y cerdos.

Derivados de Desoxinojirimicina

En algunas modalidades, el derivado de desoxinojirimicina puede ser un compuesto que pertenece a un género definido por la fórmula (I):



de tal manera que cada uno de W_1 - W_4 y R_1 - R_3 se seleccionan independientemente de hidrógeno y grupos alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, donde por lo menos uno de R_1 - R_3 no es hidrógeno. Los grupos alquilo de 1 a 3 átomos de carbono incluyen metilo, etilo y propilo. En algunas modalidades, R_2 y R_3 pueden ser tales que forman juntos uno de los siguientes grupos: $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$ o $-CH_2-CH_2-CH_2-$.

Un compuesto de la fórmula (I) en donde cada uno de W_1 - W_4 y R_1 - R_3 son hidrógeno es *N*-(9-Metoxinonil) desoxinojirimicina, la cual también se conoce como N9-DNJ o UV-4. Los compuestos del género definido anteriormente se pueden observar como derivados de UV-4. Los compuestos del género definido anteriormente, tales como los compuestos UV-12 y UV-28 (véase las

Figuras 13-14) pueden tener una o más ventajas en comparación con otros derivados de UV-4, tales como, por ejemplo, los compuestos UV-8, UV-9, UV-10 y UV-11 (véase la Figura 13). Por ejemplo, los compuestos del género definido anteriormente, tales como los compuestos UV-12 y UV-28 pueden ser más eficientes en comparación con otros derivados de UV-4, tales como los compuestos UV-8, UV-9, UV-10 y UV-11, contra uno o más virus, los cuales pueden ser, por ejemplo, un virus de Dengue y/o un virus que pertenece a la familia Orthomyxoviridae, tal como un virus de Influenza A. Los derivados de UV-4, tales como UV-8, UV-9, UV-10, UV-11, UV-12 y UV-28, se pueden sintetizar como se representa en las Figuras 15-21.

También se dan a conocer métodos para sintetizar derivados de desoxinojirimicina, por ejemplo, en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 5,622,972, 5,200,523, 5,043,273, 4,994,572, 4,246,345, 4,266,025, 4,405,714 y 4,806,650 y la publicación de solicitud de Patente de los Estados Unidos No. 2007/0275998, todas las cuales se incorporan en este documento a manera de referencia.

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

En algunas modalidades, el derivado de desoxinojirimicina también se puede utilizar en la forma de un profármaco. Los profármacos de derivados de DNJ, tales como los derivados de DNJ 6-fosforilada, se dan a conocer en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 5,043,273 y 5,103,008.

En algunas modalidades, el derivado de desoxinojirimicina se puede utilizar como parte de una composición, la cual comprende además un portador farmacéuticamente aceptable y/o un componente útil para suministrar la composición a un animal. Numerosos portadores farmacéuticamente aceptables

que son útiles para suministrar las composiciones a un humano y componentes útiles para suministrar la composición a otros animales tal como ganado son conocidos en el campo. La adición de estos portadores y componentes a la composición de la invención se encuentra dentro del nivel de la experiencia ordinaria en el campo.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica puede consistir esencialmente de desoxinojirimicina *N*-sustituida, lo cual puede significar que la desoxinojirimicina *N*-sustituida es el único ingrediente activo en la composición.

En todavía algunas modalidades, la desoxinojirimicina *N*-sustituida se puede administrar con uno o más compuestos antivirales adicionales.

En algunas modalidades, el derivado de desoxinojirimicina se puede utilizar en una composición de liposoma, tal como aquellas dadas a conocer en las publicaciones de Patente de los Estados Unidos Nos. 2008/0138351, 2009/0252785 y 2010/0266678.

El derivado de DNJ se puede administrar a una célula o un animal afectado por un virus. El derivado de DNJ puede inhibir la morfogénesis del virus o puede tratar al individuo. El tratamiento puede reducir, abatir o disminuir la infección viral en el animal.

En algunas modalidades, el animal puede ser un animal infectado con un virus de Dengue el cual puede ser un vertebrado, tal como un mamífero, el cual puede ser, por ejemplo, un roedor o un primate, tal como un humano.

En algunas modalidades, la cantidad del derivado de DNJ administrada a un animal o a una célula de animal para los métodos de la invención puede ser una cantidad que es efectiva para inhibir la morfogénesis del virus de Dengue de la célula. El término “inhibir” como se utiliza en este documento puede referirse a la reducción y/o eliminación detectable de una actividad biológica exhibida en ausencia del iminoazúcar. El término “cantidad efectiva” puede referirse a aquella cantidad del derivado de DNJ necesaria para lograr el efecto indicado. El término “tratamiento” como se utiliza en este documento puede referirse a la reducción o el alivio de síntomas en un sujeto, la prevención que los síntomas empeoren o progresen, la inhibición o eliminación del agente causante, o la prevención de la infección o trastorno relacionado con el virus de Dengue en un sujeto quien está libre del mismo.

En algunas modalidades, los animales pueden ser un animal infectado con un virus que pertenece a la familia Orthomyxoviridae, el cual puede ser un vertebrado, tal como un ave o un mamífero, incluyendo primates, tales

como humanos; felinos; equinos y caninos.

En algunas modalidades, la cantidad del derivado de DNJ administrado a un animal o a una célula de animal para los métodos de la invención puede ser una cantidad efectiva para inhibir la morfogénesis de un virus que pertenece a la familia Orthomyxoviridae de la célula. El término “inhibir” como se utiliza en este documento puede referirse a la reducción y/o eliminación detectable de una actividad biológica exhibida en ausencia del derivado de DNJ. El término “cantidad efectiva” puede referirse a aquella cantidad del derivado de DNJ necesaria para lograr el efecto indicado. El término “tratamiento” como se utiliza en este documento puede referirse a la reducción o alivio de síntomas en un sujeto, la prevención de que los síntomas empeoren o progresen, la inhibición o eliminación del agente causante o la prevención de la infección o trastorno relacionado con el virus que pertenece a la familia Orthomyxoviridae en un sujeto quien está libre del mismo.

El tratamiento de la enfermedad causada por o asociada con un virus, el cual puede ser, por ejemplo, un virus de Dengue o un virus que pertenece a la familia Orthomyxoviridae, tal como el virus de Influenza A, puede incluir la destrucción del agente infeccioso, la inhibición de o la interferencia con su crecimiento o maduración y la neutralización de sus efectos patológicos. La cantidad del derivado de DNJ, el cual se puede administrar a la célula o animal es preferiblemente una cantidad que no induce efectos tóxicos los cuales tienen más importancia que las ventajas las cuales acompañan su administración.

Los niveles de dosificación reales de ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas pueden variar con el fin de administrar una cantidad del(los) compuesto(s) activo(s) que es efectiva para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente particular.

El nivel de dosis seleccionado puede depender de la actividad del derivado de DNJ, la ruta de administración, la gravedad de la condición que es tratada y la condición e historial médico previo del paciente que es tratado. Sin embargo, dentro de la experiencia en el campo están las dosis iniciales del(los) compuesto(s) a niveles más bajos que aquellos requeridos para lograr el efecto terapéutico deseado y el incremento gradual de la dosificación hasta que se logra el efecto deseado. Si se desea, la dosis diaria efectiva se puede dividir 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, que incluyen el peso corporal, salud general, dieta, tiempo y ruta de administración y combinación

con otros agentes terapéuticos y la gravedad de la condición o enfermedad que es tratada. La dosificación diaria para adultos humanos puede variar de entre aproximadamente un microgramo a aproximadamente un gramo, o de entre aproximadamente 10 mg y 100 mg, del derivado de DNJ por 10 kilogramos de peso corporal. En algunas modalidades, una dosis diaria total puede ser de 0.1 mg/kg de peso corporal a 100 mg/kg de peso corporal o de 1 mg/kg de peso corporal a 60 mg/kg de peso corporal o de 2 mg/kg de peso corporal a 50 mg/kg de peso corporal o de 3 mg/kg de peso corporal a 30 mg/kg de peso corporal. La dosis diaria se puede administrar durante uno o más eventos de administración durante el día. Por ejemplo, en algunas modalidades, la dosis diaria se puede distribuir durante dos eventos de administración (BID) al día, tres eventos de administración al día (TID) o cuatro eventos de administración (QID). En ciertas modalidades, una dosis de evento de administración individual que varía de 1 mg/kg de peso corporal a 10 mg/kg de peso corporal se puede administrar BID o TID a un humano haciendo una dosis diaria total de 2 mg/kg de peso corporal a 20 mg/kg de peso corporal o de 3 mg/kg de peso corporal a 30 mg/kg de peso corporal. Por supuesto que la cantidad del derivado de DNJ la cual se debe administrar a una célula o un animal puede depender de numerosos factores bien entendidos por una persona de experiencia en el campo, tal como el peso molecular del derivado de DNJ y la ruta de administración.

Las composiciones farmacéuticas que son útiles en los métodos de la invención se pueden administrar de manera sistémica en formulaciones sólidas orales, formulaciones oftálmicas, supositorios, aerosol, formulaciones tópicas u otras formulaciones similares. Por ejemplo, pueden estar en la forma física de un polvo, tableta, cápsula, pastilla rombótica, gel, solución, suspensión, jarabe o similares. Además del derivado de DNJ, estas composiciones farmacéuticas pueden contener portadores farmacéuticamente aceptables y otros ingredientes conocidos para aumentar y facilitar la administración de fármaco. Otras formulaciones posibles, tales como nanopartículas, liposomas, eritrocitos resellados y sistemas basados inmunológicamente también se pueden utilizar para administrar el derivado de DNJ. Estas composiciones farmacéuticas se pueden administrar por medio de una variedad de rutas. El término "parenteral" utilizado en este documento incluye subcutáneo, intravenoso, intraarterial, intratecal y técnicas de inyección e infusión, sin limitación. A manera de ejemplo, las composiciones farmacéuticas se pueden administrar por la ruta oral, tópica, parenteral, sistémica o por una ruta pulmonar.

Estas composiciones se pueden administrar en una dosis individual

o en múltiples dosis las cuales se administran en diferentes tiempos. Debido a que el efecto inhibitorio de la composición sobre un virus puede persistir, el régimen de dosificación se puede ajustar de tal manera que la propagación del virus se retarde mientras que la célula hospedante sea afectada mínimamente. A manera de ejemplo, a un animal se puede administrar una dosis de la composición de la invención una vez a la semana, por lo cual la propagación del virus se retrasa durante la semana completa, mientras que las funciones de las células hospederas se inhiben únicamente durante un período corto una vez a la semana.

Las modalidades descritas en este documento se ilustran adicionalmente por medio de, aunque de ninguna manera se limitan a, los siguientes ejemplos de trabajo.

Ejemplos de trabajo

EJEMPLO 1

Eficacia de UV-12 y UV-28 contra el Desafío con INFV A/Texas/36/91 (H1N1) en Ratones

Sumario del Estudio: Este estudio sometió a prueba la capacidad de los iminoazúcares UV-12 y UV-28 para proteger a ratones de una infección letal de influenza (~1 LD₉₀ de influenza A/Texas/36/91 (H1N1) administrado intranasalmente). Los compuestos se suministraron 30-60 minutos antes del desafío viral por vía de la ruta oral (IG) a 100 o 40 mg/kg y continuaron tres veces al día durante 10 días. Los ratones utilizados fueron ratones BALB/c hembras de 6-8 semanas de edad de ~20 gramos en grupos de 10 por eficacia (un sumario de los grupos de estudio se muestra en la Tabla 1). La temperatura y los pesos se tomaron diariamente. El criterio de valoración fue el día 14 después de la infección, muerte o eutanasia. Los animales que exhibían enfermedad grave determinada por >30% de pérdida de peso, aletargamiento extremo o parálisis se sometieron a la eutanasia.

I. Introducción

Propósito: Este estudio se dirigió a determinar la eficacia de las moléculas pequeñas UV-12 y UV-28 *in vivo* contra una infección letal por influenza A/Texas/36/91 (H1N1).

II. Materiales y Métodos

Materiales

Tabla 1: Artículos de Prueba

Nombre	Cantidad (mg)	Solvente
UV-12	20 u 8 mg/ml	agua
UV-28	20 u 8 mg/ml	agua

Tabla 2: Virus para el desafío

Nombre	Cepa	Título de la solución madre	Info. Adicional
Influenza	A/Texas/36/91 (H1N1)	2.6x10 ⁵ PFU/ml	100 ul de una dilución viral 1:500 se administraron a ratones por ~52 PFU/ratón

Tabla 3. Animales utilizados

Especies	Cepa	Edad	Sexo	Proveedor	Info. Adicional
Ratón	BALB/c	6-8 semanas	F	Charles River	n=10 por grupo

Tabla 4: Equipo

Elemento	Proveedor
Jeringas	BD
Alojamiento de Animales	InnoVive
Microcircuitos y escáner de datos biológicos	Bio Medic Data Systems
Báscula Ohaus	Ohaus

Diseño del estudio

Este estudio sometió a prueba la capacidad de UV-12 y UV-28 para proteger a ratones de una infección letal de influenza. Los ratones utilizados fueron ratones BALB/c hembras de 6-8 semanas de edad en grupos de 10 (véase la Tabla 5 a continuación). Los ratones se trataron con 100 o 40 mg/kg tres veces al día (TID) por vía de la ruta IG iniciando aproximadamente 30-60 minutos antes del desafío. Los ratones se desafiaron con ~1 LD90 de influenza A/Texas/36/91 (H1N1) administrada intranasalmente (IN). El criterio de valoración fue el día 14 después de la infección, muerte o eutanasia. Los animales que exhibían enfermedad grave determinada por >30% de pérdida de peso, aletargamiento extremo o parálisis se sometieron a la eutanasia. La temperatura y los pesos se

tomaron diariamente.

Tabla 5: Grupos de ratones para el estudio. Se lista el punto de tiempo de la dosificación inicial (inicio del tratamiento en relación con la infección), el régimen de dosificación y los niveles/rutas de la dosis.

Grupo (n=10)	Artículo de Prueba	Dosificación, TID	Lecturas (Después de ~1 LD90 de influenza A/Texas/36/91 (H1N1) administrado por vía intranasal)
1	Agua	Únicamente vehículo	· El criterio de valoración es el día 14 después de la infección, morbilidad grave, muerte, o >30% de pérdida de peso. · Los animales que exhiben enfermedad grave (como se determinó por >30% de pérdida de peso, aletargamiento extremo o parálisis) se someterán a la eutanasia. · Las evaluaciones de salud, pesos y temperaturas se tomaron diariamente durante un total de 15 días (días 0-14 después de la infección)
2	UV-12	100 mg/kg	
3		40 mg/kg	
4	UV-28	100 mg/kg	
5		40 mg/kg	

PROTOCOLOS ESTANDAR

Protocolo estándar para la infección intranasal de ratones

1. Los ratones BALB/c hembras de 6-8 semanas de edad se alojaron en grupos de 5 ratones. Los ratones se mantuvieron en cuarentena en el sitio de estudio (Noble Life Sciences, Gaithersburg, MD) durante por lo menos 3 días antes del inicio del estudio.
2. El alimento y el agua se proporcionaron *ad libitum*.
3. Los grupos de ratones desafiados con INFV se infectaron por vía de la inoculación intranasal (IN) con ~1xLD₉₀ en 100 µL de una dilución 1:500 de INFV en PBS bajo anestesia ligera (Isoflurano).
4. Después de la infección, los ratones se colocaron nuevamente en sus jaulas para la observación y la dosificación subsecuente.

Protocolo para la alimentación forzada oral de ratones para el suministro del artículo de prueba

1. Los ratones se trataron con 100 o 40 mg/kg del artículo de prueba administrado por la ruta IG en 100 µL de agua (véase la Tabla 5 para los regímenes de dosificación) tres veces al día durante 10 días.

2. Después de la dosificación, los ratones se regresaron a sus jaulas y se supervisaron por alguna ansiedad relacionada con la dosificación.

Observación de los ratones

1. Los ratones se observaron durante 13 días después de la infección (14 días en total, 0-13 días después de la infección).

2. Los ratones se pesaron diariamente en una báscula Ohaus^{MR} y los pesos se registraron.

3. Todos los animales tuvieron microcircuitos implantados por lo menos 3 días antes del desafío con el virus que supervisaban la temperatura del cuerpo. Las temperaturas se registraron diariamente.

4. La supervivencia y la salud de cada ratón se evaluó una vez al día utilizando un sistema de calificación de 1-7.

Tabla 6. Sistema de calificación

Registro	Siglas	Descripción	Apariencia	Movilidad	Actitud
1	H	Saludable	Recubrimiento liso. Ojos Brillantes	Activo, Ecurridizo, Excavador	Alerta
2	SR	Ligeramente Alterado	Recubrimiento Ligeramente Alterado (usualmente solo alrededor de la cabeza y cuello)	Activo, Ecurridizo, Excavador	Alerta
3	R	Alterado	Recubrimiento Alterado por todo el cuerpo. Una apariencia “húmeda”.	Activo, Ecurridizo, Excavador	Alerta
4	S	Enfermo	Recubrimiento Muy Alterado. Ojos sumidos ligeramente cerrados.	Caminante, pero no ecurridizo	Extremadamente Letárgico

5	VS	Muy Enfermo	Recubrimiento Muy Alterado. Ojos sumidos, cerrados.	De lento a sin movimiento. Regresará a su posición erguida si se coloca sobre su costado	Extremadamente Letárgico
6	E	Sometido a eutanasia	---	---	---
7	FD	Encontrado Muerto	---	---	---

III. RESULTADOS

Supervivencia

Los ratones se infectaron con ~1LD₉₀ de influenza A/Texas/36/91 (H1N1) y se trataron con 100 o 40 mg/kg de UV- 12 o UV-28 tres veces al día durante 10 días. La supervivencia en cada grupo de tratamiento infectado, calculada como el porcentaje de supervivencia contra los días después de la infección, se muestra en la Figura 1 y la Tabla 7. Los grupos infectados los cuales fueron tratados con 100 mg/kg de tanto UV-12 como UV-28 mostraron 100% de supervivencia. Los grupos infectados que fueron tratados con 40 mg/kg de UV-12 y UV-28 exhibieron 20 y 60% de supervivencia, respectivamente. El grupo de control no tratado mostró 0% de supervivencia y todos se “encontraron muertos” o se “sometieron a la eutanasia” en el día 7 después de la infección.

La Figura 1 es un diagrama que presenta datos de supervivencia de ratones infectados agrupados por tratamiento. La Tabla 7 presenta resultados del análisis de supervivencia de ratones infectados. Los datos de supervivencia representados gráficamente en la Figura 1 se analizaron utilizando la prueba de Mantel-Cox (Log rank) en GraphPad Prism.

Tabla 7

Grupo	Supervivencia Media (Días)	% de Supervivencia	valor <i>P</i> para el control de agua
Agua	7	0	N/A
UV-12 100 mg/kg	>13	100	<0.0001

UV-12 40 mg/kg	9	20	<0.0001
UV-28 100 mg/kg	>13	100	<0.0001
UV-28 40 mg/kg	>13	60	<0.0001

Análisis biométrico

Durante el curso de este estudio, los pesos individuales, calificaciones de salud y temperaturas se supervisaron diariamente para cada grupo. Los pesos promedio para cada grupo de ratones se muestran en la Figura 2. Cada animal se etiquetó con un microcircuito para realizar lecturas diarias de temperatura utilizando un escáner BMDS; las temperaturas promedio se muestran en la Figura 3. Las calificaciones de salud se muestran en la Figura 4.

CONCLUSIONES

Los ratones infectados con influenza se trataron con 100 o 40 mg/kg de UV-12 o UV-28 por vía de alimentación forzada oral tres veces al día durante 10 días. Ambos grupos que fueron tratados con 100 mg/kg mostraron 100% de supervivencia y los grupos que fueron tratados con 40 mg/kg mostraron 60 y 20% de supervivencia para UV-28 y UV-12, respectivamente. Mientras que UV-28 pareció mostrar mejor eficacia a 40 mg/kg, parece que es más tóxico que UV-12 (Figura 4). Mientras que los ratones que fueron tratados con 100 mg/kg de UV-12 se recuperaron completamente de la infección y regresaron a la normalidad, los ratones que fueron tratados con 100 mg/kg de UV-28 nunca recuperaron su calificación de salud y permanecieron “alterados” durante el curso completo del estudio. En combinación con una clasificación de salud más alta, que indica morbosidad, los ratones que fueron tratados con UV-28 tampoco recuperaron su peso, mientras que los ratones tratados con UV-12 casi lo recuperaron completamente. Todos los ratones que fueron tratados únicamente con vehículo sucumbieron a la infección en el día 7 después de la infección, exhibiendo 0% de supervivencia.

EJEMPLO 2

Análisis de Supervivencia de UV-12 en el Modelo A129 ADE

Propósito: Este estudio determinó la eficacia de UV-12 en la promoción de la supervivencia de ratones desafiados con el virus de dengue. Los compuestos se administraron por la ruta oral (alimentación forzada oral por vía intragástrica 3x al día - IG) durante un número total de 7 días después del inicio de la dosificación. El experimento utilizó el modelo de infección A129 ADE. (Prestwood TR, Morar MM, Zellweger RM, Miller R, May MM, Yauch LE, Lada SM, Shresta S. Gamma interferon (IFN- γ) receptor restricts systemic dengue virus replication and prevents paralysis in IFN- α/β receptor-deficient mice. J Virol.

Diciembre de 2012;86(23):12561-70). Los animales recibieron la dosis de desafío con virus ~ 1 LD₅₀ en el día 0. La primera dosis se administró 0.5-1 hora antes del desafío con virus. La supervivencia se midió hasta 30 días después de la infección.

Candidato de iminoazúcar: UV-12.

Diseño Experimental para el Estudio:

Control, H₂O + DENV (S221) [10 ratones]

UV-12, (100 mg/kg/dosis) + DENV (S221) [10 ratones]

Ratones: A129 de 5-6 semanas de edad de ambos sexos (129/SV IFN- α , - β receptor^{-/-})

Ruta de Administración:

Iminoazúcar: Por la ruta oral 3 x día, (alimentación forzada (IG)) cada 8 horas

Anticuerpo: IP

Virus: IV

El Anticuerpo y el Compuesto de Iminoazúcar se administraron simultáneamente, luego el virus dentro de 30 minutos

Desafío con Virus:

Anticuerpo: 100 μ g de 2H2 (IgG2a anti-DENV1-4 prM) de ATCC, día 0 y día 1 en 40 μ l

Virus: Cepa de DENV2 S221 (v512) (Zellweger RM, Prestwood TR, Shresta S. Enhanced infection of liver sinusoidal endothelial cells in a mouse model of antibody-induced severe dengue disease. Cell Host Microbe. 18 de Febrero de 2010;7(2):128-39)

Dosis: 1E11 GE (equivalentes genómicos) por animal

Lectura:

Supervivencia de los animales. Los animales que exhibían enfermedad grave (como se determinó por 20% de pérdida de peso, aletargamiento extremo, recubrimiento alterado o parálisis) se sometieron a la eutanasia.

Recursos:

Los ratones A129, el anticuerpo 2H2 y el virus S221 fueron suministrados por Sujana Shresta, La Jolla Institute for Allergy and Immunology

Suministrado por Unither Virology: UV-12

La Figura 5 presenta los resultados de este estudio. Los ratones se trataron con UV-12 diluido en 50 μ L de agua por la ruta oral, tres veces al día durante un total de 7 días. El inicio del tratamiento fue 1 hora antes del desafío intravenoso con virus. Los ratones A129 tratados con UV-12 exhibieron una supervivencia incrementada en comparación con los animales de control a los

cuales solo se les administró por la ruta oral 50 µL de agua tres veces al día.

EJEMPLO 3

Eficacia de iminoazúcares seleccionados en Ratones; Desafío con Influenza A/Texas/36/91 (H1N1)

Sumario del Estudio: Este estudio analizó la toxicidad y la eficacia de UV-8, UV-9, UV-10, UV-11 y UV-12 en ratones durante una infección con influenza H1N1. Previamente, los estudios que se realizaron con suministro oral de UV-4B *ter in die* (TID) a 100 mg/kg dieron por resultado la eficacia contra H1N1 y no mostraron ningún signo discernible de toxicidad. En el estudio actual, se examinaron dosis de suministro de UV-4B, UV-8, UV-9, UV-10, UV-11 y UV-12 a 100 mg/kg, suministradas *ter in die* por medio de la ruta oral (alimentación forzada o IG oral por vía intragástrica). Los grupos pequeños (n=3) que se incluyeron para examinar la toxicidad flagrante recibieron 100 mg/kg de los iminoazúcares pero sin un desafío viral. El UV-4B, UV-8, UV-9, UV-10, UV-11 o UV-12 se suministró a los animales iniciando 1 hora antes de la infección intranasal (IN) con ~1 LD₉₀ de influenza A/Texas/36/91 (H1N1). Los animales luego se trataron TID durante un total de 10 días (días 0-9 después de la infección). La eficacia se evaluó al comparar la supervivencia, cambios de temperatura y aumento/pérdida de peso con un grupo de control, no tratado, infectado. Los ratones dosificados con UV-8, UV-9, UV-10 o UV-11 no mostraron ningún mejoramiento en la supervivencia sobre el grupo de control no tratado, mientras que el grupo dosificado con UV-12 y el grupo de control positivo dosificado con UV-4B mostraron ambos un incremento significativo en la supervivencia.

I. Introducción

Este estudio se dirigió a determinar la eficacia de UV-8, UV-9, UV-10, UV-11 y UV-12 cuando se administraron por la ruta oral a 100 mg/kg TID contra una infección letal intranasal con virus de influenza A/Texas/36/91 (H1N1) en el modelo de ratones BALB/c. Además del brazo de eficacia, cada uno de los iminoazúcares se sometió a prueba en un grupo pequeño de animales con el mismo régimen de tratamiento (100 mg/kg, alimentación forzada oral, TID) en ausencia de una infección viral para examinar la toxicidad flagrante de cada análogo (salud general, peso, temperatura y evaluaciones de mortalidad).

Materiales y Métodos

Materiales

Tabla 8. Materiales de Prueba

Nombre	Concentración	Solvente	Info. Adicional
UV-4B	100 mg/kg (2 mg/dosis)	H ₂ O	sal de HCl
UV-8	100 mg/kg (2 mg/dosis)		
UV-9	100 mg/kg (2 mg/dosis)		
UV-10	100 mg/kg (2 mg/dosis)		
UV-11	100 mg/kg (2 mg/dosis)		
UV-12	100 mg/kg (2 mg/dosis)		

Tabla 9. Virus para el Desafío

Nombre	Cepa	Título de la solución madre
virus de Influenza A	A/Texas/36/91 (H1N1)	2.8x10 ⁵ PFU/mL

Tabla 10: Animales Utilizados

Especies	Cepa	Edad	Sexo	Proveedor	Info. Adicional
Ratón	BALB/c	4-6 semanas	F	Charles River	7 grupos n=10 5 grupos n=3

Tabla 11: Equipo

Elementos	Proveedor
Jeringas	BD
Alojamiento de Animales	InnoVive
Tubos de Alimentación de Plástico	Instech Solomon
Microcircuitos y escáner de datos bilógicos	Bio Medic Data Systems
Báscula Ohaus	Ohaus

Diseño del estudio

El UV-8, UV-9, UV-10, UV-11, UV-12 y UV-4B se prepararon en H₂O a 20 mg/ml para una dosis de suministro de 100 mg/kg, asumiendo que a ratones de ~20 g se les suministró 0.1 mL de compuesto. Los grupos de ratones BALB/c se trataron una hora antes (-1 h) de la infección intranasal con ~1 LD₉₀ de INFV

A/Texas/36/91 (H1N1) y luego los compuestos se administraron tres veces al día durante un total de 10 días (véase la Tabla 12 para el sumario del diseño del estudio). Los pesos, la temperatura y la supervivencia se supervisaron y se utilizaron para la evaluación de la eficacia protectora y toxicidad de cada análogo.

Tabla 12: Grupos de ratones para el estudio. Se lista el punto de tiempo de la dosificación inicial (inicio del tratamiento en relación con la infección), el régimen de dosificación y los niveles/rutas de dosis. Los ratones se dosificaron una vez o dos veces al día durante un total de 10 días.

Grupo	Cepa de Ratón	N	Tratamiento	Ruta de suministro/frecuencia en los días 0-9 (un total de 10 días del inicio en 1 hora antes de la infección)	Desafío	Lecturas
1	Hembra BALB/C 4-6 semanas de edad	10	Vehículo	IG 100 ul, TID	1 LD ₉₀ de Influenza A/Texas/36/91 (H1N1)	· El criterio de valoración es el día 14, muerte, o >30% de pérdida de peso. · Los animales que exhiben enfermedad grave (como se determinó por >30% de pérdida de peso, aletargamiento extremo o parálisis) se someterán a
2		10	100 mg/kg de UV-4B			
3		10	100 mg/kg de UV-8			
4		10	100 mg/kg de UV-9			
5		10	100 mg/kg de UV-10			
6		10	100 mg/kg de UV-11			
7		10	100 mg/kg de UV-12			
8		3	100		Ninguno	

			mg/kg de UV-8		(Evaluación de toxicidad)	la eutanasia.
9		3	100 mg/kg de UV-9			· La temperatura y pesos se tomaron diariamente durante 14 días
10		3	100 mg/kg de UV-10			
11		3	100 mg/kg de UV-11			
12		3	100 mg/kg de UV-12			

PROTOSCOLOS ESTANDAR

Protocolo Estándar para la infección intranasal de ratones

1. Los ratones BALB/c hembras de 4-6 semanas de edad se alojaron en grupos de 3-5 ratones. Los ratones se mantuvieron en cuarentena en el sitio de estudio (Noble Life Sciences, Gaithersburg, MD) durante por lo menos 3 días antes del inicio del estudio.
2. El alimento y el agua se proporcionaron *ad libitum*.
3. Los grupos de ratones desafiados con influenza se anestesiaron con Isofluoreno al 5% y se mantuvieron a 2.5% antes de la inoculación intranasal con ~1 LD₉₀ de 1NFV en 100 µL de PBS.
4. Después de la infección los ratones se colocaron nuevamente en sus jaulas para la observación y la dosificación.

Protocolo para la alimentación forzada oral o la inyección de ratones para el suministro del compuesto

1. Los ratones se trataron iniciando 1 hora antes de la infección con 100 µL del compuesto en H₂O (véase la Tabla 12 para los regímenes de dosificación) tres veces al día durante un total de 10 días con 100 mg/kg de compuesto de UV-4B, UV-8, UV-9, UV-10, UV-11 o UV-12 administrado por la ruta oral (alimentación forzada oral por vía intragástrica).
2. Después de la dosificación, los ratones se regresaron a sus jaulas y se supervisaron por alguna ansiedad relacionada con la dosificación.

Observación de los ratones

1. Los ratones se observaron durante 13 días después de la infección (un total de 14 días, 0-13 días después de la infección).

2. Los ratones se pesaron diariamente en una báscula Ohaus^{MR} y los pesos se registraron.

3. Todos los animales tuvieron microcircuitos implantados que supervisaban la temperatura corporal. Las temperaturas se registraron diariamente.

4. La supervivencia y la salud de cada ratón se evaluó tres veces al día utilizando un sistema de calificación de 1-7.

5. Los ratones se sometieron a la eutanasia cuando se calificaron como 5 o superior (Muy Enfermo; Recubrimiento Muy Alterado; Ojos sumidos, cerrados; Lento a sin movimiento; Regresará a la posición erguida si se coloca sobre su costado; extremadamente aletargado).

III. RESULTADOS

Supervivencia

Los ratones se infectaron con $\sim 1LD_{90}$ de virus de Influenza A/Texas/36/91 (H1N1) una hora después de su primera dosis de análogos de UV-4B o UV-4, como se resumiera anteriormente. Las tablas de supervivencia, calculadas como el porcentaje de supervivencia contra días después de la infección, se muestran en la Figura 6. Como se esperaba con base en estudios previos, los grupos que fueron dosificados oralmente TID con UV-4B a 100 mg/kg mostraron una tasa de supervivencia de 100% y una MTD de > 13 días (Figura 7). Los ratones que fueron dosificados oralmente con UV-12 a 100 mg/kg mostraron una tasa de supervivencia de 90% y una MTD de > 13 días (Figuras 6, 7). Los ratones tratados con UV-8, UV-9, UV-10 o UV-11 exhibieron una MTD de 10.5, 7, 7.5 y 8 días, respectivamente, y tasas de supervivencia de 0% con la excepción de UV-8 (30%) (Figuras 6, 7). Los ratones de control negativo dosificados con vehículo (H₂O) demostraron 30% de supervivencia y una MTD de 9 días (Figuras 6, 7).

Los ratones que recibieron UV-8, UV-9, UV-10, UV-11 o UV-12 a 100 mg/kg sin un desafío viral para examinar la toxicidad flagrante exhibieron 100% de supervivencia (los datos no se muestran).

Análisis Biométrico

Durante el curso de este estudio, los pesos y temperaturas individuales se supervisaron diariamente para cada grupo. Los pesos promedio para cada grupo de ratones se muestran en las Figuras 8A-8F con el análisis estadístico mostrado en la Figura 9. Las temperaturas promedio se muestran en la

Figura 10 con el análisis estadístico mostrado en la Figura 11.

Como una segunda biométrica, se evaluaron las temperaturas de los animales. Cada animal se etiquetó con un microcircuito para realizar lecturas diarias de temperatura utilizando un escáner. Las gráficas en las Figuras 10A-10F muestran las temperaturas corporales para cada grupo de prueba. La significación mostrada contra el control de vehículo se indica en la Figura 11.

CONCLUSIONES

El grupo de ratones infectados que se dosificaron por la ruta oral TID con 100 mg/kg de UV-4B exhibió 100% de supervivencia, donde los grupos los cuales se dosificaron por la ruta oral con 100 mg/kg de UV-9, UV-10 y UV-11 exhibieron 0% de supervivencia. El análisis estadístico sobre los pesos y las temperaturas para esos grupos no se realizó debido a una tasa de supervivencia y MTD más bajas que el control de vehículo. Los ratones dosificados por la ruta oral con UV-8 exhibieron 30% de supervivencia, y de esta manera no hubo una diferencia significativa del grupo de control de vehículo. Los ratones dosificados por la ruta oral con 100 mg/kg de UV-12 exhibieron 90% de supervivencia, así como también incremento significativos en la temperatura y peso global. El UV-12 también mostró toxicidad leve con una pérdida de peso estable en el grupo no infectado, pero los ratones no infectados dosificados con UV-12 no perdieron más de 10% del peso total y fueron capaces de recuperarse completamente después de que el régimen de dosificación había sido completado. No se realizó un análisis estadístico sobre ninguno de los parámetros examinados para los grupos de ratones no infectados (toxicidad flagrante) ya que el número de ratones por grupo era limitado (n=3) no hubo un grupo de control no dosificado, no infectado para comparación.

EJEMPLO 4

Análisis de Supervivencia de UV-4 y UV-12 en el Modelo de ADE

Propósito: Este estudio determinó la eficacia de UV-4 y UV-12 en la promoción de la supervivencia de ratones desafiados con virus de dengue. Todos los compuestos se administraron por la ruta oral (alimentación forzada oral por vía intragástrica 3x al día - IG) durante un número total de 7 días después del inicio de la dosificación. Los experimentos utilizaron el modelo de infección de ADE desarrollado en el laboratorio (Zellweger y colaboradores CellHostMicrob 7; páginas 1-12 (2010)). Los animales recibieron la dosis de desafío de virus ~1 LD₉₀ en el día 0. La primera dosis se administró 0.5-1 hora antes del desafío con virus. La supervivencia se midió hasta 3 días después de que se completó la dosificación. La sal de HCl de UV-4 se utilizó en este estudio, la cual es igual a

“UV-4B”.

Candidatos de iminoazúcar:

1. N-9-metoxinonil-desoxinojirimicina (UV-4) (Sal de HCl), UV-4B
2. UV-12
3. Control, H₂O

Diseño Experimental para el Estudio

1. Control, H₂O + DENV (S221) [7 ratones]
2. UV-4, 1 mg (50 mg/kg/dosis) + DENV (S221) [5 ratones]
3. UV 12, 1 mg (50 mg/kg/dosis) + DENV (S221) [5 ratones]

Ratones: De 5-6 semanas de edad ambos sexos

AG 129 (129/SV IFN- α , β y γ -receptor-/-) criados en LIAI por Sujan Shresta (también disponibles públicamente por The Jackson Laboratory, Bar Harbor, Maine)

Ruta:

Iminoazúcar: Por la ruta oral 3 x día, (alimentación forzada (IG)) cada 8 horas

Anticuerpo: IP (intraperitoneal)

Virus: IV

El Anticuerpo y el Compuesto se administraron simultáneamente, luego el virus dentro de 30 minutos

Desafío con Virus:

Anticuerpo: 5 μ g de 2H2 (anti-prM) disponible de ATCC

Virus: Cepa de DENV2 S221 (v476) (Zellweger RM. Prestwood TR. Shresta S. Enhanced infection of liver sinusoidal endothelial cells in a mouse model of antibody-induced severe dengue disease. Cell Host Microbe. 18 de Febrero de 2010;7(2):128-39)

Dosis: 1E9 GE (equivalentes genómicos) por animal

Lectura:

Supervivencia de los animales. Los animales que exhibían enfermedad grave (como se determinó por pérdida de 20% de peso, aletargamiento extremo, recubrimiento alterado o parálisis) se sometieron a la eutanasia.

Las Figuras 12A-12B presenta los resultados de este estudio. Todos los grupos se trataron con la misma dosis de compuestos:

Diseño Experimental para el Estudio

1. Control, H₂O + DENV (S221) [7 ratones]
2. UV-4, 1 mg (50 mg/kg/dosis) + DENV (S221) [5 ratones]
3. UV-8, 1 mg (50 mg/kg/dosis) + DENV (S221) [5 ratones]

4. UV-9, 1 mg (50 mg/kg/dosis) + DENV (S221) [5 ratones]
5. UV-10, 1 mg (50 mg/kg/dosis) + DENV (S221) [5 ratones]
6. UV-11, 1 mg (50 mg/kg/dosis) + DENV (S221) [5 ratones]
7. UV-12, 1 mg (50 mg/kg/dosis) + DENV (S221) [5 ratones]

Este estudio fue para determinar la eficacia de UV-4 y sus análogos en la promoción de la supervivencia de ratones desafiados con virus de dengue. Todos los compuestos se administraron por la ruta oral (alimentación forzada oral por vía intragástrica 3x al día - IG) durante un número total de 7 días después del inicio de la dosificación. El experimento utilizó el modelo de infección de ADE (Zellweger y colaboradores CellHostMicrob 7; páginas 1-12 (2010)). Los animales recibieron la dosis de desafío con virus ~1 LD90 en el día 0. La primera dosis de compuesto comenzó 0.5-1 hora antes del desafío con virus.

La supervivencia se midió hasta 3 días después de la dosificación.

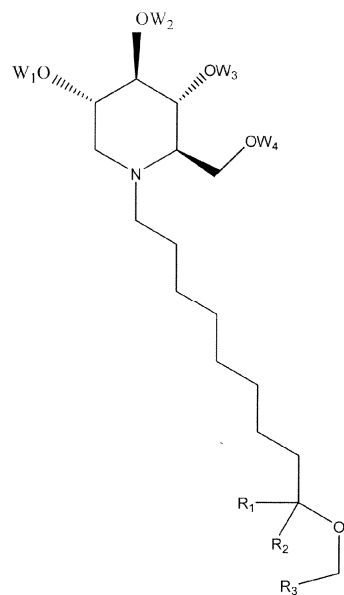
* * *

Aunque lo anterior se refiere a modalidades preferidas particulares, se entenderá que la presente invención no está limitada de esa manera. A aquellas personas de experiencia ordinaria en el campo se les ocurrirá que se pueden hacer varias modificaciones a las modalidades dadas a conocer y que se pretende que estas modificaciones se encuentren dentro del alcance de la presente invención.

Todas las publicaciones, solicitudes de patente y patentes citadas en esta especificación se incorporan en este documento a manera de referencia en su totalidad.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):

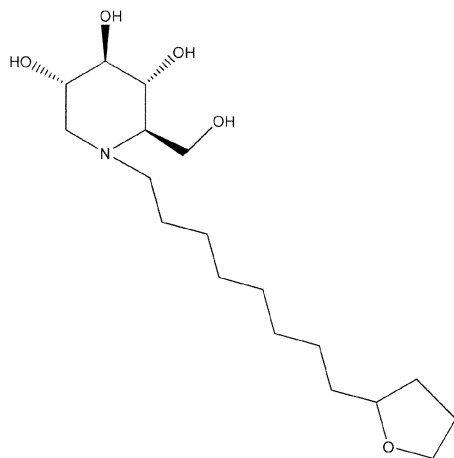


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

caracterizado porque W_1 - W_4 y R_1 - R_3 se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno y grupos alquilo de 1 a 3 átomos de carbono y en donde por lo menos uno de R_1 - R_3 no es hidrógeno.

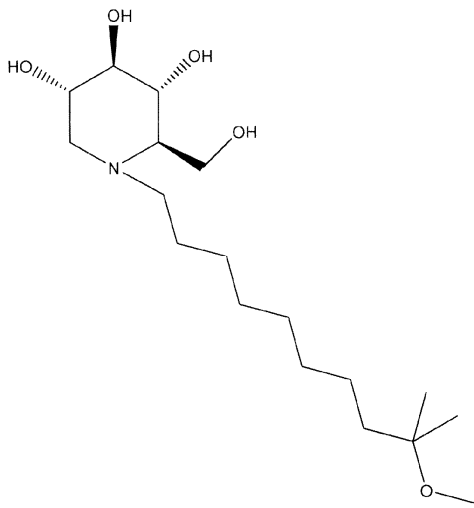
2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque cada uno de W_1 - W_4 es hidrógeno.

3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la fórmula



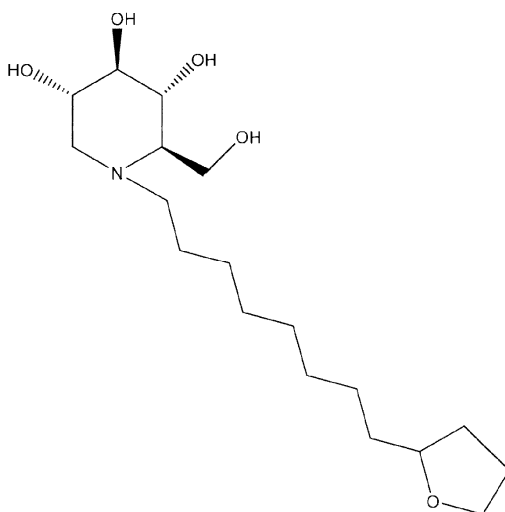
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende
a) una cantidad farmacéuticamente efectiva del compuesto de conformidad con la reivindicación 1 y b) un portador farmacéuticamente aceptable.

6. Un método para tratar o prevenir una infección viral de dengue, caracterizado porque comprende administrar a un sujeto necesitado del mismo el compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El método de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque la infección viral de dengue es por o está asociada con un virus de dengue 2.

8. El método de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque el compuesto es un compuesto que tiene la fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. El método de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque el sujeto es un mamífero.

10. El método de conformidad con la reivindicación 9,

caracterizado porque el sujeto es un humano.

11. Un método para tratar una enfermedad o condición causada por o asociada con un virus que pertenece a la familia orthomyxoviridae, caracterizado porque comprende administrar a un sujeto necesitado del mismo el compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

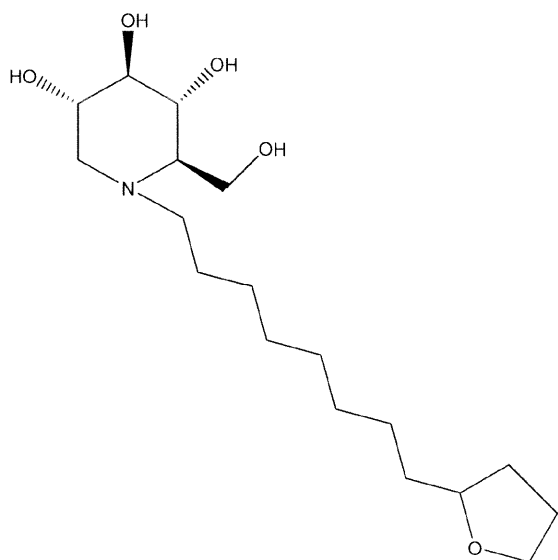
12. El método de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque el virus es un virus de influenza.

13. El método de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque el virus es un virus de influenza A.

14. El método de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque el virus es un subtipo H3N2 del virus de influenza A.

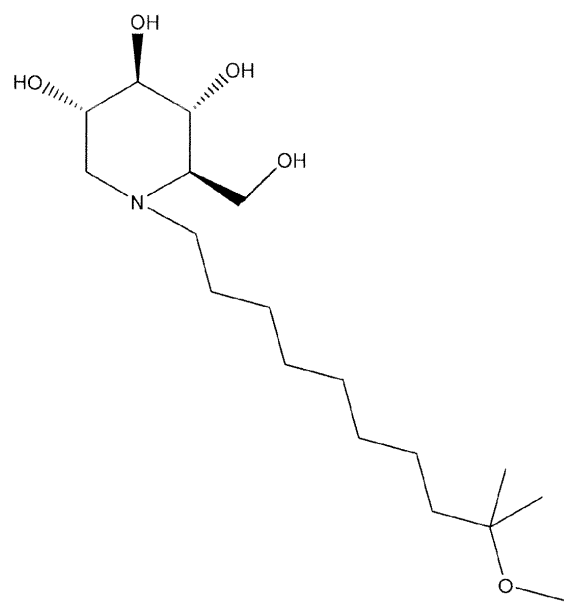
15. El método de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque el virus es un subtipo H1N1 del virus de influenza A.

16. El método de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque el compuesto es un compuesto que tiene la fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

17. El método de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque el compuesto es un compuesto que tiene la fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 18. El método de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque el sujeto es un mamífero.
- 19. El método de conformidad con la reivindicación 18, caracterizado porque el sujeto es un ser humano.


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

(21) No. de solicitud:				(51) Int Cl: A61K 31/445	
(22) Fecha de solicitud: 11-04-16				(71) Solicitante(s): EMERGENT VIROLOGY LLC	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País	(72) Inventor(es): RAMSTEDT, Urban; PENMASTA, Raju; BATRA, Hitesh y NGUYEN, Tam.	
	61/878,286	16-09-13	US		
				(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85)	Fecha límite inicio fase nacional: 16-04-16			(87) Publicación internacional	
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT			Fecha: 19-03-15	
	Fecha de presentación de la solicitud: 15-09-14			No. publicación: WO 2015/039010 A3	
	No. de solicitud: PCT/US2014/055599				
54) Titulo:					
“DERIVADOS DE DESOXINOJIRIMICINA Y SUS MÉTODOS DE USO”					

Resumen - Sector(es):

Resumen.-

La presente solicitud proporciona iminoazúcares novedosos y su uso en el tratamiento de infecciones virales, tales como infección de Dengue e infección de Influenza A. Los presentes inventores descubrieron que ciertos derivados de desoxinojirimicina pueden ser efectivos contra uno o más virus, los cuales pueden ser, por ejemplo, un virus de Dengue y/o un virus que pertenece a la familia Orthomyxoviridae, tal como un virus de Influenza A. En particular, estos derivados de desoxinojirimicina pueden ser útiles para tratar una enfermedad o condición causada por o asociada con uno o más virus. En ciertas modalidades los derivados de desoxinojirimicina pueden incrementar una tasa o probabilidad de supervivencia para un sujeto infectado con uno o más virus, los cuales pueden ser, por ejemplo, un virus de Dengue y/o un virus que pertenece a la familia Orthomyxoviridae, tal como un virus de Influenza A.

Sector: Química orgánica. Compuestos heterocíclicos.

PCT

To:

STEFFE, Eric K.
Sterne, Kessler, Goldstein & Fox P.L.L.C.
1100 New York Avenue, N.W.
Washington, DC 20005-3934
ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

Date of mailing <i>(day/month/year)</i> 03 March 2016 (03.03.2016)	
Applicant's or agent's file reference 2479.164PC01	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2014/055599	International filing date <i>(day/month/year)</i> 15 September 2014 (15.09.2014)

1. The following indications appeared on record concerning: ☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative			
Name and Address UNITHER VIROLOGY, LLC 1733 Connecticut Avenue, NW Washington, District of Columbia 20009-1108 United States of America		State of Nationality	State of Residence
		US	US
		Telephone No. 202-483-7000	
		Facsimile No. 202-518-8200	
		E-mail address	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning: ☐ the person ☒ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence			
Name and Address EMERGENT VIROLOGY LLC 400 Professional Dr., Suite 400 Gaithersburg, MD 20879 United States of America		State of Nationality	State of Residence
		US	US
		Telephone No.	
		Facsimile No.	
		E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary:			
4. A copy of this notification has been sent to: ☒ the receiving Office ☐ the International Searching Authority ☐ the Authority(ies) specified for supplementary search ☐ the International Preliminary Examining Authority ☒ the designated Offices concerned ☐ the elected Offices concerned ☐ other:			

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 70 90	Authorized officer Sontag Frederic e-mail pt01.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 01
--	---

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To: STEPHEN B. MAEBIUS
FOLEY & LARDNER LLP
3000 K STREET, NW
SUITE 600
WASHINGTON, DC 20007-5109

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year)

25 FEB 2015

Applicant's or agent's file reference
080618-1495

FOR FURTHER ACTION

See paragraph 2 below

International application No.

PCT/US2014/055599

International filing date (day/month/year)

15 September 2014

Priority date (day/month/year)

16 September 2013

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC

IPC(8) - A61K 31/445 (2015.01)

CPC - A61K 31/445 (2014.11)

Applicant UNITHER VIROLOGY, LLC

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☒ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1 bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA/US
Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. 571-273-3201

Date of completion of this opinion

05 February 2015

Authorized officer:

Blaine R. Copenheaver

PCT Helpdesk: 571-272-4300
PCT OSP: 571-272-7774

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.

PCT/US2014/055599

Box No. I Basis of this opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed.
 - ☐ a translation of the international application into _____ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:
 - a. (means)
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - b. (time)
 - ☐ in the international application as filed
 - ☐ together with the international application in electronic form
 - ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/US2014/055599

Box No. IV Lack of unity of invention

1. ☒ In response to the invitation (Form PCT/ISA/206) to pay additional fees the applicant has, within the applicable time limit:
- ☐ paid additional fees.
 - ☒ paid additional fees under protest and, where applicable, the protest fee.
 - ☐ paid additional fees under protest but the applicable protest fee was not paid.
 - ☐ not paid additional fees.
2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose not to invite the applicant to pay additional fees.
3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rule 13.1, 13.2 and 13.3 is
- ☐ complied with.
 - ☒ not complied with for the following reasons:

See first Supplemental Box

4. Consequently, this opinion has been established in respect of the following parts of the international application:
- ☐ all parts.
 - ☒ the parts relating to claims Nos. 1-19

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.

PCT/US2014/055599

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-19	YES
	Claims	None	NO
Inventive step (IS)	Claims	1-19	YES
	Claims	None	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-19	YES
	Claims	None	NO

2. Citations and explanations:

Claims 1, 2, 5-7, 9-15, 18, and 19 have been analyzed subject to the restriction that the claims read on the formula (I) as described in the Lack of Unity of Invention (See Box IV). The claims are restricted to compound of formula (I): or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein W1-4 are each independently hydrogen; R1 is a C1 alkyl group; R2 and R3 are each independently hydrogen; a pharmaceutical composition thereof; and methods thereof.

Claims 1, 2, 5-7, 9-15, 18, and 19 meet the criteria set out in PCT Article 33(2)-(3), because the prior art fails to teach or fairly suggest certain subject matter in the claims as follows:

As to claim 1, the prior art of record, individually or in combination, fails to teach or fairly suggest a compound of formula (I): or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein W1-4 are each independently hydrogen; R1 is a C1 alkyl group; R2 and R3 are each independently hydrogen.

Claims 2, 5-7, 9-15, 18, and 19 depend from base claim 1, and therefore meets the criteria set out in PCT Article 33(2)-(3) for at least the same reasons as base claim 1.

Claims 1-3, 5-16, 18, and 19 have been analyzed subject to the restriction that the claims read on the formula (I) as described as compound 1) in the Response to the Invitation to Pay Additional Fees in the International Application dated 23 December 2014. The claims are restricted to a compound of formula (I): or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein W1-4 each being H; R1 being H; R2 and R3 being together -CH₂-CH₂-; a pharmaceutical composition thereof; and methods thereof.

Claims 1-3, 5-16, 18, and 19 meet the criteria set out in PCT Article 33(2)-(3), because the prior art fails to teach or fairly suggest certain subject matter in the claims as follows:

As to claim 1, the prior art of record, individually or in combination, fails to teach or fairly suggest a compound of formula (I): or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein W1-4 each being H; R1 being H; R2 and R3 being together -CH₂-CH₂-.

Claim 2, 3, 5-16, 18, and 19 depends from base claim 1, and therefore meets the criteria set out in PCT Article 33(2)-(3) for at least the same reasons as base claim 1.

Claims 1, 2, 4-7, 9-15, and 17-19 have been analyzed subject to the restriction that the claims read on the formula (I) as described as compound 2) in the Response to the Invitation to Pay Additional Fees in the International Application dated 23 December 2014. The claims are restricted to a compound of formula (I): or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein W1-4 each being H; R1 and R2 each being CH₃; R3 being H; a pharmaceutical composition thereof; and methods thereof.

Claims 1, 2, 4-7, 9-15, and 17-19 meet the criteria set out in PCT Article 33(2)-(3), because the prior art fails to teach or fairly suggest certain subject matter in the claims as follows:

As to claim 1, the prior art of record, individually or in combination, fails to teach or fairly suggest a compound of formula (I): or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein W1-4 each being H; R1 and R2 each being CH₃; R3 being H.

Claim 2, 4-7, 9-15, and 17-19 depends from base claim 1, and therefore meets the criteria set out in PCT Article 33(2)-(3) for at least the same reasons as base claim 1.

<Continued in second Supplemental Box>

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/US2014/055599

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

Claims 1, 8, and 9 are objected to under PCT Rule 66.2(a)(v) as lacking clarity under PCT Article 6 because claims 1, 8, and 9 are indefinite or lack clarity for the following reason(s):

Regarding claim 1, the claim states "...R1-3 are each independently selected from hydrogen and C1-3 alkyl groups...". Claim 3 depends from claim 1 and shows where R2 and R3 are taken together to form -CH₂-CH₂-. See Applicant's specification, Page 8 Line 10 through Pg. 9, Line 4, which states "In some embodiments, R2 and R3 may be such that they form together one of the following groups:-CH₂-, -CH₂-CH₂-,..." For the purposes of the Written Opinion purposed, claim 1 is best interpreted as "R1-3 are each independently selected from hydrogen and C1-3 alkyl groups or R2 and R3 may be such that they form together one of the following groups:-CH₂-, -CH₂-CH₂-, or CH₂-CH₂-CH₂-..."

Regarding claims 8, the claim depends from claim 5 which fails to provide antecedent basis for "The method of claim." For the purpose of the Written Opinion purposed, claim 8 is best interpreted as depending from claim 6 to provide sufficient antecedent basis.

Regarding claims 9, the claim depends from claim 5 which fails to provide antecedent basis for "The method of claim." For the purpose of the Written Opinion purposed, claim 8 is best interpreted as depending from claim 6 to provide sufficient antecedent basis.

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.

PCT/US2014/055599

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of:

<Continued from Box IV: Lack of Unity of Invention>

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees need to be paid.

Group I+: Claims 1- 19 are drawn to a compound of formula (I): or a pharmaceutically acceptable salt thereof, a pharmaceutical composition thereof, and methods thereof.

The first invention of Group I+ is restricted based on the proviso that at least one of R1-3 is not hydrogen and is restricted to a compound of formula (I): or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein W1-4 are each independently hydrogen; R1 is a C1 alkyl group; R2 and R3 are each independently hydrogen; a pharmaceutical composition thereof; and methods thereof. It is believed that claims 1, 2, 5-7, 9-15, 18 and 19 read on this first named invention and thus these claims will be searched without fee to the extent that they read on the above embodiment.

Applicant is invited to elect additional formula(e) for each additional compound to be searched in a specific combination by paying an additional fee for each set of election. An exemplary election would be a compound of formula (I): or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein W1 is a C1 alkyl group; W2-4 are each independently hydrogen; R1 is C1 alkyl; R2 and R3 are each independently hydrogen, and wherein at least one of R1-3 is not hydrogen; a pharmaceutical composition thereof; and methods thereof. Additional formula(e) will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that read on any additional elected inventions. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which read on the first named invention if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined.

The inventions listed in Groups I+ do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1, because under PCT Rule 13.2 they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

The Groups I+ formulae do not share a significant structural element, requiring the selection of alternatives for the compound variables W1, W2, W3, W4, R1, R2, and R3.

The Groups I+ share the technical features of a compound comprising the core structure of formula (I): or a pharmaceutically acceptable salt thereof; a pharmaceutical composition comprising a) a pharmaceutically acceptable amount of the compound comprising the core structure of formula (I) and b) a pharmaceutically acceptable carrier; a method of treating or preventing a Dengue viral infection comprising administering to a subject in need thereof the compound comprising the core structure of formula (I): or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and a method of treating a disease or condition caused by or associated with a virus belonging to the Orthomyxoviridae family comprising administering to a subject in need thereof the compound comprising the core structure of formula (I): or a pharmaceutically acceptable salt thereof. However, these shared technical features do not represent a contribution over the prior art.

Specifically, "Synthesis and α -amylase inhibitory activity of glucose-deoxynojirimycin conjugates" to Kato et al. teach a compound comprising the core structure of formula (I): or a pharmaceutically acceptable salt thereof; wherein W1-4 are each independently hydrogen; R1 and R2 are each independently hydrogen (See Pg. 7693, Scheme 1, compound 8b; ...see shown structure...; Pg. 7697, Col. 1, 4th para.. 4.2.5.2 4-O-[9-[(2R, 3R, 4R, 5S)-3,4,5-trihydroxy-2-hydroxymethylpiperidino]nonyl]-D-glucopyranose, (8b)).

Additionally, US 2011/0189771 A1 to Block et al. teach a compound similar to the compound of formula (I) (Abstract; Claim 4; Para. [0009]), and a pharmaceutical composition comprising a) a pharmaceutically acceptable amount of a compound and b) a pharmaceutically acceptable carrier (See Para. [0036]; Para. [0003]); a method of treating or preventing a Dengue viral infection comprising administering to a subject in need thereof a compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof (Para. [0003]; Para. [0016]; Para. [0030], Table 2); and a method of treating a disease or condition caused by or associated with a virus belonging to the Orthomyxoviridae family comprising administering to a subject in need thereof a compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof (Para. [0003]; Para. [0005]).

The inventions listed in Groups I+ therefore lack unity under Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

<End of Box IV: Lack of Unity of Invention>

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITYInternational application No.
PCT/US2014/055599

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of:

<Continued from Box V, Part 2>

The following prior art is made of record to support and further define the reasons for meeting the criteria set out in PCT Article 33(2)-(3) for base Claim 1.

(i) Block et al. teach a compound similar to the compound of formula (I) (Abstract; Claim 4; Para. [0009],...deoxynojirimycin...). However, Block fail to teach or fairly suggest a compound of formula (I): or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Claims 1-19 meet the criteria set out in PCT Article 33(4), and thus have industrial applicability because the subject matter claimed can be made or used in industry.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 080618-1495	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2014/055599	International filing date (day/month/year) 15 September 2014	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 16 September 2013
Applicant UNITHER VIROLOGY, LLC		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 5 sheets.

☐ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

☒ the international application in the language in which it was filed.

☐ a translation of the international application into _____ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (see Box No. II).

3. ☒ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III).

4. With regard to the **title**,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the **drawings**,

a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. 1

☐ as suggested by the applicant.

☒ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2014/055599

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

Claims 1, 2, 5-7, 9-15, 18, and 19 have been analyzed subject to the restriction that the claims read on the formula (I) as described in the Lack of Unity of Invention (See Extra Sheet). The claims are restricted to compound of formula (I); or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein W1-4 are each independently hydrogen; R1 is a C1 alkyl group; R2 and R3 are each independently hydrogen; a pharmaceutical composition thereof; and methods thereof.

<See Extra Sheet>

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☒ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
1-19 as they read on the elected species (See Extra Sheet)
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☒ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2014/055599

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

The present application provide novel iminosugars and their use in treatment of viral infections, such as Dengue infection and Influenza A infection. The present inventors discovered certain deoxynojirimycin derivatives may be effective against one or more viruses, which may be, for example, a Dengue virus and/or a virus belonging to the Orthomyxoviridae family, such as an Influenza A virus. In particular, such deoxynojirimycin derivatives may be useful for treating a disease or condition caused by or associated with one or more viruses. In certain embodiments, the deoxynojirimycin derivatives may increase a survival rate or probability for a subject infected with one or more viruses, which may be, for example, a Dengue virus and/or a virus belonging to the Orthomyxoviridae family, such as an Influenza A virus.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2014/055599

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - A61K 31/445 (2015.01)

CPC - A61K 31/445 (2014.11)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC(8) - A61K 31/445; A61P 31/12 (2015.01)

CPC - A61K 31/445, 31/453 (2014.11) (keyword delimited)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

USPC - 514/315, 326, 328; 546/219 (keyword delimited)

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

PatBase, STN, Google Patents, Google Scholar, PubChem

Search terms used: n-nonyl-deoxynojirimycin THF dimethyl methoxy piperidine

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2011/0189771 A1 (BLOCK et al) 04 August 2011 (04.08.2011) entire document	1-19
A	US 2009/0042268 A1 (GU et al) 12 February 2009 (12.02.2009) entire document	1-19
A	KATO et al. Synthesis and α -amylase inhibitory activity of glucose-deoxynojirimycin conjugates. Tetrahedron 67(40): 7692-7702, 2011. [retrieved on 27 October 2014]. Retrieved from the Internet. <URL: http://www.researchgate.net/publication/241077272_Synthesis_and_alpha-amylase_inhibitory_activity_of_glucosedeoxynojirimycin_conjugates >. entire document	1-19
A	PUBCHEM, Compound Summary for UNII-3P161BU63E. Create Date: 2005-08-01. [retrieved on 04 February 2015]. Retrieved from the Internet. <URL: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/503982?from=summary >. entire document	1-19
A, P	WO 2014/017915 A2 (UNIVERSITEIT UTRECHT HOLDING BV et al) 30 January 2014 (30.01.2014) entire document	1-19

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.


* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

05 February 2015

Date of mailing of the international search report

25 FEB 2015

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. 571-273-3201

Authorized officer:

Blaine R. Copenheaver

PCT Helpdesk: 571-272-4300

PCT OSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2014/055599

Claims 1-3, 5-16, 18, and 19 have been analyzed subject to the restriction that the claims read on the formula (I) as described as compound 1) in the Response to the Invitation to Pay Additional Fees in the International Application dated 23 December 2014. The claims are restricted to a compound of formula (I); or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein W1-4 each being H; R1 being H; R2 and R3 being together -CH₂-CH₂-; a pharmaceutical composition thereof; and methods thereof.

Claims 1, 2, 4-7, 9-15, and 17-19 have been analyzed subject to the restriction that the claims read on the formula (I) as described as compound 2) in the Response to the Invitation to Pay Additional Fees in the International Application dated 23 December 2014. The claims are restricted to a compound of formula (I); or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein W1-4 each being H; R1 and R2 each being CH₃; R3 being H; a pharmaceutical composition thereof; and methods thereof.

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees need to be paid.

Group I+: Claims 1- 19 are drawn to a compound of formula (I); or a pharmaceutically acceptable salt thereof, a pharmaceutical composition thereof, and methods thereof.

The first invention of Group I+ is restricted based on the proviso that at least one of R1-3 is not hydrogen and is restricted to a compound of formula (I); or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein W1-4 are each independently hydrogen; R1 is a C1 alkyl group; R2 and R3 are each independently hydrogen; a pharmaceutical composition thereof; and methods thereof. It is believed that claims 1, 2, 5-7, 9-15, 18 and 19 read on this first named invention and thus these claims will be searched without fee to the extent that they read on the above embodiment.

Applicant is invited to elect additional formula(e) for each additional compound to be searched in a specific combination by paying an additional fee for each set of election. An exemplary election would be a compound of formula (I); or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein W1 is a C1 alkyl group; W2-4 are each independently hydrogen; R1 is C1 alkyl; R2 and R3 are each independently hydrogen, and wherein at least one of R1-3 is not hydrogen; a pharmaceutical composition thereof; and methods thereof. Additional formula(e) will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that read on any additional elected inventions. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which read on the first named invention if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined.

The inventions listed in Groups I+ do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1, because under PCT Rule 13.2 they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

The Groups I+ formulae do not share a significant structural element, requiring the selection of alternatives for the compound variables W1, W2, W3, W4, R1, R2, and R3.

The Groups I+ share the technical features of a compound comprising the core structure of formula (I); or a pharmaceutically acceptable salt thereof; a pharmaceutical composition comprising a) a pharmaceutically acceptable amount of the compound comprising the core structure of formula (I) and b) a pharmaceutically acceptable carrier; a method of treating or preventing a Dengue viral infection comprising administering to a subject in need thereof the compound comprising the core structure of formula (I); or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and a method of treating a disease or condition caused by or associated with a virus belonging to the Orthomyxoviridae family comprising administering to a subject in need thereof the compound comprising the core structure of formula (I); or a pharmaceutically acceptable salt thereof. However, these shared technical features do not represent a contribution over the prior art.

Specifically, "Synthesis and α -amylase inhibitory activity of glucose-deoxynojirimycin conjugates" to Kato et al. teach a compound comprising the core structure of formula (I); or a pharmaceutically acceptable salt thereof; wherein W1-4 are each independently hydrogen; R1 and R2 are each independently hydrogen (See Pg. 7693, Scheme 1, compound 8b;...see shown structure...; Pg. 7697, Col. 1, 4th para.. 4.2.5.2 4-O-[9-(((2R, 3R, 4R, 5S)-3,4,5-trihydroxy-2-hydroxymethylpiperidino)nonyl)]-D-glucopyranose, (8b)).

Additionally, US 2011/0189771 A1 to Block et al. teach a compound similar to the compound of formula (I) (Abstract; Claim 4; Para. [0009]), and a pharmaceutical composition comprising a) a pharmaceutically acceptable amount of a compound and b) a pharmaceutically acceptable carrier (See Para. [0036]; Para. [0003]); a method of treating or preventing a Dengue viral infection comprising administering to a subject in need thereof a compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof (Para. [0003]; Para. [0016]; Para. [0030], Table 2); and a method of treating a disease or condition caused by or associated with a virus belonging to the Orthomyxoviridae family comprising administering to a subject in need thereof a compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof (Para. [0003]; Para. [0005]).

The inventions listed in Groups I+ therefore lack unity under Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

(51) International Patent Classification:
A61K 31/445 (2006.01)(21) International Application Number:
PCT/US2014/055599(22) International Filing Date:
15 September 2014 (15.09.2014)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/878,286 16 September 2013 (16.09.2013) US(71) Applicant: UNITHER VIROLOGY, LLC [US/US];
1733 Connecticut Avenue, NW, Washington, District of
Columbia 20009-1108 (US).(72) Inventors: RAMSTEDT, Urban; c/o UNITHER VIRO-
LOGY, LLC, 1733 Connecticut Avenue, NW, Washington,
District of Columbia 20009-1108 (US). **PENMASTA,**
Raju; c/o UNITHER VIROLOGY, LLC, 1733 Connectic-
ut Avenue, NW, Washington, District of Columbia 20009-
1108 (US). **BATRA, Hitesh;** c/o UNITHER VIROLOGY,
LLC, 1733 Connecticut Avenue, NW, Washington, District
of Columbia 20009-1108 (US). **NGUYEN, Tam;** c/o
UNITHER VIROLOGY, LLC, 1733 Connecticut Avenue,
NW, Washington, District of Columbia 20009-1108 (US).(74) Agents: MAEBIUS, Stephen B. et al.; Foley & Lardner
LLP, 3000 K Street, NW, Suite 600, Washington, DC
20007-5109 (US).(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR,
KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG,
MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM,
PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC,
SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ,
TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU,
TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU,
LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK,
SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).**Declarations under Rule 4.17:**

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a
patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the
earlier application (Rule 4.17(iii))

Published:

- with international search report (Art. 21(3))

[Continued on next page]

(54) Title: DEOXYNOJIRIMYCIN DERIVATIVES AND METHODS OF THEIR USING

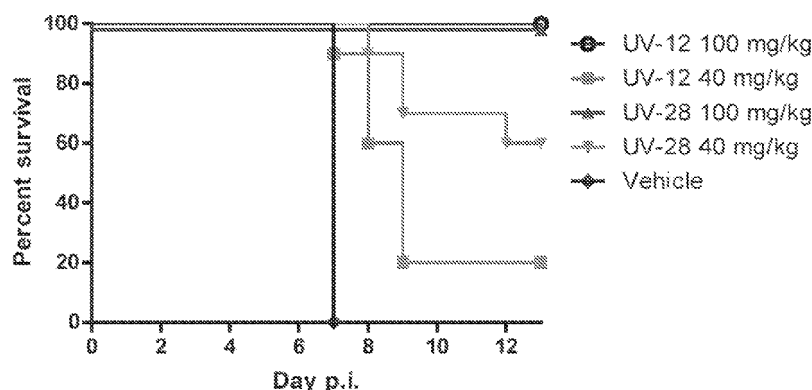


Figure 1

(57) **Abstract:** The present application provide novel iminosugars and their use in treatment of viral infections, such as Dengue infection and Influenza A infection. The present inventors discovered certain deoxynojirimycin derivatives may be effective against one or more viruses, which may be, for example, a Dengue virus and/or a virus belonging to the Orthomyxoviridae family, such as an Influenza A virus. In particular, such deoxynojirimycin derivatives may be useful for treating a disease or condition caused by or associated with one or more viruses. In certain embodiments, the deoxynojirimycin derivatives may increase a survival rate or probability for a subject infected with one or more viruses, which may be, for example, a Dengue virus and/or a virus belonging to the Orthomyxoviridae family, such as an Influenza A virus.



— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))*

(88) Date of publication of the international search report:
7 May 2015

DERIVADOS DE DESOXINOJIRIMICINA Y SUS MÉTODOS DE USO

RESUMEN – OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente solicitud proporciona iminoazúcares novedosos y su uso en el tratamiento de infecciones virales, tales como infección de Dengue e infección de Influenza A. Los presentes inventores descubrieron que ciertos derivados de desoxinojirimicina pueden ser efectivos contra uno o más virus, los cuales pueden ser, por ejemplo, un virus de Dengue y/o un virus que pertenece a la familia Orthomyxoviridae, tal como un virus de Influenza A. En particular, estos derivados de desoxinojirimicina pueden ser útiles para tratar una enfermedad o condición causada por o asociada con uno o más virus. En ciertas modalidades los derivados de desoxinojirimicina pueden incrementar una tasa o probabilidad de supervivencia para un sujeto infectado con uno o más virus, los cuales pueden ser, por ejemplo, un virus de Dengue y/o un virus que pertenece a la familia Orthomyxoviridae, tal como un virus de Influenza A.

Sector: Química Orgánica, Compuestos Heterocíclicos.

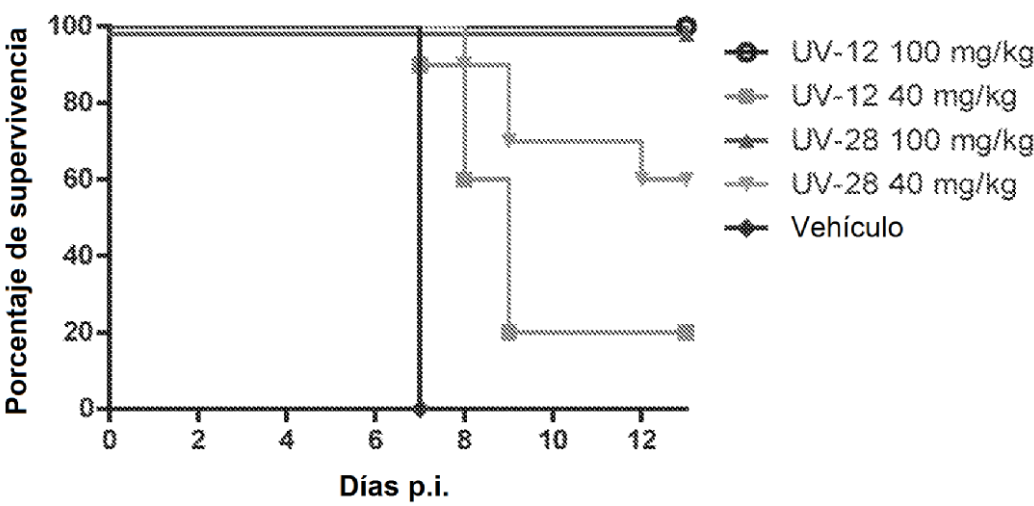


Figura 1

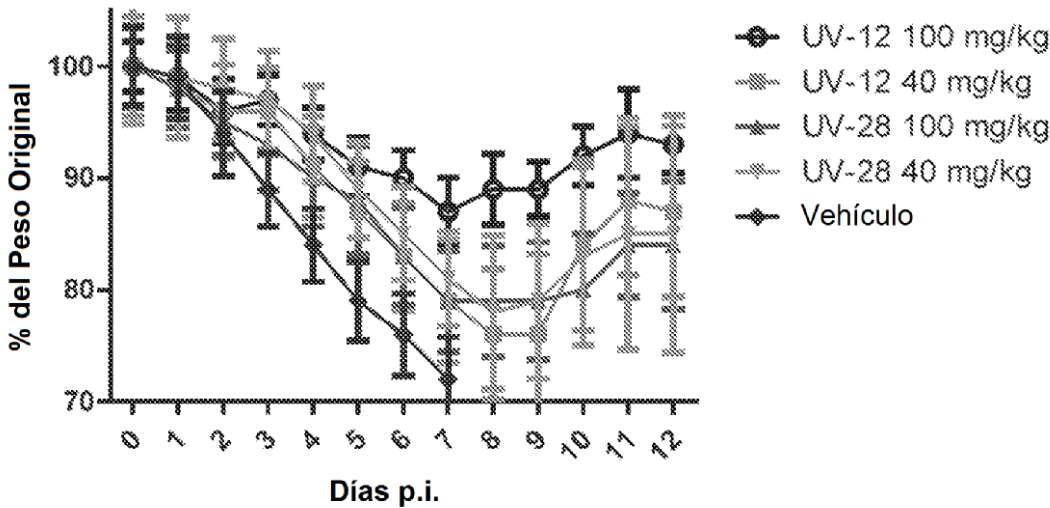


Figura 2

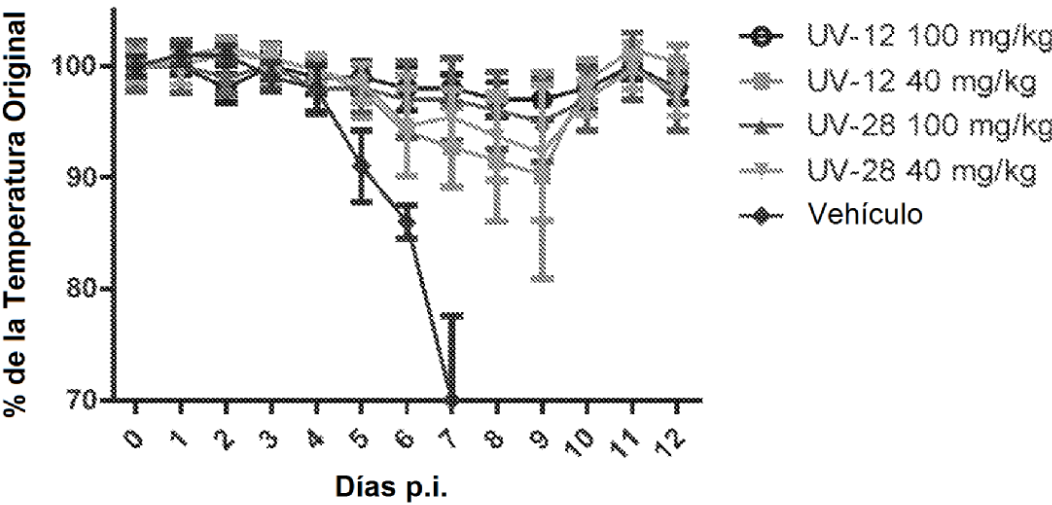


Figura 3

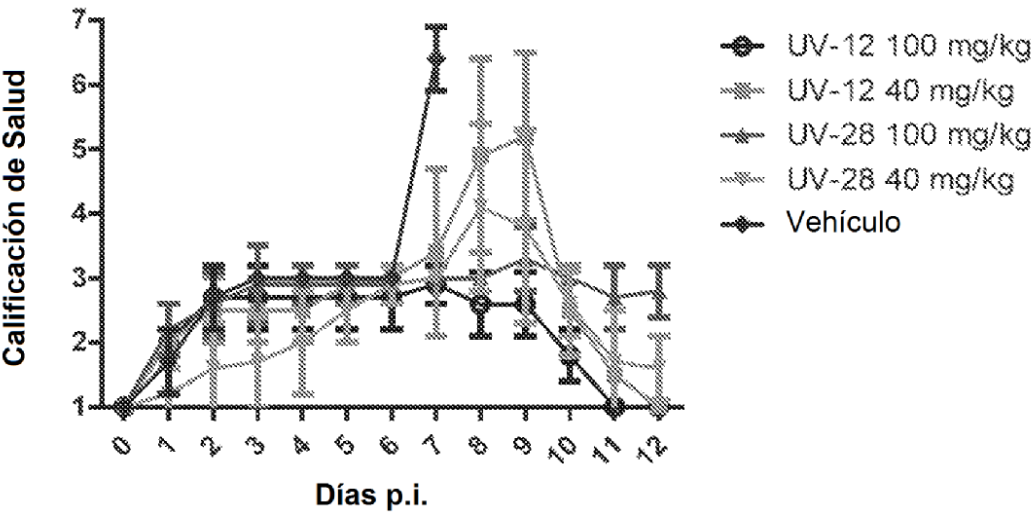


Figura 4

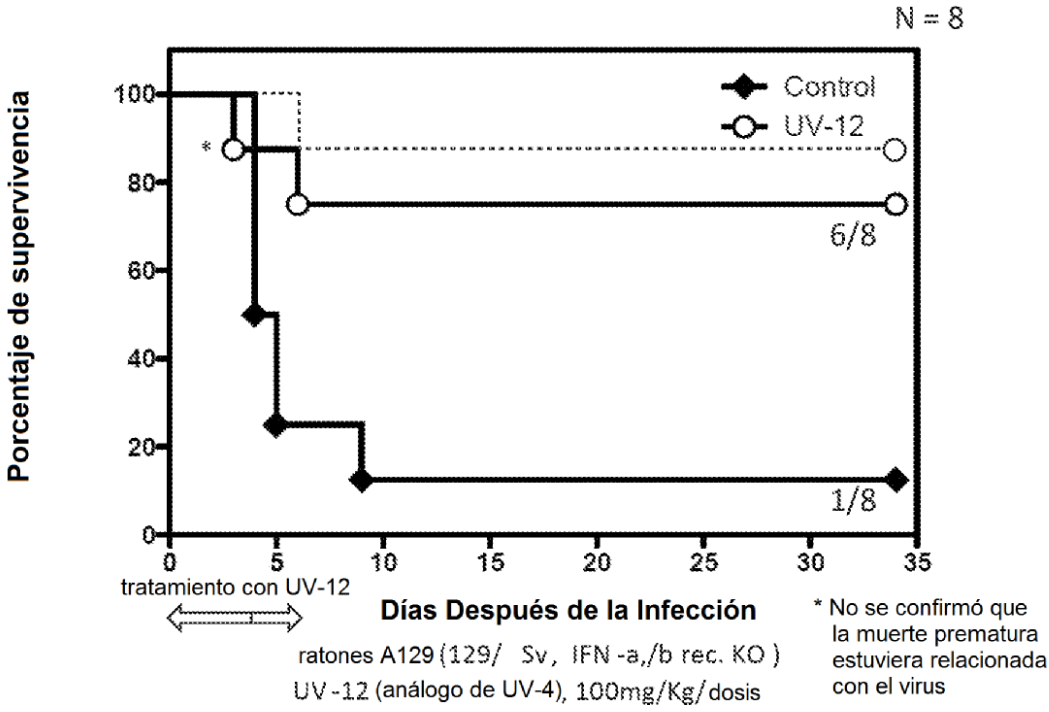


Figura 5

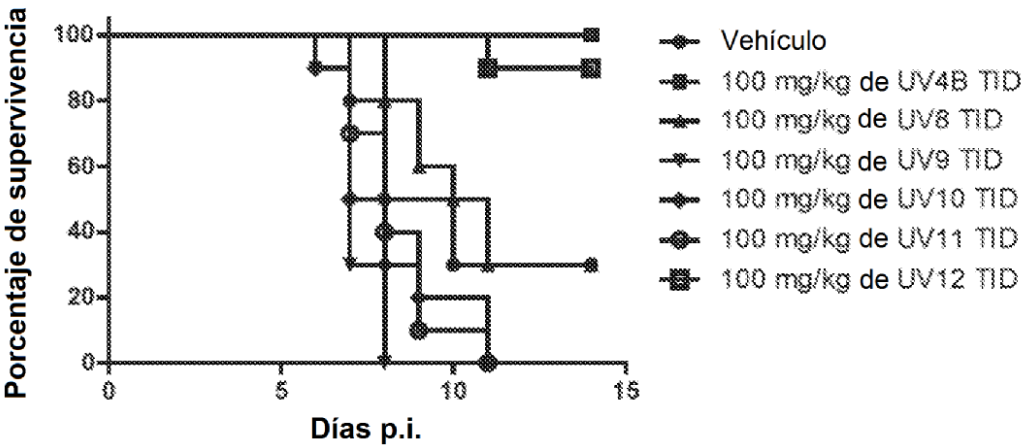


Figura 6

Muestras tratadas vs Grupo de Control de H2O						
	100 mg/kg de UV-4B	100 mg/kg de UV-8	100 mg/kg de UV-9	100 mg/kg de UV-10	100 mg/kg de UV-11	100 mg/kg de UV-12
Prueba Log-rank (Mantel-Cox)						
Chi cuadrado	9.429	0.2812	8.043	2.924	2.66	8.272
df	1	1	1	1	1	1
Valor P	0.0021	0.5959	0.0046	0.0873	0.1029	0.004
Sumario del valor P	**	ns	**	ns	ns	**
¿Significativo?	Si	No	Si	No	No	Si
Prueba Gehan-Breslow-Wilcoxon						
Chi cuadrado	8.978	0.9379	7.335	2.41	1.261	8.565
df	1	1	1	1	1	1
Valor P	0.0027	0.3328	0.0068	0.1206	0.2614	0.0034
Sumario del valor P	**	ns	**	ns	ns	**
¿Significativo?	Si	No	Si	No	No	Si
Supervivencia media						
Control + H2O	9	9	9	9	9	9
Grupo Tratado	No Identificado	10.5	7	7.5	8	No Identificado
Relación Peligrosa						
Relación	11.79	1.369	0.1389	0.3758	0.3845	8.977
95% de CI de la relación	2.441 a 56.96	0.4286 a 4.373	0.03550 a 0.5435	0.1224 a 1.154	0.1219 a 1.213	2.012 a 40.05

Figura 7

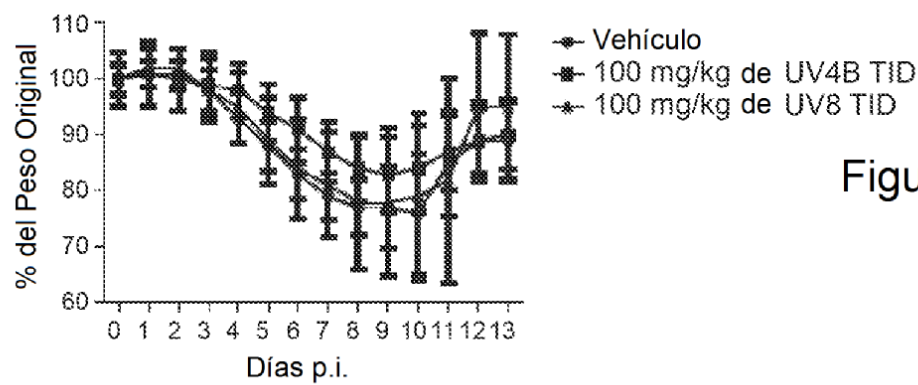


Figura 8A

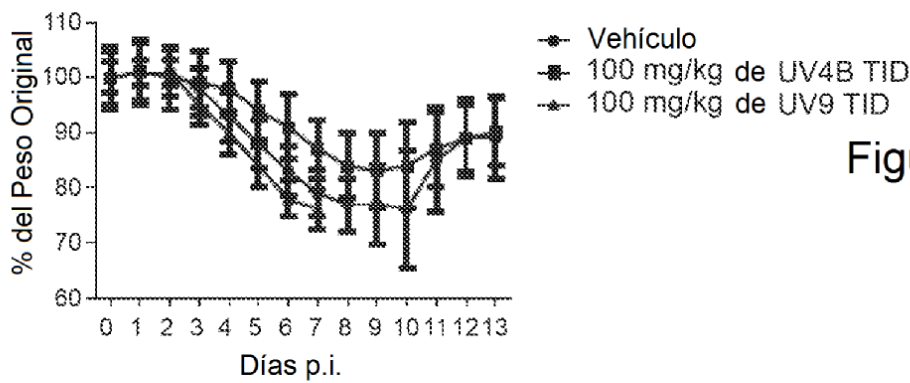


Figura 8B

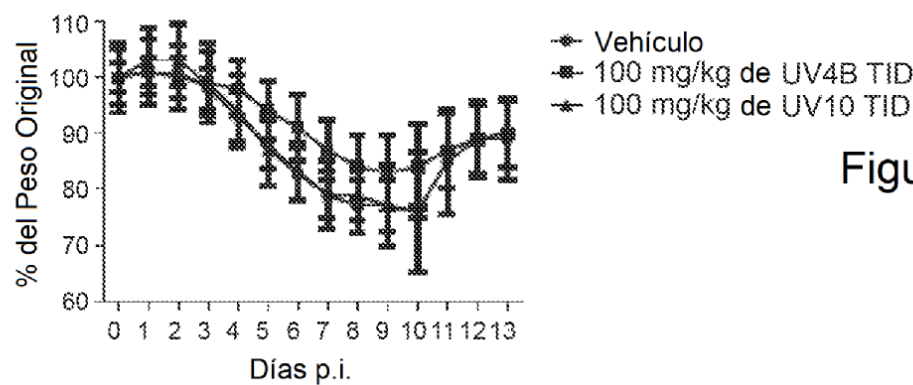
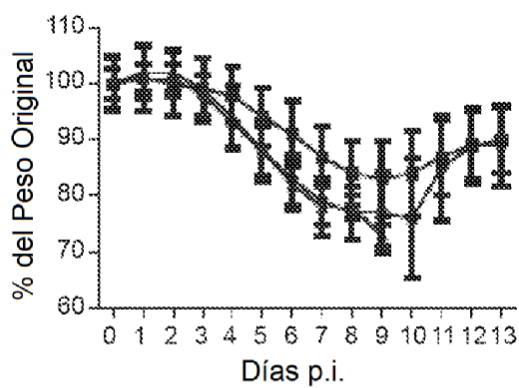
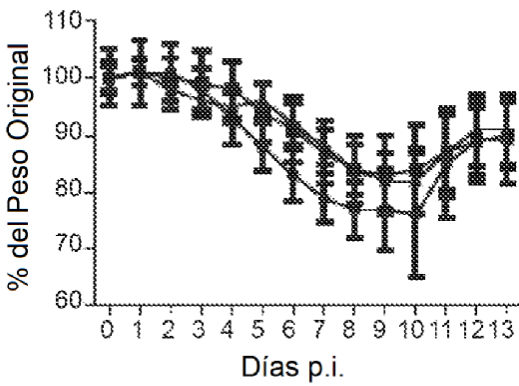


Figura 8C



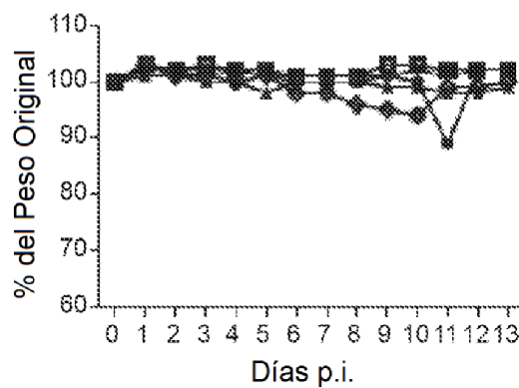
Vehículo
100 mg/kg de UV4B TID
100 mg/kg de UV11 TID

Figura 8D



Vehículo
100 mg/kg de UV4B TID
100 mg/kg de UV12 TID

Figura 8E



100 mg/kg de UV8 TID
100 mg/kg de UV9 TID
100 mg/kg de UV10 TID
100 mg/kg de UV11 TID
100 mg/kg de UV12 TID

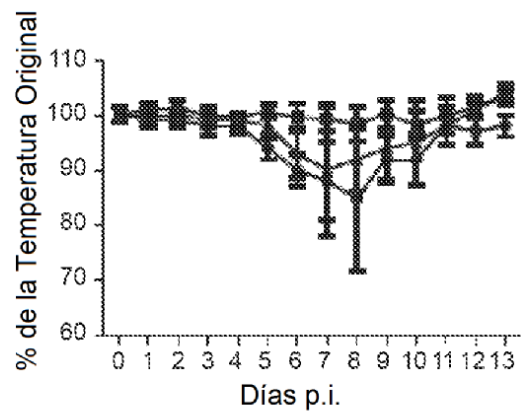
Figura 8F

100 mg/kg de UV-4B		
Fuente de la Variación	% de la Variación Total	Valor P
Interacción	5.9	< 0.0001
Tiempo	77.65	< 0.0001
Tratamiento	5.16	0.0008
Sujetos (coincidencia)	5.7963	< 0.0001

100 mg/kg de UV-8		
Fuente de la Variación	% de la Variación Total	Valor P
Interacción	0.19	0.8896
Tiempo	81.29	< 0.0001
Tratamiento	0.26	0.502
Sujetos (coincidencia)	10.1209	< 0.0001

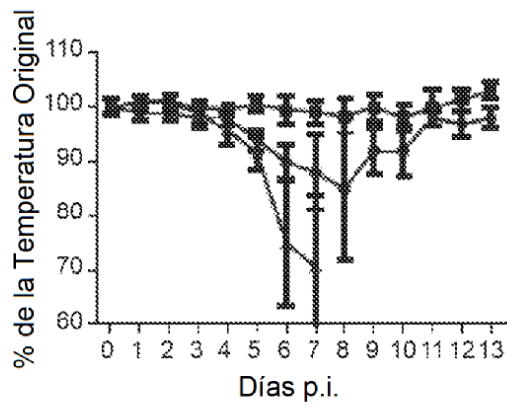
100 mg/kg de UV-12		
Fuente de la Variación	% de la Variación Total	Valor P
Interacción	12.31	< 0.0001
Tiempo	71.47	< 0.0001
Tratamiento	5.25	0.0004
Sujetos (coincidencia)	5.1095	< 0.0001

Figura 9



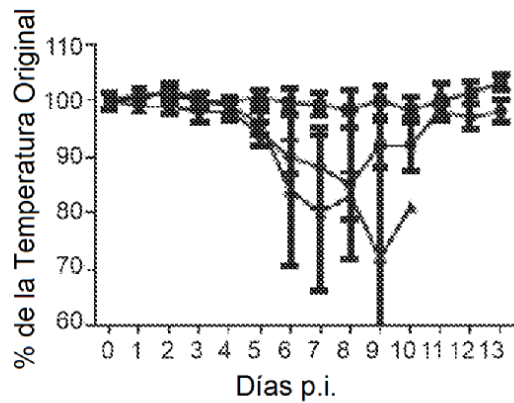
Vehículo
100 mg/kg de UV4B TID
100 mg/kg de UV8 TID

Figura 10A



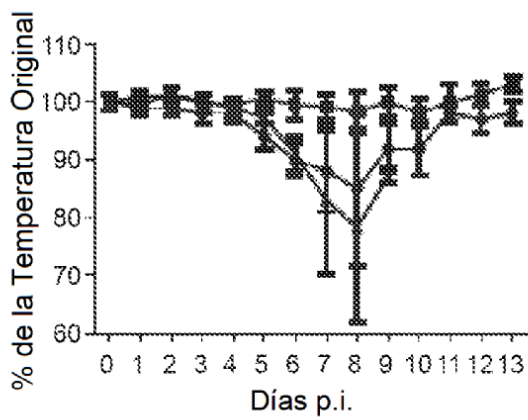
Vehículo
100 mg/kg de UV4B TID
100 mg/kg de UV9 TID

Figura 10B



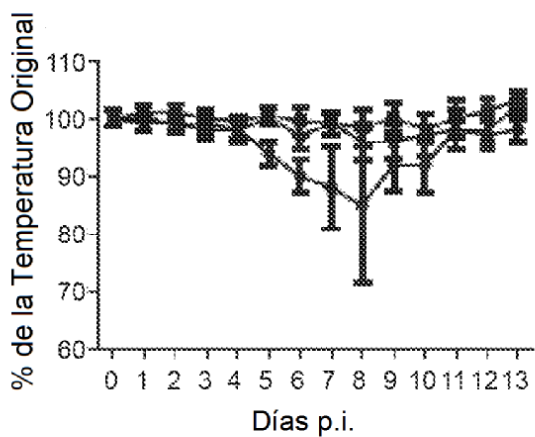
Vehículo
100 mg/kg de UV4B TID
100 mg/kg de UV10 TID

Figura 10C



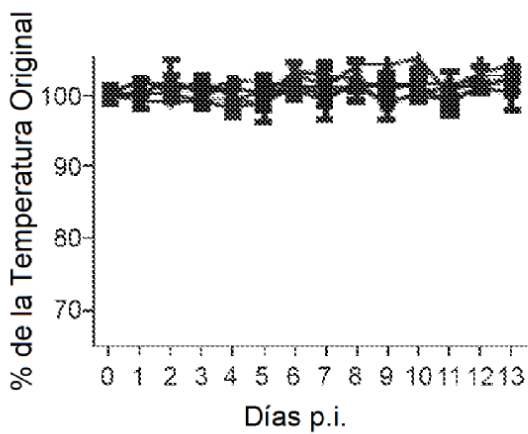
Vehículo
100 mg/kg de UV4B TID
100 mg/kg de UV11 TID

Figura 10D



Vehículo
100 mg/kg de UV4B TID
100 mg/kg de UV12 TID

Figura 10E



100 mg/kg de UV8 TID
100 mg/kg de UV9 TID
100 mg/kg de UV10 TID
100 mg/kg de UV11 TID
100 mg/kg de UV12 TID

Figura 10F

100 mg/kg de UV-4B		
Fuente de la Variación	% de la Variación Total	Valor P
Interacción	19.46	< 0.0001
Tiempo	29.22	< 0.0001
Tratamiento	22.78	< 0.0001
Sujetos (coincidencia)	7.9206	< 0.0001

100 mg/kg de UV-8		
Fuente de la Variación	% de la Variación Total	Valor P
Interacción	0.77	0.9137
Tiempo	47.47	< 0.0001
Tratamiento	1.74	0.145
Sujetos (coincidencia)	13.5295	0.001

100 mg/kg de UV-12		
Fuente de la Variación	% de la Variación Total	Valor P
Interacción	23.23	< 0.0001
Tiempo	32.8	< 0.0001
Tratamiento	13.33	< 0.0001
Sujetos (coincidencia)	5.2539	0.1205

Figura 11

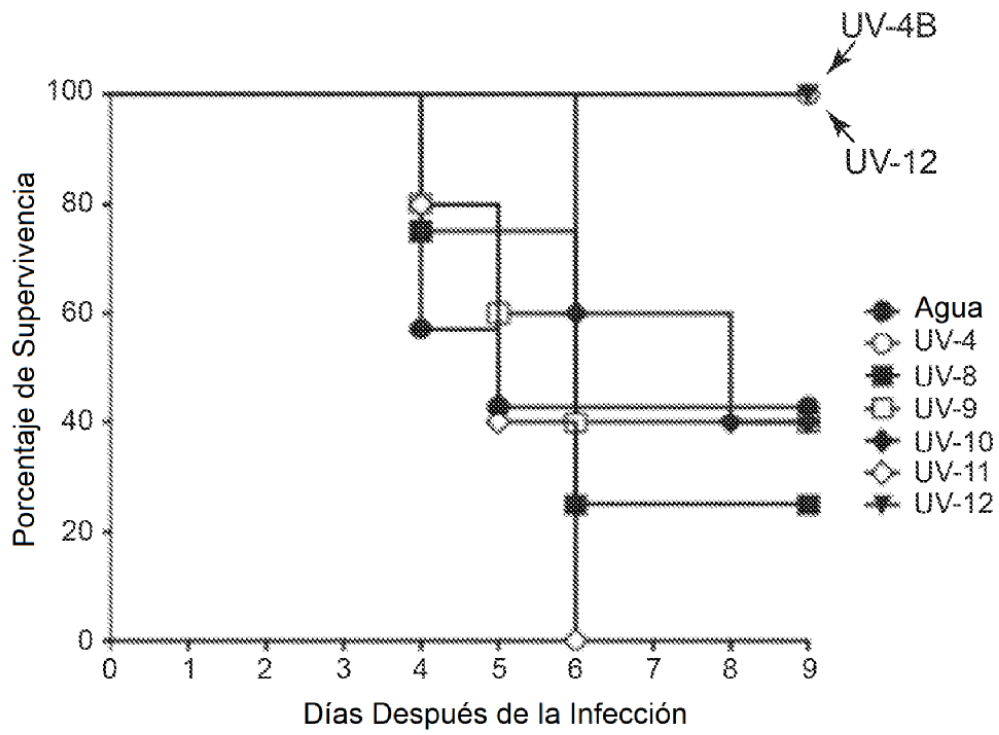


Figura 12A

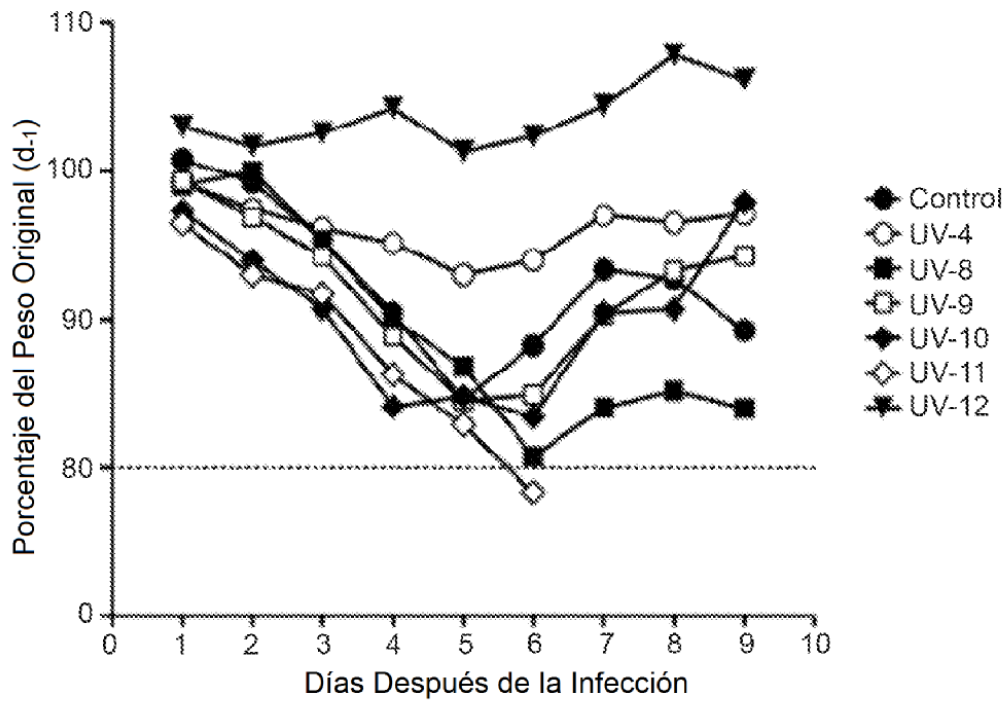


Figura 12B

modelo AG129 DENVADE

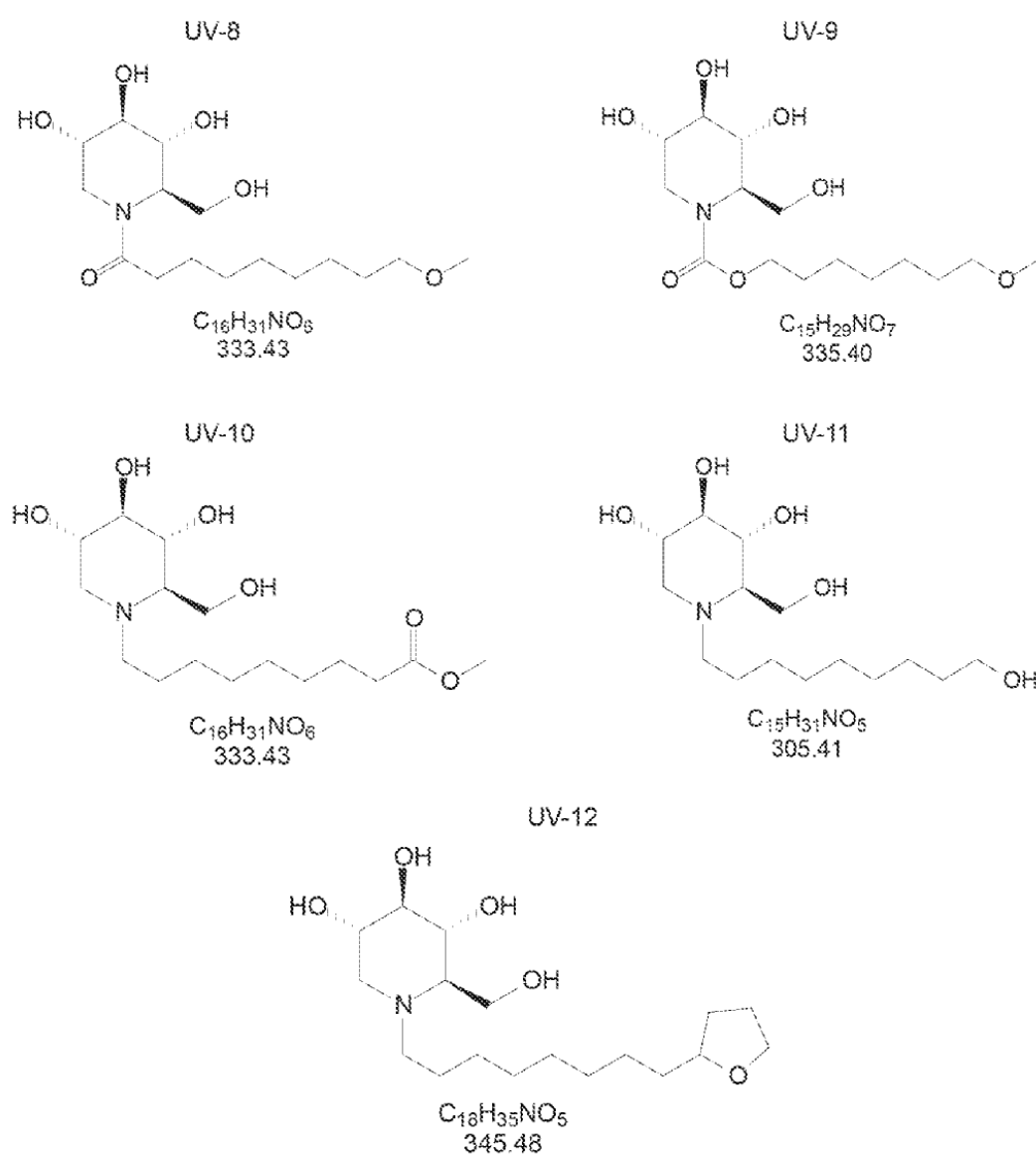


Figura 13

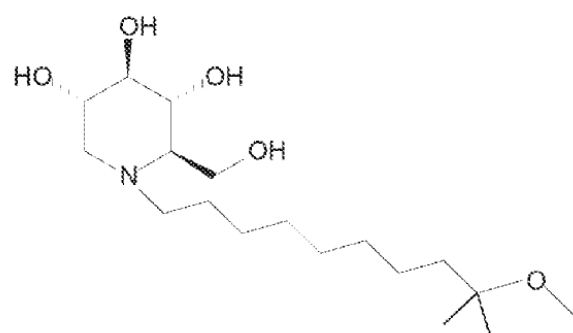


Figura 14

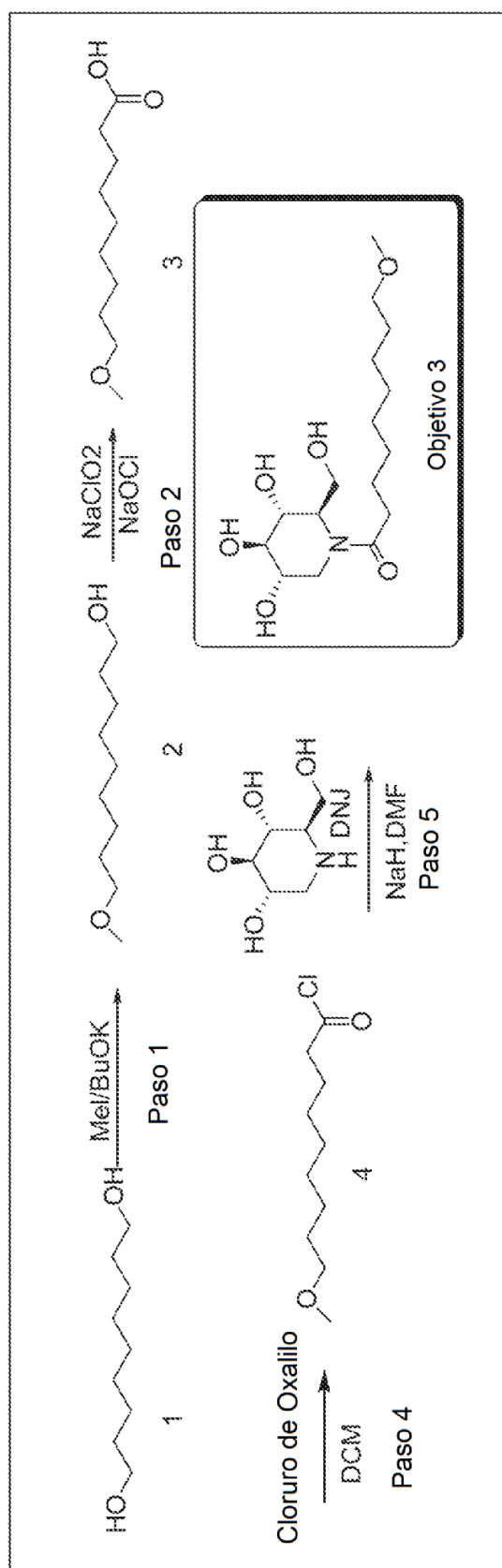


Figura 15

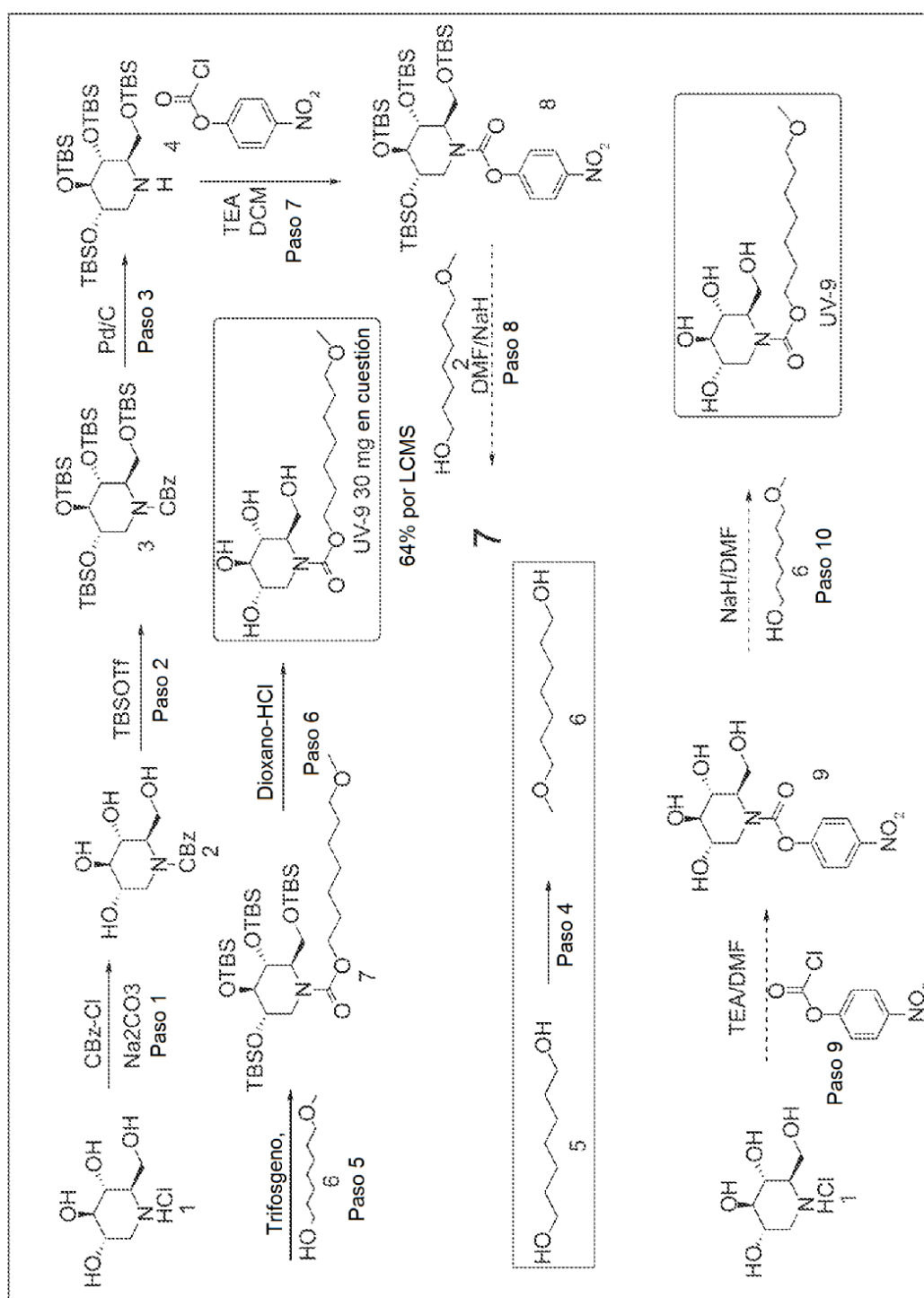


Figura 16

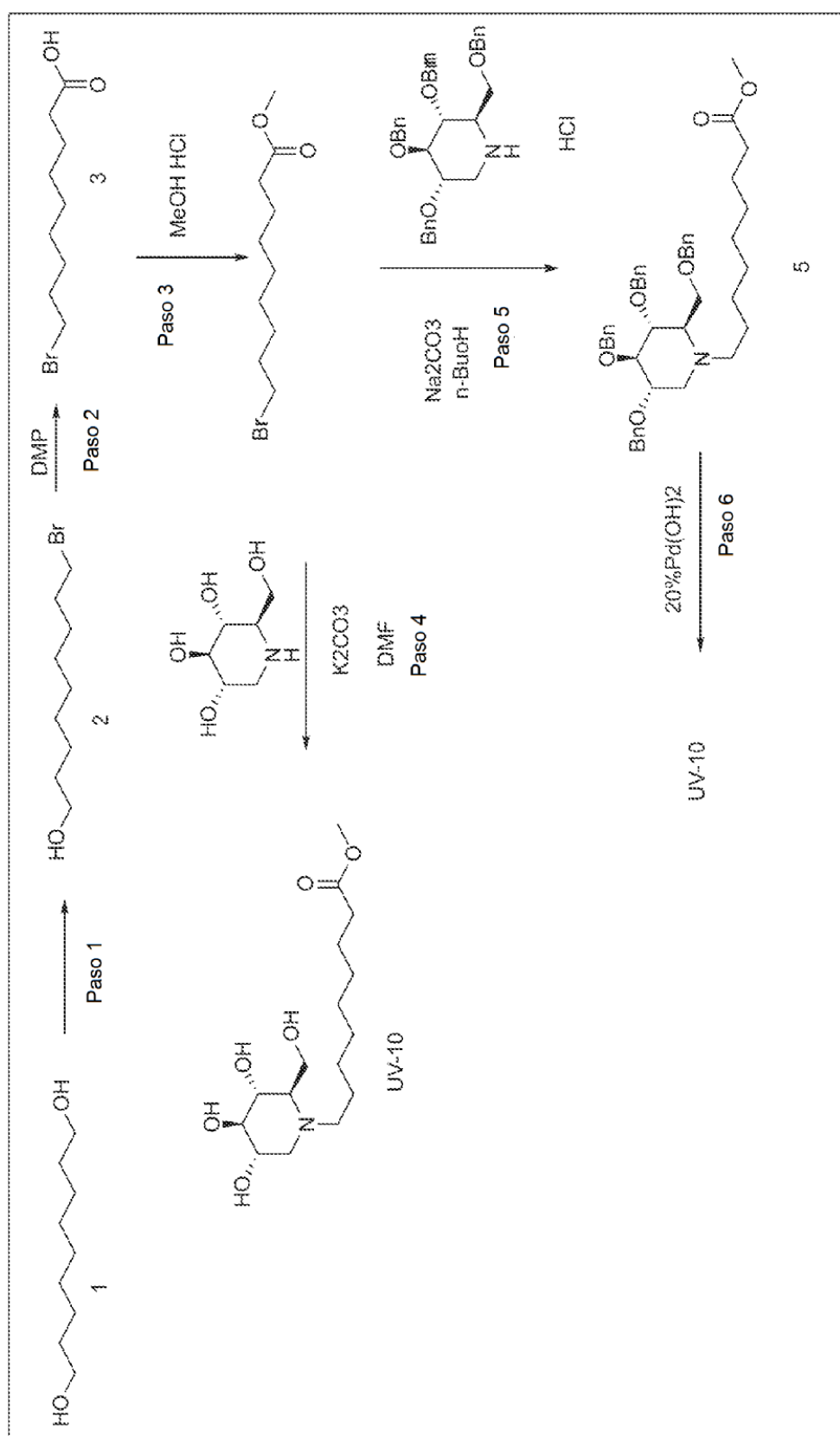


Figura 17

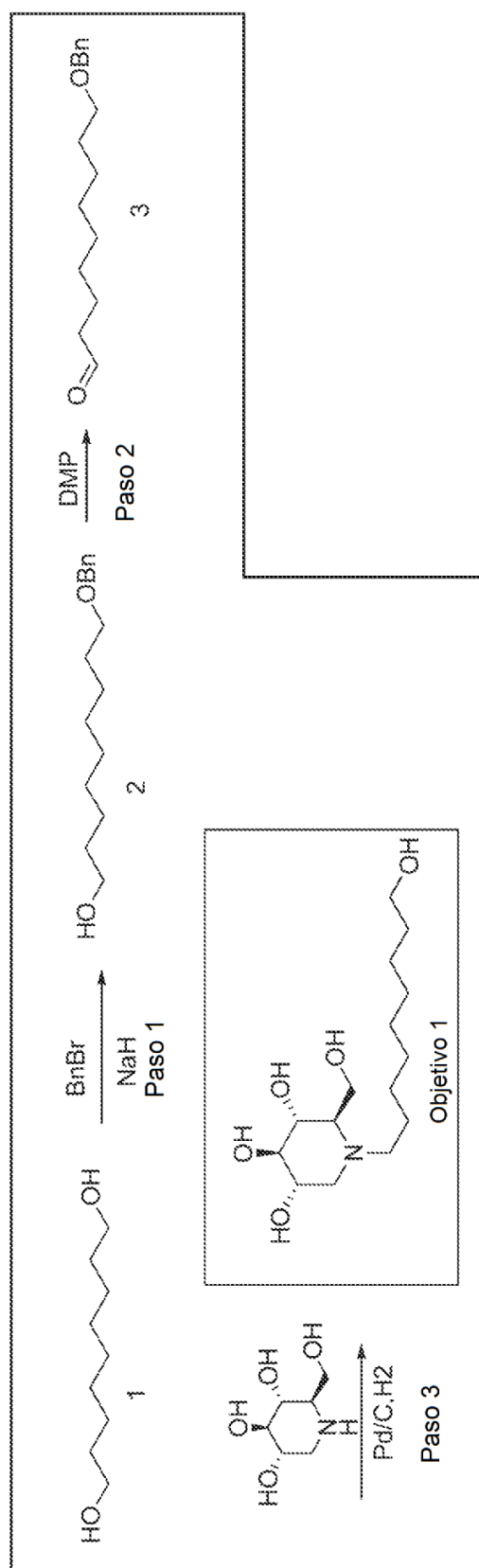


Figura 18

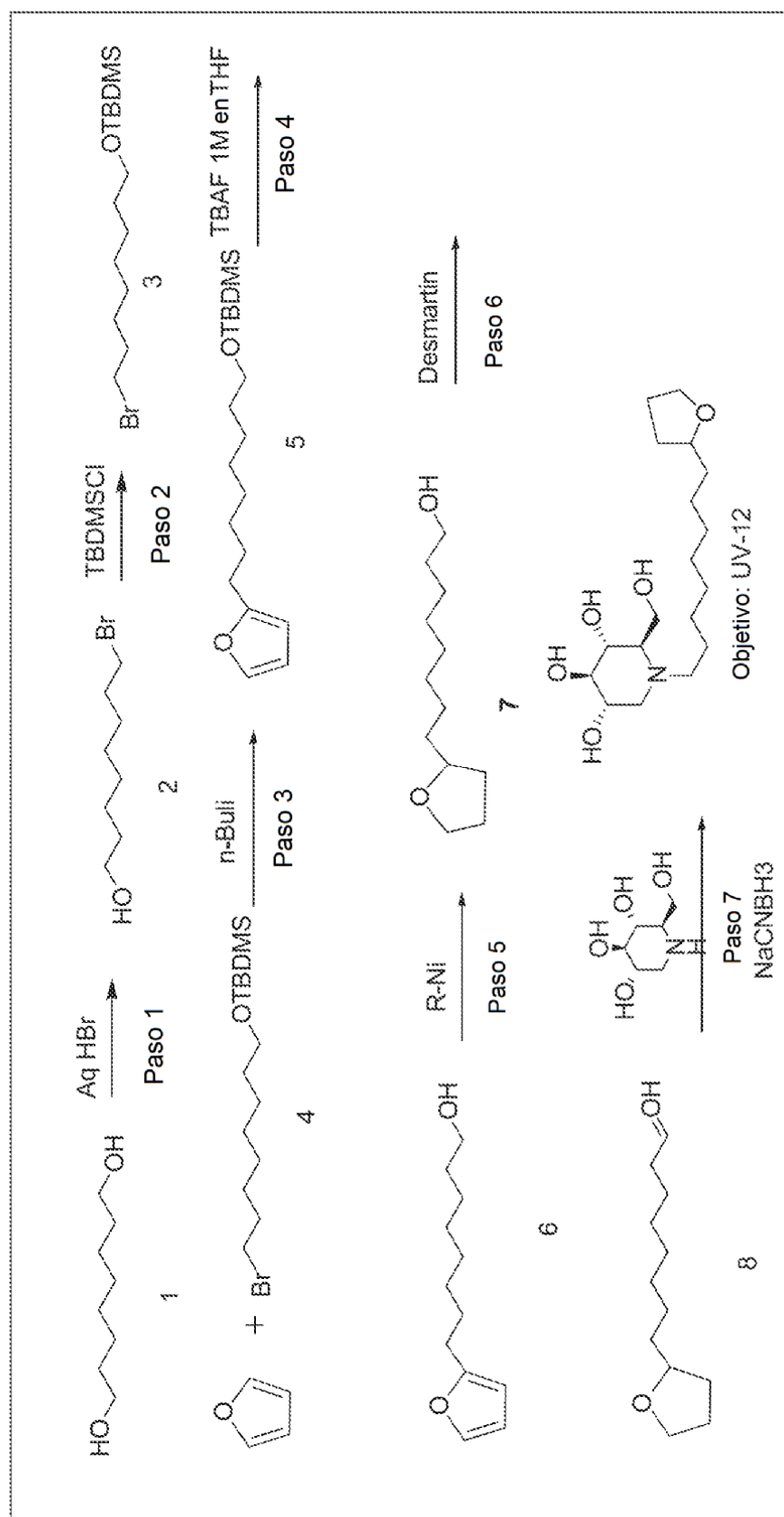


Figura 19

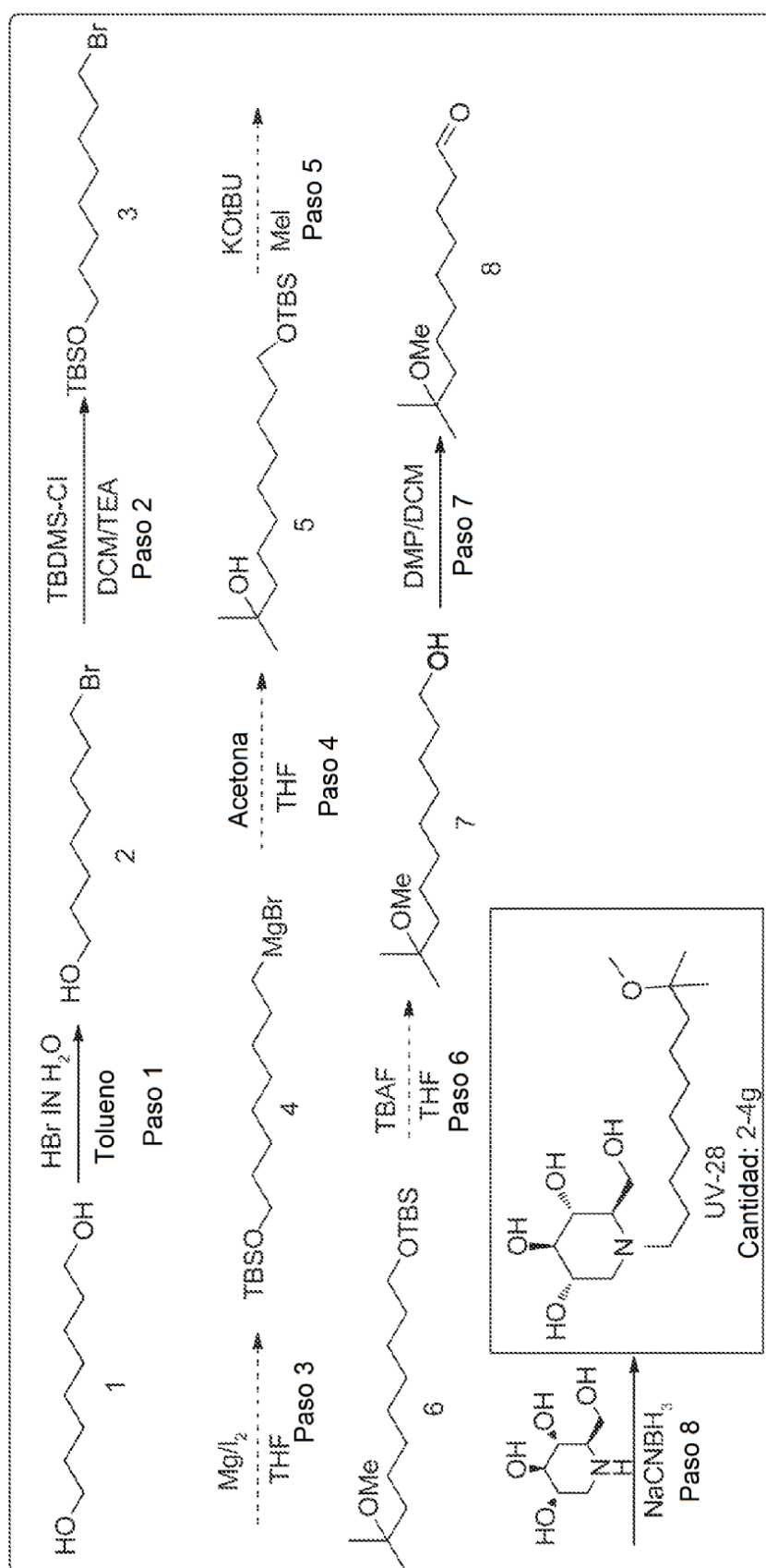


Figura 20

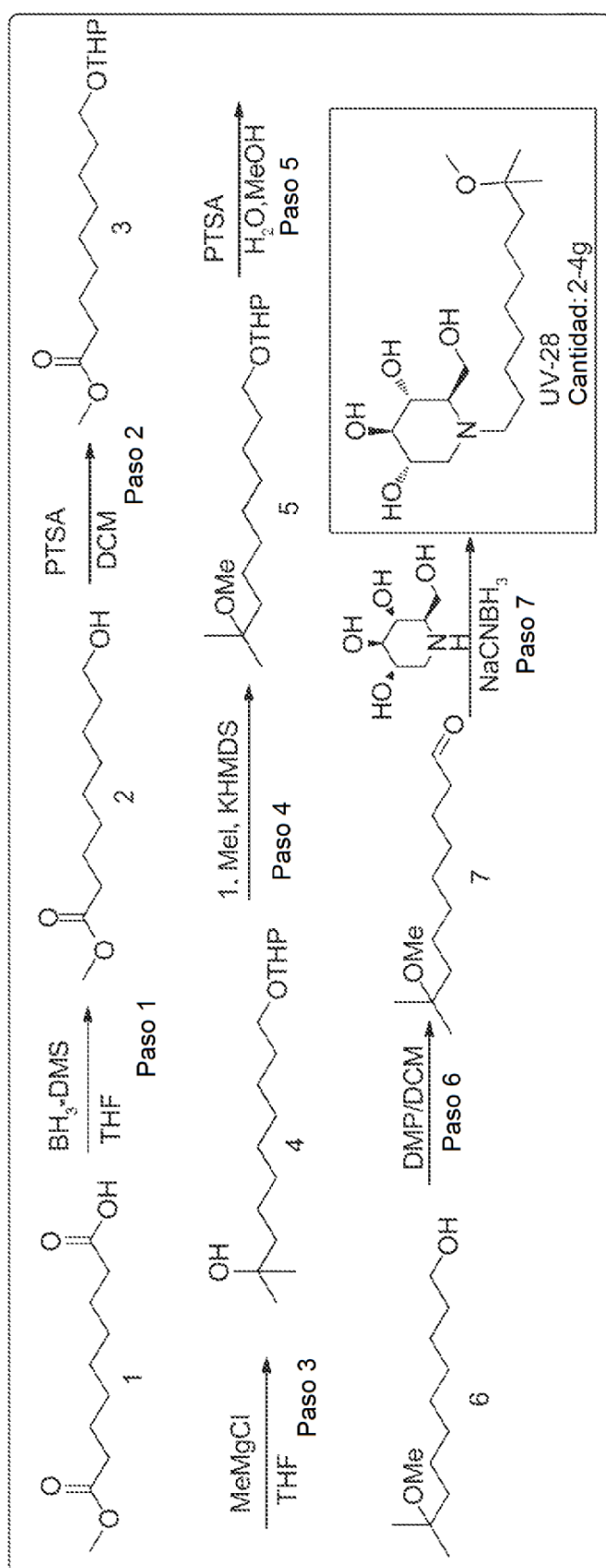


Figura 21