



DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social ELI LILLY AND COMPANY sociedad existente y organizada de
conformidad con las leyes del Estado de Indiana, Estados Unidos de América

No. de Identificación _____

Representante Legal (Persona Jurídica) JOSE ANTONIO LLOREDA

País de Domicilio Estados Unidos de América

Departamento o Estado Indiana

Dirección Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285, Estados Unidos de
América

Ciudad Indianapolis Teléfono 1 317 2767930

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección y Domicilio Calle 72 No. 5-83 Piso 6, Santafé de Bogotá, Colombia

Ciudad Santafé de Bogotá, D.C. Teléfono 57 1 2170400

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es) Thomas Reeves Parr, Margaret Mary Wasilewski y Michael Lee Zeckel

Identificación _____

Dirección 10715 Hunters Cove Drive, Indianapolis, Indiana 46236; 5760 North
Pennsylvania Street, Indianapolis, Indiana 46220 y 855 Sugarbush Ridge,
Zionsville, Indiana 46077, Estados Unidos de América

Ciudad Indianapolis y Zionsville Teléfono 1 317 2767930

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención "DOSIS MENSUALES PARA EL TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES
POR STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE"

PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☒ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☐ UNIONISTA ☒

(33) País US (32) Fecha 03-05-99 (31) No. Solicitud 60/132,258

Para Publicar a los ☒ 6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses a partir de la fecha de la presente Solicitud

3 NOV. 2000

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K31/02

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

Se proporciona un procedimiento de tratamiento para la prevención a largo plazo de *S. pneumoniae* en individuos propensos. Particularmente, se revela el uso de N^{DISACC}-(4-(4-clorofenil)bencil)A82846B (incluidas las sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo) en la fabricación de un medicamento útil para la prevención a largo plazo de *S. pneumoniae*. Además, se revelan las composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	☐
Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la S.I.C. 11.271	☒
Recibo de la tasa respectiva \$608.000,00	☒
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación	☐
Si se reivindica prioridad Andina:	
Copia dela primera solicitud	☐
Traducción oficial	☐
Si se reivindica prioridad Unionista: <u>SI</u>	☒
Copia certificada de la primera solicitud: US 60/132,258 de fecha 03-05-99	☒
Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción Simple No. 5.711 de fecha 10-04-00 de Maria Luisa Brigard	☒
Capítulo descriptivo	☒
Dibujos, planos necesarios	☒
Capítulo reivindicatorio	☒
Tarjeta archivo propietarios según formato	☒
Tarjeta archivo temático según formato	☒
Extracto para publicación según formato	☒
Arte final 12 x 12 cms. Y 6x6 cms	☐
Otros Documentos	☐
Nota: Anexo información sobre la fuente normativa de reciprocidad y petición Reconocimiento Personería	☒

SOLICITO LA CONCESIÓN DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE JOSE ANTONIO LLORED A

C.C. 17.159.681 de Bogotá TP No. 10.784



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00030768 00000000

Folios: 87

Fecha (AND): 2000-04-28 16:33:55

Trasite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 25,135
FECHA : ABRIL 19 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
LLORED A Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00024-9	1000658	1,791,000.00
LLORED A Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00024-9	1000657	2,127,000.00

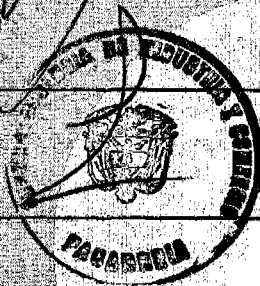
***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
		TOTAL :	\$ 608,000.00

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.



Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

38
3

ANEXO

Atentamente manifiesto a usted que la fuente normativa de la reciprocidad de la cual se deriva el derecho del solicitante para reivindicar prioridad en el presente caso, se encuentra:

- a) En el Artículo 2 del Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la "Organización Mundial de Comercio (OMC)" suscrito en Marruecos el 15 de abril de 1994. Este acuerdo fue aprobado por el Congreso de Colombia mediante Ley 170 de 1994 y por la Corte Constitucional Colombiana mediante Sentencia C-137-95 de 28 de marzo de 1995, y entró en vigencia en nuestro país el 30 de abril de 1995, 30 días después de su ratificación,

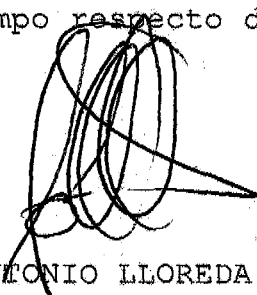
Dicho Artículo establece que en lo que respecta a las partes II, III y IV del Acuerdo (referidas a la existencia, alcance y ejercicio de los derechos de propiedad intelectual, entre otros) los Miembros cumplirán los artículos 1 a 12 y el Artículo 19 del Convenio de París —el Artículo que establece la prioridad de las patentes de invención es el Artículo 4—

- b) En el Artículo 4 del mencionado Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC), el cual consagra el "Trato de la nación más favorecida" para los países Miembros del mismo.
- c) En el Artículo 4 del Convenio de París, del cual ya era parte Colombia en el momento en que se presentó la solicitud cuya prioridad ahora reivindico, con lo cual se cumple la reciprocidad exigida en el Artículo 12 de la Decisión 344 del Acuerdo de Cartagena para con solicitudes provenientes de los Países Miembros del Acuerdo de Cartagena.

4

ANEXO

El documento que acredita la calidad REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE LLORED A CAMACHO y/o ALFONSO LLORED A CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLORED A para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se encuentra protocolizado ante esa División bajo el No. 11.271. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



JOSE ANTONIO LLORED A

T.P. No. 10.784

CODIGO 231

5
S

RESUMEN OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

**DOSIS MENSUALES PARA EL TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES POR
*STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE***

Se proporciona un procedimiento de tratamiento para la prevención a largo plazo de *S. pneumoniae* en individuos propensos. Particularmente, se revela el uso de N^{DISACC}-(4-(4-clorofenil)bencil)A82846B (incluidas las sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo) en la fabricación de un medicamento útil para la prevención a largo plazo de *S. pneumoniae*. Además, se revelan las composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos.

DOSIS MENSUALES PARA EL TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES
POR *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere al tratamiento de las
5 infecciones por *Streptococcus pneumoniae* con un antibiótico
glucopeptídico.

ANTECEDENTES

Streptococcus pneumoniae es una de las principales
causas de enfermedad y muerte en todo el mundo. En los
10 Estados Unidos, las infecciones debidas a *S. pneumoniae* son
las responsables de aproximadamente tres mil casos de
meningitis, quince mil casos de bacteriemia, quinientos mil
casos de neumonía y siete millones de casos de otitis media
anualmente. Además, el *S. pneumoniae* es la causa bacteriana
15 más común de infecciones respiratorias, incluyendo la
otitis media, la sinusitis, la exacerbación aguda de la
bronquitis crónica y la neumonía bacteriana. Aunque ya se
dispone de potentes antibióticos para el tratamiento del *S.*
pneumoniae desde hace aproximadamente 50 años, la
20 morbilidad y mortalidad de la infección sistémica permanece
sustancialmente, especialmente entre los pacientes ancianos
y aquellos con enfermedades subyacentes. Asimismo, la
infección recurrente por *S. pneumoniae* no suele ser rara.
En los tratamientos actuales del *S. pneumoniae* los agentes
25 con actividad *in vitro* tienen una eficacia limitada,

presentan resistencia microbiana y un aumento de la propensión a la infección.

En los últimos años, la incidencia la infección con las β -lactamas de *S. pneumoniae* ido aumentando en todo el mundo, incluida Europa, los Estados Unidos y Asia. En algunas localidades, una proporción significativa de cepas resistentes a *S. pneumoniae* también son resistentes a los macrólidos, incluyendo la claritromicina. También se ha documentado la resistencia a las cefalosporinas de tercera generación y parece que está aumentando. La incidencia de aislados altamente resistentes a la penicilina está aumentando. Por ejemplo, en los Estados Unidos, desde 1987 hasta 1992, la proporción de cepas de *S. pneumoniae* altamente resistentes a la penicilina aumentó desde el 0,02% hasta el 1,3% y en algunas áreas hasta el 11,8%. La vancomicina es activa *in vitro* y clínicamente en el tratamiento de infecciones por *S. pneumoniae* resistente a la penicilina; sin embargo, se han notificado fracasos clínicos. Varios informes sugieren que los agentes β -lactámicos proporcionan la terapia apropiada para la otitis media, neumonía, bacteriemia y meningitis debida a PRSP. Sin embargo, otros datos sugieren que los agentes β -lactámicos podrían tener una eficacia limitada. Con la posible excepción de los antibióticos de quinolona avanzados, no existen agentes orales con actividad

homogénea contra *S. pneumoniae* resistente a la penicilina.

Determinados grupos de pacientes tienen un mayor riesgo de infección: por ejemplo, (1) pacientes con hemoglobinopatías (por ejemplo, enfermedad de las células falciformes); (2) pacientes sometidos a una esplenectomía; (3) pacientes con linfoma, leucemia linfocítica crónica y mieloma múltiple; (4) pacientes con infección por VIH; y (5) otros con diversas inmunodeficiencias. La tasa de mortalidad de la sépsis por *S. pneumoniae* es muy elevada en estos pacientes. Aunque se pueden prevenir algunas enfermedades mediante la vacunación, algunos de estos grupos de alto riesgo no desarrollan las respuestas adecuadas a las vacunas pneumocócicas. Algunos pacientes toman profilácticamente de forma crónica penicilina para prevenir la infección por *S. pneumoniae*; sin embargo, se ha informado de una resistencia en del 33% hasta el 62% de dichos pacientes. (Véase, Norris C.F., et al., "Pneumococcal colonization in children with sickle cell disease" *Journal of Pediatrics*. 129 (6), 821-7, (1996); y Steele R.W., et al, "Colonization with antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in children with sickle cell disease" *Journal of Pediatrics*, 128(4), 531-5, (1996). Ya que existen opciones limitadas de antibióticos orales para el tratamiento o prevención de las infecciones por *S. pneumoniae*, existe una necesidad de medidas preventivas mejores.

9
9

SUMARIO

Los solicitantes han descubierto que los compuestos glucopeptídicos N^{DISACC}-(4-(4-clorofenil)bencil)A82846B muestra (1) actividad significativa in vitro contra *S. pneumoniae*; (2) concentraciones plasmáticas que sobrepasan la concentración inhibidora mínima (CIM) de *S. pneumoniae* resistente a la penicilina durante períodos prolongados de tiempo; (3) elevadas concentraciones en tejido durante períodos prolongados de tiempo; y (4) eficacia en modelos animales de la infección por *S. pneumoniae*. La combinación de todas estas propiedades sugiere fuertemente que los compuestos N^{DISACC}-(4-(4-clorofenil)bencil)A82846B (incluidas las sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos) pueden ser eficaces para la prevención a largo plazo de *S. pneumoniae* en individuos propensos.

La presente invención proporciona el uso de N^{DISACC}-(4-(4-clorofenil)bencil)A82846B (incluidas las sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo) en la fabricación de un medicamento para la prevención a largo plazo de *S. pneumoniae* en individuos propensos. Las dosis eficaces incluyen niveles superiores o iguales a 0,5 mg/kg por mes. En algunas situaciones, las dosis inferiores a 0,5 mg/kg por mes podrían ser eficaces.

Definiciones

Tal y como se utiliza en la presente, el término "individuo propenso" se refiera a aquel que tiene riesgo de padecer la infección por *S. pneumoniae* o que tiene riesgo de morir a causa de la infección por *S. pneumoniae*.

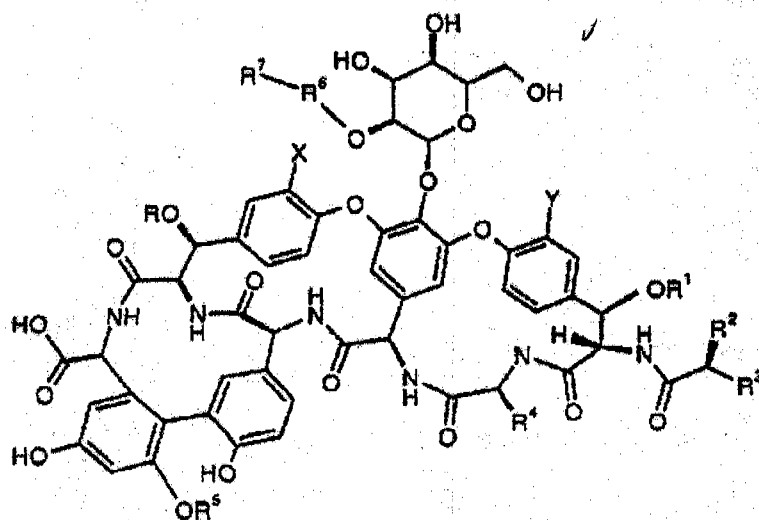
5 Ejemplos de individuos propensos que tienen un mayor riesgo de infección bacteriana incluye aquellas personas con alteraciones de la función inmunológica (por ejemplo, deficiencia de inmunoglobulinas, disfunción esplénica, esplenectomía, infección por VIH, función leucocitaria
10 alterada, hemoglobinopatías), personas con determinadas enfermedades malignas (por ejemplo, mieloma múltiple, leucemia linfocítica crónica, linfoma), personas con mayor riesgo por su ocupación (por ejemplo, trabajadores en las minas de oro en Sudáfrica, soldados, pintores), personas
15 pertenecientes a determinados grupos étnicos (por ejemplo, los indios americanos que viven en las reservas), personas en poblaciones cerradas durante un brote documentado de infección por *S. pneumoniae* (por ejemplo, en prisiones, cuarteles) y similares.

20 El término "dosis", "dosis única", "dosificación única" o "dosis eficaz" se refiere a unidades físicamente discretas que contienen una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir un efecto terapéutico deseado.

25 El término "prevención a largo plazo" se refiere a la

prevención que dura no menos de 28 días.

El compuesto $N^{\text{DISACC}}-(4-(4\text{-clorofenil})\text{bencil})\text{A82846B}$ tiene la siguiente fórmula estructural:



en la que R es 4-epi-vancosaminil, R^1 es hidrógeno, R^2 es NHC_3 , R^3 es $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, R^4 es $\text{CH}_2(\text{CO})\text{NH}_2$, R^5 es hidrógeno, R^6 es 4-epi-vancosaminil, X e Y son Cl, y R^7 es 4-(4-clorofenil)bencil (R^7 está unido al grupo amino que cuelga del grupo 4-epi-vancosaminilo). La preparación de $N^{\text{DISACC}}-(4-(4\text{-clorofenil})\text{bencil})\text{A82846B}$ y otros análogos útiles se puede encontrar en la patente estadounidense n° 5.840.684, incorporada en la presente como referencia.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 ilustra la relación entre las concentraciones plasmáticas de una dosis única de $N^{\text{DISACC}}-(4-$

(4-clorofenil)bencil)A82846B y la CIM₉₀ para *S. pneumoniae* resistente a la penicilina.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

5 Los solicitantes han descubierto que el N^{DISACC}-(4-(4-clorofenil)bencil)A82846B tiene las propiedades adecuadas para permitir una única administración de la dosis al mes para el tratamiento contra *S. pneumoniae* en individuos propensos. Aunque otros agentes pueden tener eficacia

10 profiláctica, no es de esperar que ninguno de ellos sean eficaces con una única administración al mes. Ni siquiera se espera que 1,2 millones de unidades de penicilina benzatina intramuscular (un fármaco administrado una vez al mes para prevenir las infecciones por *Streptococcus*

15 *pyogenes* en pacientes con historia de fiebre reumática) sean eficaces respecto a *S. pneumoniae* durante más de 10 días, momento en el que el nivel plasmático disminuiría por debajo de 0,06 µg/ml. Al contrario de lo que sucede con otros agentes actualmente conocidos en la técnica, el

20 N^{DISACC}-(4-(4-clorofenil)bencil)A82846B tiene cuatro propiedades que sugieren fuertemente que podría ser eficaz en la prevención a largo plazo de *Streptococcus pneumoniae* en individuos propensos: (1) actividad significativa in vitro contra *S. pneumoniae*; (2) concentraciones plasmáticas

25 que sobrepasan la CIM de *S. pneumoniae* resistente a la

penicilina durante periodos prolongados de tiempo; (3) elevadas concentraciones en tejido durante periodos prolongados de tiempo; y (4) eficacia en modelos animales de la infecci3n por *S. pneumoniae*.

5

Actividad in vitro del N^{DISACC}-(4-(4-clorofenil)bencil)A82846B contra *Streptococcus pneumoniae*

En la Tabla 1 se presenta la actividad in vitro del N^{DISACC}-(4-(4-clorofenil)bencil)A82846B y de otros compuestos
10 contra una colecci3n mundial de *Streptococcus pneumoniae*. El N^{DISACC}-(4-(4-clorofenil)bencil)A82846B se comporta claramente mejor contra las tres cepas. Aunque no tan activo como el N^{DISACC}-(4-(4-clorofenil)bencil)A82846B, la teicoplanina tambi3n muestra una mejor actividad.

14
14

Tabla 1
CIM₉₀ comparativas de varios antibióticos
contra *Streptococcus pneumoniae*

		CIM ₉₀ (µg/ml)		
		Sensible	Intermedia	Resistente
		N = 50	N = 40	N = 42
5	Penicilina G	0,66	1,0	4,0
	N ^{DISACC} - (4- (4- clorofenil)bencil) A82846B	0,008	0,015	0,03
	Vancomicina	0,5	0,5	0,5
10	Teicoplanina	0,06	0,06	0,06
	Ceftriaxona	0,06	0,5	2,0
	Rifampina	0,03	0,015	> 8,0
	Imipenem	0,03	0,125	0,5

15 Se determinaron las CIM utilizando la metodología de
la microdilución del caldo del NCCLS (véase Fasola E.,
Spangler SK., Ednie LM., Jacobs MR., Bajaksouzian S. and
Appelbaum PC., "Comparative activities of LY 333328, a new
glycopeptide, against penicillin-propenso and -resistant
20 pneumococci" *Antimicrobial Agents & Chemotherapy*, 40(11),
2661-3 (1996)). Sensible, intermedia y resistente se
definen utilizando los criterios del NCCLS: sensible = CIM

< 0,012 $\mu\text{g/ml}$ de penicilina; intermedio = CIM $\geq$ 0,012 y CIM < 2,0 $\mu\text{g/ml}$ de penicilina; y resistente = CIM $\geq$ 2 $\mu\text{g/ml}$.

Concentraciones plasmáticas que exceden la CIM de S.

5 pneumoniae durante un período prolongado de tiempo:

La Figura 1 ilustra la relación entre las concentraciones plasmáticas de dosis únicas de N^{DISACC}-(4-(4-clorofenil)bencil)A82846B y la CIM₉₀ para S. pneumoniae resistente a la penicilina. Los datos apoyan que una dosis
10 única de 1 a 3 mg/kg debería proporcionar unas concentraciones plasmáticas que exceden la CIM₉₀ de S.pneumoniae resistente a la penicilina durante 4 a 6 semanas.

Aunque dosis únicas de N^{DISACC}-(4-(4-clorofenil)bencil)A82846B pueden proporcionar elevadas
15 concentraciones plasmáticas durante un período de tiempo prolongado, también sería muy deseable mantener altas concentraciones en los tejidos respiratorios (la principal puerta de entrada de la invasión e infección inicial del
20 tejido. Después de una dosis de 5 mg/kg de ¹⁴C-N^{DISACC}-(4-(4-clorofenil)bencil)A82846B en ratas, se vio que la semivida en el tejido pulmonar era de 29 días.

Eficacia de (N^{DISACC}-(4-(4-clorofenil)bencil)A82846B en

25 modelos animales de la infección por S. pneumoniae

El N^{DISACC}-(4-(4-clorofenil)bencil)A82846B muestra una actividad significativa en modelos in vivo. Tal y como se presenta en la Tabla 2, el N^{DISACC}-(4-(4-clorofenil)bencil)-A82846B parecía tener una actividad de 30 a 40 veces la de la vancomicina cuando se administraba subcutáneamente a ratones con infección sistémica. Este marcado efecto estaba presente incluso si el N^{DISACC}-(4-(4-clorofenil)bencil)-A82846B se absorbía mal después de la administración subcutánea en ratones. En un modelo murino de infección sistémica se compararon varios regímenes de dosis de N^{DISACC}-(4-(4-clorofenil)bencil)A82846B administrado por vía subcutánea en animales inoculados por vía intraperitoneal con *S. pneumoniae* o *S. aureus*. La dosis total osciló desde 0,18 hasta 2,01 mg/kg, subdividida en de 1 a 24 dosis durante un período de tratamiento de 48 horas. Se realizaron estudios farmacocinéticos en animales no infectados utilizando un bioensayo. Utilizando un análisis de regresión múltiple para hallar el parámetro farmacocinético asociado a la supervivencia, el tiempo superior a la CIM parecía ser más importante ($p < 0,00001$) que la C_{max} ($p = 0,01$); sin embargo, para los regímenes de 1 y 2 dosis próximos a la DE_{50} , la C_{max} parecía ser el parámetro que mejor predecía del resultado. Una descripción más detallada de este estudio se puede encontrar en Knudsen, J., et al., "Pharmacodynamics of glycopeptides in

77
17

Animal Models" Abstracts of the 20th International Congress
of Chemotherapy, Abstract n° 4076, June (1997), incorporado
en la presente como referencia. En un modelo neutropénico
similar de bacteriemia por *S. pneumoniae* en ratones, el
5 N^{DISACC}- (4- (4-clorofenil)bencil)A82846B administrado por vía
subcutánea o intravenosa en dosis ≥ 5 mg/kg eliminó la
bacteriemia.

Tabla 2

10 Eficacia en un modelo de protección en ratón

	DE ₅₀ ^a (mg/kg/dosis)		
	<i>S.pneumoniae</i> Park I	<i>S. pyogenes</i> C-203	<i>S. aureus</i> SA027
Vancomicina	1,1	0,80	0,70
A82846B	0,18	0,18	no ensayado
N ^{DISACC} - (4- (4- 15 clorofenil)bencil) A82846B	0,028	0,045	0,009

20 ^aDE₅₀, dosis eficaz para proteger al 50% de los ratones de la infección
letal. La infección se estableció por inoculación bacteriana
intraperitoneal; el tratamiento fueron dos dosis subcutáneas 1 y 5
horas después de la dosis inoculada.

Actividad bactericida del N^{DISACC}- (4- (4-clorofenil)bencil)
A82846B contra *Streptococcus pneumoniae* en un modelo in

vivo de meningitis por *S. pneumoniae*

Se infectaron intracisternalmente conejos NZW con 10^6 UFC (Unidad formada de colonia de una cepa tipo 3 de *S. pneumoniae* sensible a la penicilina (CIM para N^{DISACC} -(4-(4-clorofenil)bencil)A82846B = 0,015 mg/l, CBM = 0,03 mg/l). A las 12 horas después de la infección, se trataron con una dosis única de N^{DISACC} -(4-(4-clorofenil)bencil)A82846B [1 mg/kg (n = 5), 2,5 mg/kg (n = 5), 10 mg/kg (n = 10), 40 mg/kg (n = 2)]. Se disolvió el N^{DISACC} -(4-(4-clorofenil)bencil)-A82846B en glucosa al 5% y se infundió durante 30 minutos. Los controles recibieron un bolo de ceftriaxona (20 mg/kg) seguido de una infusión continua de 10 mg/kg/k (n = 12). Se extrajo CSF (líquido cefalorraquídeo) a las 12, 14, 17, 20 y 24 horas para la determinación de los títulos bactericidas, las densidades leucocitarias y las concentraciones de ácido lipoteicoico/teicoico, de lactato y de proteínas. Se midió la concentración de enolasa no específica de neuronas en el CSF a las 24 horas. La actividad bactericida en el CSF se estimó mediante regresión logarítmica lineal de los títulos bactericidas frente al tiempo. Adicionalmente, se trazaron las curvas de tiempo-destrucción con 10 mg/l de N^{DISACC} -(4-(4-clorofenil)bencil)A82846B.

In vitro, una concentración de 10 mg/l de N^{DISACC} -(4-(4-clorofenil)bencil)A82846B destruyó al *S. pneumoniae* en 1

hora, mientras que los cultivos tratados con 10 mg/l de ceftriaxona fueron estériles después de 12 horas. Una dosis única de 10 mg/kg de N^{DISACC}-(4-(4-clorofenil)bencil)A82846B redujo los títulos bacterianos del CSF tan rápido como 10 mg/kg/h de ceftriaxona ($\Delta \log \text{UFC/ml/h} \pm \text{DE}$: $-0,29 \pm 0,21$ frente a $-0,33 \pm 0,15$). Las concentraciones de proteína, lactato y ácido lipoteicoico/teicoico en el CSF no mostraron diferencias significativas. La actividad bactericida de 2,5 mg/kg de N^{DISACC}-(4-(4-clorofenil)bencil)A82846B fue significativamente menor ($\Delta \log \text{UFC/ml/h} \pm \text{DE}$: $-0,26 \pm 0,22$). Una dosis de 40 mg/kg de N^{DISACC}-(4-(4-clorofenil)bencil)A82846B redujo los títulos bactericidas en $-0,52 \pm 0,02 \Delta \log \text{UFC/ml/h}$. Una dosis de 1 mg/kg fue solamente bacteriostática ($\Delta \log \text{UFC/ml/h} \pm \text{DE}$: $-0,01 \pm 0,11$). La dosis semimáxima (K_D) y la tasa bactericida máxima ($E_{\max}$) de LY333328 estimada con la curva de Lineweaver-Burk fue de 5,3 mg/kg y $-0,88 \Delta \log \text{UFC/ml/h}$, respectivamente. La concentración media de enolasa específica de neurona en el CSF a las 24 horas, como parámetro del daño neuronal, fue ligeramente menor en los animales tratados con N^{DISACC}-(4-(4-clorofenil)bencil)A82846B (10 mg/kg) que en los conejos que recibían ceftriaxona ($92,3 \pm 68,7$ frente a $152,5 \pm 97$, $p = 0,14$).

La actividad in vivo sugiere que el N^{DISACC}-(4-(4-clorofenil)bencil)A82846B puede ser más útil para el

tratamiento de la meningitis por *S. pneumoniae*. La reacción inflamatoria durante el tratamiento con N^{DISACC}-(4-(4-clorofenil)bencil)A82846B fue comparable a la observada durante la terapia con ceftriaxona.

5

Seguridad y farmacocinética de dosis intravenosas únicas de difosfato de N^{DISACC}-(4-(4-clorofenil)bencil)A82846B en ocho hombres sanos:

Se llevó a cabo un estudio abierto, no controlado, con graduación de la dosis en ocho hombres sanos. Todos los sujetos tenían entre 22 y 50 años de edad y estaban dentro del 10% del peso corporal ideal. Se administraron por vía intravenosa durante 30 minutos dosis únicas que oscilaban entre 0,5 mg/kg y 3 mg/kg. Se recogieron muestras de plasma justo antes de comenzar la infusión y a intervalos durante 336 horas después de finalizar la infusión para valorar la concentración del fármaco, los parámetros bioquímicos y hematológicos. Se determinaron las concentraciones de N^{DISACC}-(4-(4-clorofenil)bencil)A82846B en plasma y orina mediante HPLC (Cromatografía líquida de alta resolución) y radioinmunoensayo de unión competitiva, respectivamente. Los perfiles de concentración plasmática individual-tiempo se evaluaron basándose en técnicas de análisis compartimental. Los resultados se presentan en la Tabla 3 siguiente.

10

15

20

25

A
21

Parámetro*	Media (%CV)	Intervalo
$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g h/ml}$) / (mg/kg)	201 (62)	120 a 305
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$) / (mg/kg)	16,5 (20)	13,1 a 23,6
Cl_p (ml/min/kg)	0,0896 (30)	0,0547 a 0,138
V_{ss} (l/kg)	1,08 (45)	0,650 a 1,92
$T_{1/2}$ (hora)	251 (96)	132 a 356
% de dosis excretada en orina	3,1 (42)	1,51 a 5,62

$AUC_{0-\infty}$ y C_{max} están normalizadas en cuanto a dosis y peso (unidad por mg/kg de dosis).

Al final de la infusión, las concentraciones plasmáticas de N^{DISACC}-(4-(4-clorofenil)bencil)A82846B presentaron una disminución exponencial. La concentración plasmática máxima (C_{max}) y el área bajo la curva ($AUC_{0-\infty}$) parecían aumentar lineal y proporcionalmente con la dosis dentro del intervalo estudiado. Las concentraciones plasmáticas normalizadas respecto a la dosis y el peso corporal fueron generalmente iguales con todas las dosis. En el intervalo de dosis estudiado no se observó un cambio

sistemático en el aclaramiento plasmático (Cl_p), en el volumen de distribución del estado estable (V_{ss}) y la semivida ($t_{1/2}$). La $t_{1/2}$ terminal del N^{DISACC}-(4-(4-clorofenil)bencil)A82846B se evaluó a partir de los datos del plasma recogidos en menos de dos $t_{1/2}$ en la mayoría de los sujetos y consecuentemente los resultados farmacocinéticos deberían interpretarse cautelosamente. El área debajo de la fase terminal representó aproximadamente el 50% de la $AUC_{0-\infty}$ total. el N^{DISACC}-(4-(4-clorofenil)bencil)A82846B tiene propiedades farmacológicas únicas, incluyendo una $t_{1/2}$ terminal inusualmente larga (10,5 días). Los datos de seguridad reunidos y todos los efectos adversos notificados indican que el fármaco fue bien tolerado y seguro en dichas dosis únicas.

La microbiología preclínica, ADME y los modelos animales, así como los estudios farmacocinéticos de dosis única iniciales en voluntarios sugieren que el N^{DISACC}-(4-(4-clorofenil)bencil)A82846B podría proporcionar beneficios importantes para los pacientes con un mayor riesgo de infección grave por *Streptococcus pneumoniae*. Las dosis intravenosas únicas de 0,5 mg/kg (o inferiores) pueden proporcionar una terapia curativa para las infecciones causadas por *S. pneumoniae*, incluyendo la neumonía, la bacteriemia, la meningitis, la artritis séptica, la bronquitis, la sinusitis, la exacerbación aguda de la

23
23

enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la otitis media. En el caso de las infecciones recurrentes por *S. pneumoniae* (otitis media recurrente, sinusitis recurrente o crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica), una dosis única
5 puede reducir la frecuencia o la gravedad de o la recaída en los 60 días después de la administración del N^{DISACC}-(4-(4-clorofenil)bencil)A82846B. Y lo que es más importante, estos datos sugieren que el N^{DISACC}-(4-(4-clorofenil)bencil)-A82846B puede proporcionar protección con una
10 administración infrecuente, como cada 4 a 8 semanas.

Preparación del N^{DISACC}-(4-(4-clorofenil)bencil)A82846B

A un matraz de tres bocas de tres litros se le acopla un condensador, una entrada para nitrógeno y un aparato de
15 agitación mecánica superior. El matraz se carga con sal acetato A822846B pulverizada (20,0 g, $1,21 \times 10^{-3}$ mol) y metanol (1000 ml) en atmósfera de nitrógeno. Se añade 4'-clorobifenil-carboxialdehído (2,88 g, $1,33 \times 10^{-2}$ mol, 1,1 eq.) a la mezcla agitada, seguido de metanol (500 ml).
20 Finalmente, se añade cianoborohidruro sódico (0,84 g, $1,33 \times 10^{-2}$ mol, 1,1 eq.) seguido de metanol (500 ml). La mezcla resultante se calienta a reflujo (a aproximadamente 65°C).

Después de 1 hora a reflujo, la mezcla de reacción alcanzó la homogeneidad. Después de 25 horas a reflujo, la
25 fuente de calor se retira y la mezcla de reacción

A
24

transparente se mide con un pHmetro (6,97 a 58,0°C). Se
añade NaOH 1 N (22,8 ml) gota a gota para ajustar el pH
hasta 9,0 (a 54,7°C). El matraz se equipa con una cabeza de
destilación y la mezcla se concentra a vacío parcial hasta
5 un peso de 322,3 gramos manteniendo la temperatura del
recipiente entre 40 y 45°C.

La cabeza de destilación se sustituye por un embudo de
adición que contiene 500 ml de isopropanol (IPA). El IPA se
añade gota a gota a la solución a temperatura ambiente
10 durante 1 hora. Después de haber añadido aproximadamente
1/3 de IPA, se forma un precipitado granular. El resto del
IPA se añade a mayor velocidad después de que la
precipitación haya comenzado. El matraz se pesa (714,4
gramos de la suspensión IPA/metanol).

15 El matraz se vuelve a equipar con una cabeza de
destilación y se destila a vacío parcial para eliminar el
metanol restante. La suspensión resultante (377,8 g) se
deja enfriar en el refrigerador durante la noche. El
producto bruto se filtra a través de una capa de
20 polipropileno y se enjuaga dos veces con 25 ml de IPA frío.
Después de introducir en seco el material en el embudo
durante 5 minutos, se lleva al horno de vacío para secarlo
a 40°C. Se recupera un sólido de color rosa claro (22,87 g
(teóricos = 22,43 g). El análisis de HPLC frente a un
25 patrón indicó un 68,0% en peso de N^{DISACC}-(4-(4-

25
25

clorofenil)bencil)A82846B en el producto bruto sólido, el cual corresponde a un rendimiento de producto bruto corregido del 69,3%.

Los productos de la reacción se analizan generalmente por HPLC de fase inversa utilizando una columna Zorbax SB-C18 con detección de luz ultravioleta (UV; 230 nm). Se usa un sistema de gradiente de disolventes de 20 minutos que consiste en tampón acuoso (95%)/CH₃CN (5%) en el tiempo = 0, hasta tampón acuoso (40%)/CH₃CN (60%) en el tiempo = 20 minutos, en el que el tampón acuoso es TEAP (5 ml de CH₃CN, 3 ml de ácido fosfórico en 1000 ml de agua).

Se puede usar el N^{DISACC}-(4-(4-clorofenil)bencil)A82846B tal cual o en forma de su sal, hidrato, o solvato farmacéuticamente aceptable o mezclas de los mismos. El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales de adición de ácidos no tóxicas derivadas de ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos habitualmente empleados para formar las sales de adición de ácidos son los ácidos inorgánicos, como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido yodhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico y similares y los ácidos orgánicos, tal como el ácido p-toluenosulfónico, el ácido metanosulfónico, el ácido oxálico, el ácido p-bromofenilsulfónico, el ácido carbónico, el ácido succínico, el ácido cítrico, el ácido benzoico, el ácido acético y similares. Las sales de

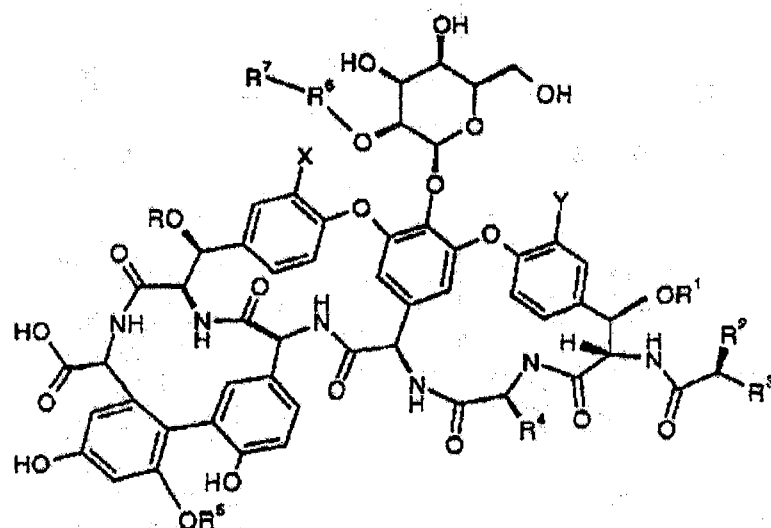
29
28

adición de bases incluyen aquellas derivadas de bases inorgánicas, como los hidróxidos, carbonatos, bicarbonatos de amonio o de metales alcalinos o alcalinotérreos y similares. Así, dichas bases útiles para la preparación de las sales de esta invención incluyen hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido amónico, carbonato potásico, carbonato sódico, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, hidróxido cálcico, carbonato cálcico y similares. Se prefieren especialmente las sales potásicas y sódicas.

Debería reconocerse que la naturaleza del contraíón particular que forma parte de cualquier sal de esta invención no es crítica, siempre que la sal en su conjunto sea farmacológicamente aceptable y siempre que el contraíón no aporte cualidades no deseadas a la sal en su conjunto.

Varios análogos del N^{DISACC}-(4-(4-clorofenil)bencil) A82846B también pueden ser útiles en la práctica de la presente invención, tal como los compuestos representados por la siguiente fórmula estructural:

27



o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos, en el que:

X e Y son cada uno de ellos independientemente hidrógeno o cloro;

R es hidrógeno, 4-epi-vancosaminil, actinosaminil, ristosaminil o un grupo de fórmula $-R^a-R^{7a}$, en el que R^a es 4-epi-vancosaminil, actinosaminil o ristosaminil y R^{7a} , definido posteriormente, está unido al grupo amino de R^a ;

R^1 es hidrógeno o manosa;

R^2 es $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHR}^{7b}$ o $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{R}^{7b}$, en el que R^{7b} se define más abajo;

R^3 es $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, [p-OH, m-Cl]fenilo, p-ramnosa-fenilo, [p-ramnosa-galactosa]fenilo, [p-galactosa-galactosa]-fenilo o [p- CH_3O -ramnosa]fenilo;

R^4 es $-\text{CH}_2(\text{CO})\text{NH}_2$, bencilo, [p-OH]fenilo o [p-OH, m-

Cl]fenilo;

R⁵ es hidrógeno o manosa;

R⁶ es 4-epi-vancosaminil, vancosaminil, L-acosaminil, L-ristosaminil o L-actinosaminil;

5 R⁷, como se define más abajo, está unido al grupo amino de R⁶; y

R⁷, R^{7a} y R^{7b} se seleccionan cada uno de ellos independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquenoilo (C₂-C₁₆), alquinoilo (C₂-C₁₂), (alquilo C₁-C₁₂)-R₈, (alquilo C₁-C₁₂)-halógeno, (alquenoilo C₂-C₆)-R₈, (alquinoilo C₂-C₆)-R₈ y (alquilo C₁-C₁₂)-O-R₈, con la condición de que R⁷, R^{7a} y R^{7b} no sean todos hidrógeno y R⁸ se selecciona entre el grupo que consiste en:

a) arilo multicíclico no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en:

- (i) hidroxilo,
- (ii) halógeno,
- (iii) nitro,
- 20 (iv) alquilo (C₁-C₆),
- (v) alquenoilo (C₁-C₆),
- (vi) alquinoilo (C₁-C₆),
- (vii) alcoxi (C₁-C₆),
- (viii) haloalquilo (C₁-C₆),
- 25 (ix) haloalcoxi (C₁-C₆),

(x) carboalcoxi (C_1-C_6),

(xi) carbobenciloxi,

(xii) carbobenciloxi, sustituido con alquilo (C_1-C_6),
alcoxi (C_1-C_6), halógeno o nitro,

5 (xiii) un grupo de fórmula $-S(O)_{n'}-R^9$, en el que n' es
0-2 y R^9 es alquilo (C_1-C_6), fenilo o fenilo sustituido con
alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), halógeno o nitro y

(xiv) un grupo de fórmula $-C(O)N(R^{10})_2$, en el que cada
sustituyente R^{10} es independientemente hidrógeno, alquilo
10 (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), fenilo o fenilo sustituido con
alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), halógeno o nitro;

(b) heteroarilo no sustituido o sustituido con uno o
más sustituyentes independientemente seleccionados entre el
15 grupo que consiste en:

(i) halógeno,

(ii) alquilo (C_1-C_6),

(iii) alcoxi (C_1-C_6),

(iv) haloalquilo (C_1-C_6),

20 (v) haloalcoxi (C_1-C_6),

(vi) fenilo,

(vii) tiofenilo,

(viii) fenilo sustituido con halógeno, alquilo (C_1-C_6),
alquenilo (C_1-C_6), alquinilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6) o nitro,

25 (ix) carboalcoxi (C_1-C_6),

(x) carbobenciloxi,

(xi) carbobenciloxi sustituido con alquilo (C_1-C_6),
alcoxi (C_1-C_6), halógeno o nitro,

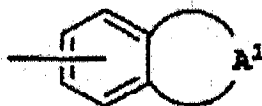
(xii) un grupo de fórmula $-S(O)_n-R^9$, como se ha
5 definido más arriba,

(xiii) un grupo de fórmula $-C(O)N(R^{10})_2$ como se ha
definido, y

(xiv) tienilo;

c) un grupo de fórmula:

10



15

en la que A^1 es $-OC(A^2)_2-C(A^2)_2-O-$, $-O-C(A^2)_2-O-$, $-C(A^2)_2-$
O-, o $-C(A^2)_2-C(A^3)_2-C(A^2)_2-C(A^2)_2-$ y cada sustituyente A^2 se
selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo (C_1-
 C_6), alcoxi (C_1-C_6) y cicloalquilo (C_4-C_{10});

d) un grupo de fórmula:

20



en la que p es de 1 a 5; y

R^{11} se selecciona independientemente entre el grupo que

25 consiste en:

- (i) hidrógeno,
(ii) nitro,
(iii) hidroxilo,
(iv) halógeno,
5 (v) alquilo (C_1-C_8),
(vi) alcoxi (C_1-C_8),
(vii) alquilo (C_9-C_{12}),
(viii) alquinilo (C_2-C_9),
(ix) alcoxi (C_9-C_{12}),
10 (x) alcoxi (C_1-C_3) sustituido con alcoxi (C_1-C_3),
hidroxilo, haloalcoxi (C_1-C_3) o alquil(C_1-C_4)tio,
(xi) alqueniloxi (C_2-C_3),
(xii) alquiniloxi (C_1-C_3),
(xiii) haloalquilo (C_1-C_6),
15 (xiv) haloalcoxi (C_1-C_6),
(xv) alquil(C_2-C_6)tio,
(xvi) alcanoiloxi (C_2-C_{10}),
(xvii) carboxialquenilo (C_2-C_4),
(xviii) alquilsulfoniloxi (C_1-C_3).
20 (xix) carboxialquilo (C_1-C_3),
(xx) N-[di-alquil] (C_1-C_3) amino-alcoxi (C_1-C_3),
(xxi) cianoalcoxi- (C_1-C_6), y
(xxii) difenilalquilo (C_1-C_6),

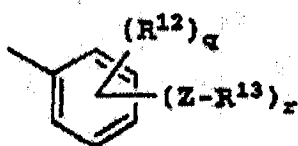
con la condición de que cuando R^{II} es alquilo (C_1-C_8), alcoxi

25 (C_1-C_8) o halógeno, p debe ser mayor o igual a 2 o cuando R^7

es (alquilo (C₁-C₃)-R⁸, entonces R¹¹ no es hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), alcoxi (C₁-C₈) o halógeno;

e) un grupo de fórmula:

5



en la que q es 0 a 4;

R¹² se selecciona independientemente entre el grupo que

10 consiste en:

- (i) halógeno,
- (ii) nitro,
- (iii) alquilo (C₁-C₆),
- (iv) alcoxi (C₁-C₆),
- 15 (v) haloalquilo (C₁-C₆),
- (vi) haloalcoxi (C₁-C₆) y
- (vii) hidroxí y
- (viii) tioalquilo (C₁-C₆);

r es de 1 a 5, con la condición de que la suma de q y

20 r no sea superior a 5;

Z se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (i) un enlace sencillo,
- (ii) alquilo (C₁-C₆) divalente no sustituido o sustituido con hidroxí, alquilo (C₁-C₆) o alcoxi (C₁-C₆),
- 25 (iii) alqueno (C₂-C₆) divalente,

(iv) alquinilo (C_2-C_6) divalente o

(v) un grupo de fórmula $-(C(R^{14})_2)_s-R^{15}-$ o $-R^{15}-(C(R^{14})_2)_s-$,

en la que s es de 0 a 6; en la que cada sustituyente R^{14} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo (C_1-

5 C_6) o cicloalquilo (C_4-C_{10}) y R^{15} se selecciona entre $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-SO_2-O-$, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-NH-$, $-N[alquilo (C_1-C_6)]-$ y $-C(O)NH-$, $-NHC(O)-$, $N=N$;

R^{13} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

10 (i) heterociclilo (C_4-C_{10}),

(ii) heteroarilo,

(iii) cicloalquilo (C_4-C_{10}) no sustituido o sustituido con alquilo (C_1-C_6), o

(iv) fenilo no sustituido o sustituido con de 1 a 5
15 sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxilo, nitro, alquilo (C_1-C_{10}), alcoxi (C_1-C_{10}), haloalcoxi (C_1-C_3), haloalquilo (C_1-C_3), alcoxi(C_1-C_3)fenilo, fenilo, fenilalquinilo (C_1-C_3), alcoxi(C_1-C_6)fenilo, fenilalquinilo (C_1-C_3) y alquil(C_1-C_6)fenilo;

20 f) cicloalquilo (C_4-C_{10}) no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en:

(i) alquilo (C_1-C_6),

(ii) alcoxi (C_1-C_6),

25 (iii) alqueno (C_1-C_6),

34
34

(iv) alquinilo (C_1-C_6),

(v) cicloalquilo (C_4-C_{10}),

(vi) fenilo,

(vii) feniltio,

5 (viii) fenilo sustituido con nitro, halógeno, alcanoiloxi (C_1-C_6) o carbocicloalcoxi, y

(ix) un grupo representado por la fórmula $-Z-R^{13}$ en la que Z y R^{13} son como se ha definido más arriba; y

g) un grupo de fórmula:

10



en la que

15 A^3 y A^4 se seleccionan cada uno de ellos independientemente entre

(i) un enlace,

(ii) $-O-$,

(iii) $-S(O)_t-$, en la que t es de 0 a 2,

20 (iv) $-C(R^{17})_2-$, en la que cada sustituyente R^{17} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), hidroxilo, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6) o ambos sustituyentes R^{17} tomados conjuntamente son O,

(v) $-N(R^{18})_2-$, en la que cada sustituyente R^{18} se
25 selecciona independientemente entre hidrógeno; alquilo (C_1-

C₆); alquenoilo (C₁-C₆); alquinoilo (C₁-C₆); cicloalquilo (C₄-C₁₀); fenilo; fenilo sustituido con nitro, halógeno, alcanoiloxi (C₁-C₆) o ambos sustituyentes R¹⁸ tomados conjuntamente forman cicloalquilo (C₄-C₁₀);

5 R¹⁶ es R¹² o R¹³ como se ha definido anteriormente; y
u es 0-4.

Los sustituyentes alquilo citados en la presente indican hidrocarburos sustituidos o no sustituidos, de cadena lineal o ramificada de la longitud especificada. El
10 término "alquenoilo" se refiere a una cadena de alquenoilo sustituida o no sustituida, lineal o ramificada de la longitud especificada. El término "alquinoilo" se refiere a una cadena de alquinoilo sustituida o no sustituida, lineal o ramificada de la longitud especificada.

15 Los sustituyentes alcoxi citados en la presente representan un grupo alquilo unido mediante un puente de oxígeno. El término "alquenoixi" representa una cadena de alquenoilo de la longitud especificada unida a un átomo de oxígeno.

20 El término "arilo multicíclico" indica un anillo bicíclico condensado orgánico de 9 a 10 miembros, estable, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido; un anillo tricíclico condensado orgánico de 12 a 14 miembros, estable, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido;
25 un anillo tetracíclico condensado orgánico de 14 a 16

miembros, estable, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido. El anillo bicíclico puede tener de 0 a 4 sustituyentes, el anillo tricíclico puede tener de 0 a 6 sustituyentes y el anillo tetracíclico puede tener de 0 a 5 8 sustituyentes. Los arilos multicíclicos típicos incluyen fluorenilo, naftilo, antranilo, fenantranilo, bifenileno y pirenilo.

El término "heteroarilo" representa un anillo monocíclico orgánico de 4 a 7 miembros, estable, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido que tiene un heteroátomo seleccionado entre S, O y N; un anillo bicíclico condensado orgánico de 9 a 10 miembros, estable, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido que tiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre S, O y N; o un 15 anillo tricíclico condensado orgánico de 12 a 14 miembros, estable, saturado o insaturado, sustituido o no sustituido que tiene un heteroátomo seleccionado entre S, O y N. Los átomos de nitrógeno y de azufre de estos anillos están opcionalmente oxidados y los átomos de nitrógeno están 20 opcionalmente cuaternizados. El anillo monocíclico puede tener de 0 a 5 sustituyentes, el anillo bicíclico puede tener de 0 a 7 sustituyentes y el anillo tricíclico puede tener de 0 a 9 sustituyentes. Los heteroarilos típicos incluyen quinolilo, piperidilo, tienilo, piperonilo, 25 oxafluorenilo, piridilo y benzotienilo y similares.

El término "cicloalquilo (C_4-C_{10})" incluye sustituyentes que tienen de cuatro a diez átomos de carbono, como ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, los cuales pueden ser no sustituidos o
5 sustituidos con sustituyentes como alquilo y fenilo. Este término también abarca grupos cicloalquenilo C_5 a C_{10} , como ciclopentenilo y ciclohexenilo. El término "cicloalquilo (C_4-C_{10})" también abarca cicloalquilos bicíclicos y tricíclicos, como biciclopentilo, biciclohexilo,
10 bicicloheptilo y adamantilo.

El término "alcanoiloxi" representa un grupo alcanóilo unido mediante un puente de oxígeno. Estos sustituyentes pueden ser cadenas lineales o ramificadas, sustituidas o no sustituidas de la longitud especificada.

15 El término "ciano-alcoxi (C_1-C_6)" representa una cadena de alcoxi lineal o ramificada sustituida o no sustituida que tiene entre uno y seis átomos de carbono con un resto ciano unido a la misma.

El término "alquilo (C_1-C_6) divalente" representa una
20 cadena de alquilo divalente lineal o ramificada, no sustituida o sustituida, que tiene entre uno y seis átomos de carbono. Los grupos alquilo (C_1-C_6) divalentes típicos incluyen metileno, etileno, propileno, isopropileno, butileno, isobutileno, sec-butileno, t-butileno, pentileno,
25 neo-pentileno y hexileno. Dichos grupos alquilo(C_1-C_6)

divalente pueden estar sustituidos con sustituyentes, tales como alquilo, alcoxi e hidroxí.

El término "alquenilo (C_2-C_6) divalente" representa una cadena de alquenilo divalente lineal o ramificada que tiene entre dos y seis átomos de carbono. Los alquenilo (C_2-C_6) divalentes típicos incluyen etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo y similares.

El término "alquinilo (C_2-C_6) divalente" representa una cadena de alquinilo divalente lineal o ramificada que tiene entre dos y seis átomos de carbono. Los alquinilo (C_2-C_6) divalentes típicos incluyen etinileno, 1-propinileno, 2-propinileno, 1-butinileno, 2-butinileno y similares.

El término "halógeno" representa cloro, fluoro, bromo o yodo.

El término "haloalquilo (C_1-C_6)" representa una cadena de alquilo lineal o ramificada que tiene entre uno y seis átomos de carbono con de 0 a 3 átomos de halógeno unidos a cada carbono. Los grupos haloalquilo (C_1-C_6) típicos incluyen clorometilo, 2-bromoetilo, 1-cloroisopropilo, 3-fluoropropilo, 2,3-dibromobutilo, 3-cloroisobutilo, iodo-t-butilo, trifluorometilo y similares.

El término "haloalcoxi (C_1-C_6)" representa una cadena de alcoxi lineal o ramificada que tiene de uno a seis átomos de carbono con de 0 a 3 átomos de halógeno unidos a cada carbono. Los grupos haloalcoxi (C_1-C_6) típicos incluyen

clorometoxi, 2-bromoetoxi, 1-cloroisopropoxi, 3-fluoropropoxi, 2,3-dibromobutoxi, 3-cloroisobutoxi, yodo-t-butoxi, trifluorometoxi y similares.

El término "heterociclilo" abarca grupos saturados que tienen de tres a diez miembros en el anillo conteniendo dicho anillo heterocíclico un heteroátomo seleccionado entre oxígeno, azufre y nitrógeno, ejemplos de los cuales son piperazinilo, morfonilo, piperidilo, metilpiperidilo, azetidínilo y aziridinilo.

10 La preparación del N^{DISACC}-(4-(4-clorofenil)bencil) A82846B y de los otros análogos descritos anteriormente se pueden encontrar en la patente estadounidense n° 5.840.684, incorporada en la presente como referencia. Además de los compuestos descritos anteriormente, los estudios in vitro
15 de *Streptococcus pneumoniae* descritos anteriormente sugieren que la teicoplanina y los derivados alquilados de la misma, que se describen en Cooper et al., solicitud de patente estadounidense n° 09/053848 titulada "Derivados de la teicoplanina" presentada el 1 de abril de 1998,
20 incorporada en la presente como referencia, también pueden ser eficaces en un régimen de dosificación mensual.

Una formulación de la solución típica se prepara mezclando N^{DISACC}-(4-(4-clorofenil)bencil)A82846B y un tensioactivo en un disolvente. La formulación puede
25 contener opcionalmente uno o más agentes tamponantes, un

agente estabilizante, y/o un agente de isotonicidad. Los disolventes generalmente se seleccionan entre los disolventes que son reconocidos por los expertos en la técnica como seguros (GRAS) para su administración parenteral a un mamífero. En general, los disolventes seguros son disolventes acuosos no tóxicos como agua y otros disolventes no tóxicos que son solubles o miscibles en agua. Los disolventes acuosos apropiados incluyen agua, etanol, propilenglicol, polietilenglicoles (por ejemplo, PEG400, PEG300), etc. y mezclas de los mismos. Un disolvente preferido es el agua.

El término "agente isotonicidad" se refiere a un excipiente farmacéuticamente aceptable que hace que la solución sea compatible con la sangre. Los agentes isotonicidad son especialmente deseables en formulaciones inyectables.

El ingrediente activo se formula típicamente en formas de dosificación farmacéuticas para proporcionar una dosificación fácilmente controlable del fármaco y para que el paciente disponga de un producto atractivo y fácil de manejar. Cuando se administra una dosis única por vía oral o parenteral, ésta se proporciona típicamente en forma de un comprimido, cápsula, píldora, paquete de polvo, composición tópica, supositorio, oblea, unidades medidas en ampollas o en envases multidosis, etc.

41
41

La dosificación a ser administrada puede variar dependiendo de las características físicas del paciente, la gravedad de los síntomas del paciente y los medios usados para administrar el fármaco. La dosis específica para un
5 paciente dado se establece habitualmente a juicio del médico.

Los vehículos, diluyentes y excipientes apropiados también son conocidos para aquellos expertos en la técnica e incluyen materiales, tales como carbohidratos, ceras,
10 polímeros solubles y/o hinchables en agua, materiales hidrófilos o hidrófobos, gelatina, aceites, disolventes, agua y similares. El vehículo, diluyente o excipiente particular usado dependerá de los medios y del fin de la aplicación del ingrediente activo. Las formulaciones también
15 pueden incluir agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes aromatizantes y combinaciones de los mismos.

Una composición farmacéutica se puede administrar
20 utilizando diversos procedimientos. Los procedimientos apropiados incluyen la vía tópica (por ejemplo, pomadas o pulverizadores), la vía oral, la inyección (por ejemplo, intramuscular, intravenosa e intratecal) y la inhalación.

Las formulaciones que contienen los compuestos
25 glucopeptídicos descritos en la presente son útiles para la

42
42

prevención a largo plazo de *S. pneumoniae* en individuos propensos. Según esto, los compuestos glucopeptídicos como el N^{DISACC}-(4-(4-clorofenil)bencil)A82846B, la teicoplanina y mezclas de los mismos (incluyendo las formulaciones y 5 procesos usados en la presente) se pueden usar para la preparación de un medicamento para las aplicaciones terapéuticas descritas en la presente.

43
43

REIVINDICACIONES

1. El uso de N^{DISACC}-(4-(4-clorofenil)bencil)A82846B o teicoplanina o sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, o mezclas de los mismos, en la fabricación de un medicamento útil para la prevención a largo plazo de *S. pneumoniae* en individuos propensos, substancialmente como se describe en la memoria descriptiva.

2. Una composición farmacéutica [para ser usada como un tratamiento para la prevención a largo plazo de *S. pneumoniae* en individuos propensos] que comprende N^{DISACC}-(4-(4-clorofenil)bencil)A82846B o teicoplanina o sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, o mezclas de los mismos, y uno o más vehículos, diluentes o excipientes.

3. El uso de N^{DISACC}-(4-(4-clorofenil)bencil)A82846B o teicoplanina o sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, o mezclas de los mismos, en la fabricación de un medicamento para la prevención de la infección a largo plazo de *S. pneumoniae* en individuos propensos.

4. El uso de conformidad con la reivindicación 3, en donde el medicamento es adaptado para la administración periódica de una dosis efectiva de N^{DISACC}-(4-(4-clorofenil)bencil)A82846B o teicoplanina o sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, o mezclas de

#44

los mismos, en donde el intervalo de tiempo entre la administración sucesiva es de por lo menos un mes.

5. El uso de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 3 o 4, en donde el medicamento es adaptado para la administración de N^{DISACC}-(4-(4-clorofenil)bencil)A82846B o teicoplanina o sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, o mezclas de los mismos en una dosis mayor o igual a 0.5 mg/kg por peso corporal.

6. El uso de conformidad con las reivindicaciones 3 o 4, en donde el medicamento es adaptado para la administración de N^{DISACC}-(4-(4-clorofenil)bencil)A82846B o teicoplanina, o sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, o mezclas de los mismos en una dosis de 0.5 mg/kg por peso corporal a 10 mg/kg por peso corporal.

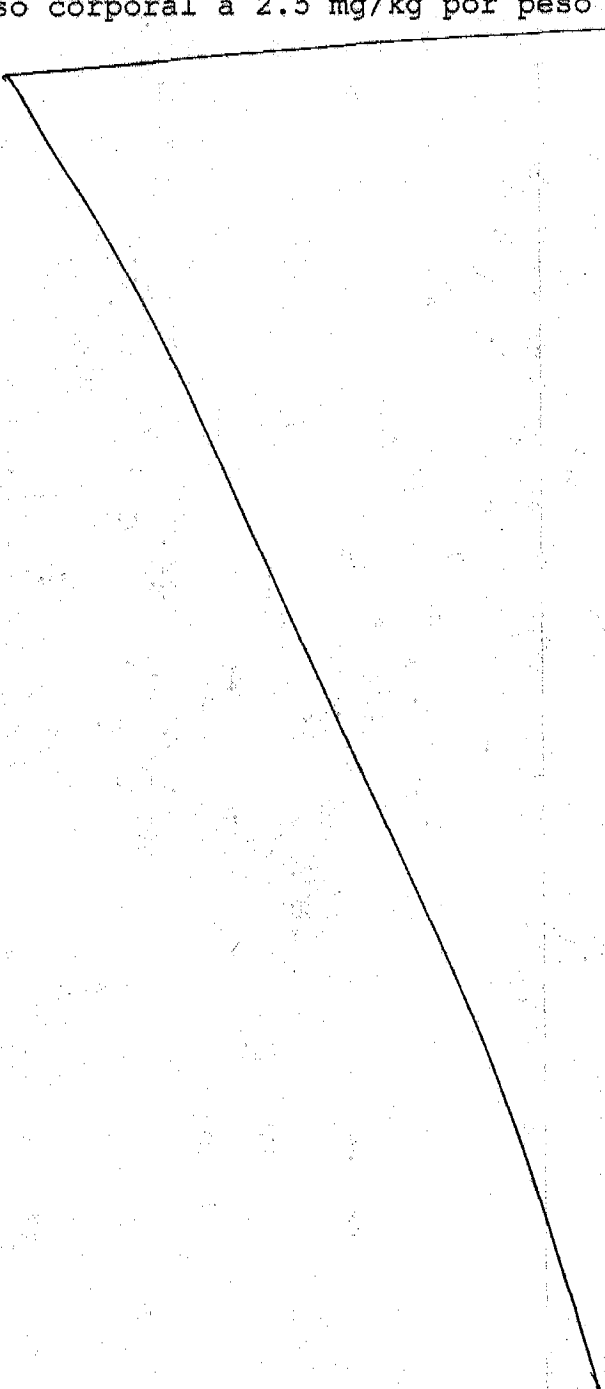
7. El uso de conformidad con las reivindicaciones 3 o 4, en donde el medicamento es adaptado para la administración de N^{DISACC}-(4-(4-clorofenil)bencil)A82846B o teicoplanina, o sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, o mezclas de los mismos en una dosis de 0.5 mg/kg por peso corporal a 5 mg/kg por peso corporal.

8. El uso de conformidad con las reivindicaciones 3 o 4, en donde el medicamento es adaptado para la administración de N^{DISACC}-(4-(4-clorofenil)bencil)A82846B o teicoplanina, o sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables del

45
43

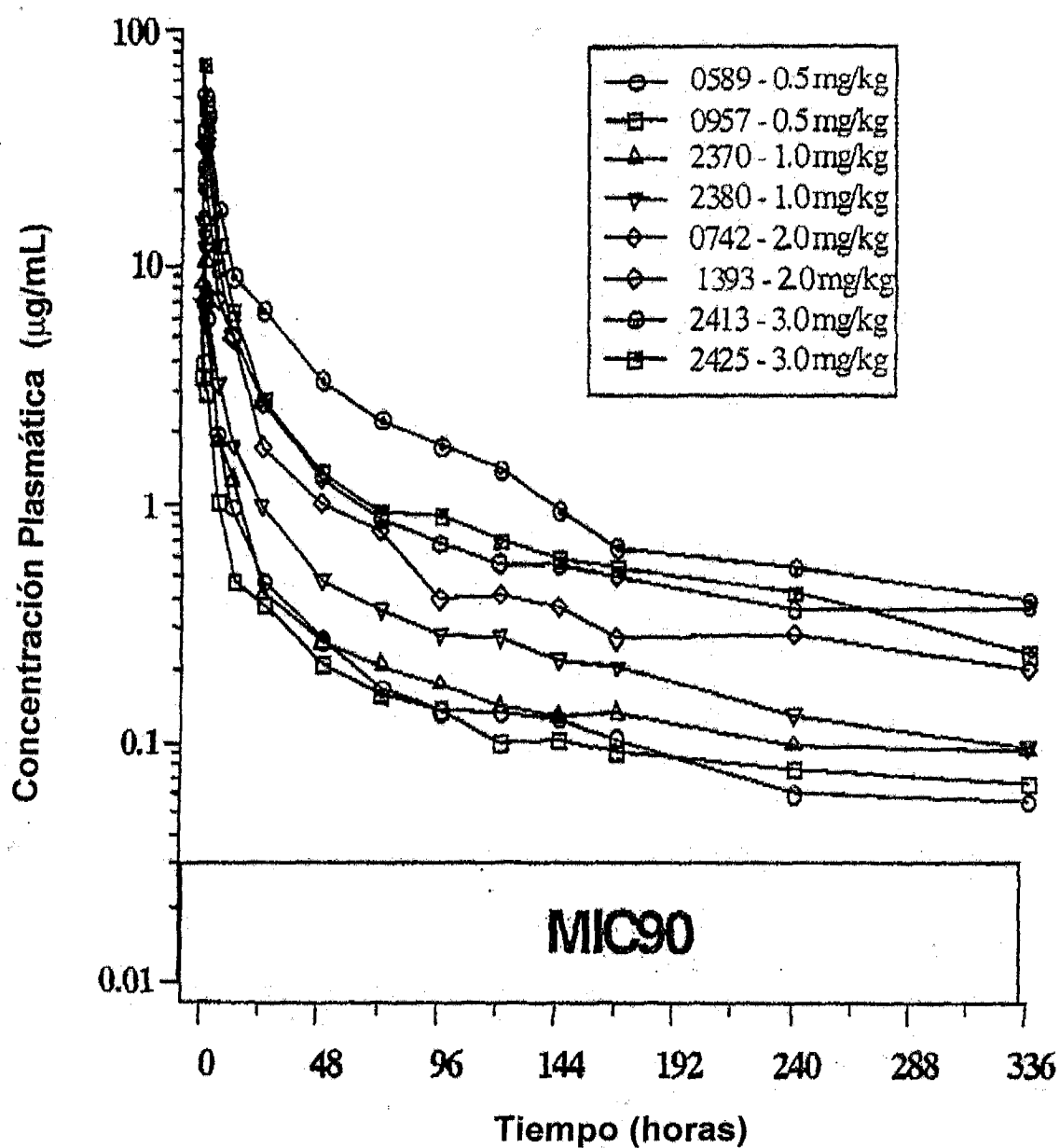
mismo, o mezclas de los mismos en una dosis de 0.5 mg/kg por peso corporal a 3 mg/kg por peso corporal.

9. El uso de conformidad con las reivindicaciones 3 o 4, en donde el medicamento es adaptado para la administración de N^{DISACC}-(4-(4-clorofenil)bencil)A82846B o teicoplanina, o sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, o mezclas de los mismos en una dosis de 0.5 mg/kg por peso corporal a 2.5 mg/kg por peso corporal.



H4Q-LC-ARRK

Concentración vs Tiempo para todos los Sujetos



NO PUBLICAR
ANTES DE

- 3 NOV. 2000


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**EXTRACTO PARA PUBLICACION
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION**

(21) No. SOLICITUD:

(51) INT. CL.:

(22) FECHA DE
PRESENTACIÓN: 28-04-00

(71) SOLICITANTE: ELI LILLY AND COMPANY

(30) PRIORIDAD:

(31) No. DE SOLICITUD: 60/132,258

(72) INVENTOR/ES: Thomas Reeves Parr, Margaret Mary
Wasilewski y Michael Lee Zeckel

(32) FECHA DE
PRESENTACIÓN: 03-05-99

(33) PAÍS: US

(74) APODERADO: JOSE ANTONIO LLOREDA

(54) TÍTULO:

"DOSIS MENSUALES PARA EL TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES POR *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*"

(57) RESUMEN:

Reivindicación número 1.-

El uso de N^{DISACC}-(4-(4-clorofenil)bencil)A82846B o teicoplanina o sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, o mezclas de los mismos, en la fabricación de un medicamento útil para la prevención a largo plazo de *S. pneumoniae* en individuos propensos, substancialmente como se describe en la memoria descriptiva.

Reivindicación número 2.-

Una composición farmacéutica para ser usada como un tratamiento para la prevención a largo plazo de *S. pneumoniae* en individuos propensos que comprende N^{DISACC}-(4-(4-clorofenil)bencil)A82846B o teicoplanina o sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, o mezclas de los mismos, y uno o más vehículos, diluentes o excipientes.

Ms. A. 9. 49. 2000. 2000. 2000.
x may 19/2000.

50
48

REPÚBLICA DE COLOMBIA
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

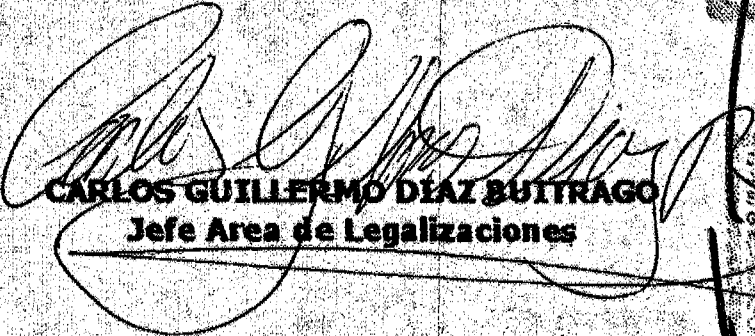
EL SUSCRITO JEFE DEL AREA DE
LEGALIZACIONES DEL MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

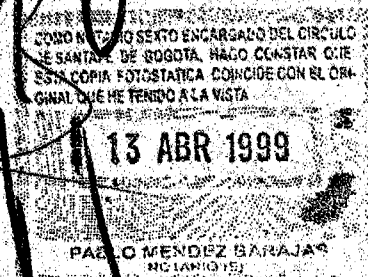
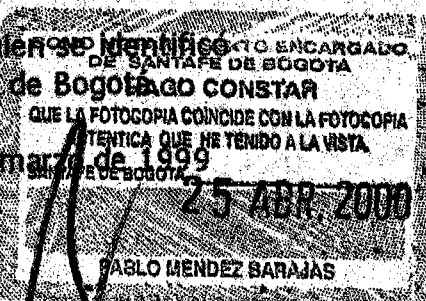
CERTIFICA

Que revisados los registros que se llevan en la oficina de Legalizaciones aparece la firma de la señora **MARIA LUISA DE BRIGARD DE RESTREPO**, como traductora e intérprete oficial para los idiomas **INGLES - ESPAÑOL, ESPAÑOL-INGLES**, según resolución 0793 del 21 de marzo de 1958

La anterior certificación se expide a solicitud de la interesada quien se identifica con cédula de ciudadanía No. 20.024.691 expedida en Santa Fe de Bogotá

Dada en Santa Fe de Bogotá, D.C. a los veinticinco (25) días de marzo de 1999


CARLOS GUILLERMO DIAZ BUTRAGO
Jefe Area de Legalizaciones



TRADUCCION OFICIAL No. 5.711

de un documento escrito en INGLES, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor al mismo tiempo que la presente. -

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

A CUANTOS LLEGAREN LAS PRESENTES:

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS

Oficina de Patentes y Marcas de Fábrica de los Estados Unidos

TRADUCCION OFICIAL No. 5.711
30 de marzo del 2000
Marie L. Lugo, Traductora de Reclamaciones
Intérprete Oficial
No. 0722 del Min. de Justicia

POR LA PRESENTE SE CERTIFICA QUE ANEXA AQUI SE ENCUENTRA UNA COPIA FIEL, TOMADA DE LOS REGISTROS DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE FABRICA DE LOS ESTADOS UNIDOS, DE LOS DOCUMENTOS DE LA SOLICITUD DE PATENTE IDENTIFICADA ABAJO QUE SATISFACEN LOS REQUISITOS PARA QUE SEA OTORGADA UNA FECHA DE REGISTRO SEGUN 35 USC 111.

NUMERO DE SOLICITUD: 60/132,258

FECHA DE REGISTRO: 3 de mayo de 1999.

Por Autorización del

COMISIONADO DE PATENTES Y MARCAS DE FABRICA

(Firma)

T. LAWRENCE

Funcionario Certificador

Sello: OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE FABRICA - ESTADOS UNIDOS DE AMERICA -

ANEXO:

SOLICITUD PROVISIONAL PARA HOJA DE CUBIERTA DE PATENTE

Esta es una solicitud de registro de una SOLICITUD PROVISIONAL DE PATENTE según 37 CFR 1.53 (c)

PROCESADO OFICIAL No. 5711
Marta Lawrence
Intendente Oficina
Patentes del SIA de Indiana

Expediente de Apoderado No.		P-12432	Escriba un signo más (+) dentro de esta casilla →	+
INVENTOR(ES)/SOLICITANTE(S)				
APELLIDO	PRIMER NOMBRE	INICIAL DEL MEDIO	RESIDENCIA (CIUDAD Y ESTADO O PAIS EXTRANJERO)	
Parr	Thomas	Reeves	Indianapolis, Indiana	
Wasilowski	Margaret	Mary	Indianapolis, Indiana	
Zeckel	Michael	Lee	Zionsville, Indiana	
TITULO DE LA INVENCION				
DOSIS MENSUALES PARA TRATAMIENTO DE INFECCIONES DE STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE				

51 53

DIRECCION DE CORRESPONDENCIA					
Eli Lilli and Company Patent Division/D.C. 1104 Lilli Corporate Center Indianapolis, Indiana 46285					
ESTADO	IN	CODIGO ZIP	46285	PAIS	EE.UU.A.
PARTES DE SOLICITUD INCLUIDAS					
☒ Descripción	Número de Páginas <u>29</u>	☒ Declaración de Entidad Pequeña			
☐ Dibujo(s)	Número de Hojas <u>1</u>	☒ Otras (especificar) _____			
METODO DE PAGO					
☒ El Comisionado Auxiliar es autorizado por la presente para cobrar los derechos de registro y acreditarlos a la Cuenta de Depósito Número <u>05-0840</u>			Monto de Derechos de Registro Provisional <u>\$150.00</u>		

TRADUCCION OFICIAL No. 5.711
[Signature]
María Luisa Brizuela de Restrepo
 Interprete Oficial
 OJOS del U.S. de Comercio

¿La invención fue hecha por una agencia del Gobierno de los Estados Unidos o bajo un contrato con una agencia del Gobierno de los Estados Unidos?

☒ No.

Presentada respetuosamente,

FIRMA (Firma)

Fecha 3-5-99

NO. DE REGISTRO: 37,895

NOMBRE EN LETRA DE IMPRENTA: DE ARLENE K. MUSSER

SOLICITUD PROVISIONAL SOLAMENTE PARA REGISTRO DE PATENTE

Número de rótulo de envío por "Correo Expreso" EL042026499US Fecha de Depósito 3

54
52
DE MAYO DE 1999

Por el presente certifico que este documento o estos honorarios se están depositando en el Servicio Postal de los Estados Unidos, "Oficina Postal de Correo Expreso para el Destinatario" según 37 C.F.R. 1.10 en la fecha indicada arriba y están dirigidos al Comisionado Auxiliar de Patentes, Washington, D.C., 20231.

Olga M. Franz
Nombre en Letra de Imprenta

(Firma)
Firma

INTERPRETE OFICIAL No. 5.711
[Firma]
María Luisa Brizuela de Restrepo
Interprete Oficial
No. 0702 del Min. de Justicia

ANEXO:

P-12432

Reivindicamos:

1. Un método de tratamiento para la prevención a largo plazo de *S. pneumoniae* en individuos susceptibles, que consiste en administrar a un individuo susceptible una dosis mensual efectiva de N^{DISACC}-(4-(4-clorofenil)bencil)A82846B o una sal, un hidrato o un solvato farmacéuticamente aceptable de este.
2. El método de la Reivindicación 1 en el que dicha dosis mensual es de $\geq 0,5$ mg/kg.
3. El método de la Reivindicación 1 en el que dicha dosis mensual se

53 5

administra oralmente.

4. El método de la Reivindicación 1 en el que dicha dosis mensual se administra parenteralmente.

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual queda copia en los archivos de esta oficina de traducciones, para su confrontación y a la que me remito.

Derechos de Traducción: \$40.500,00

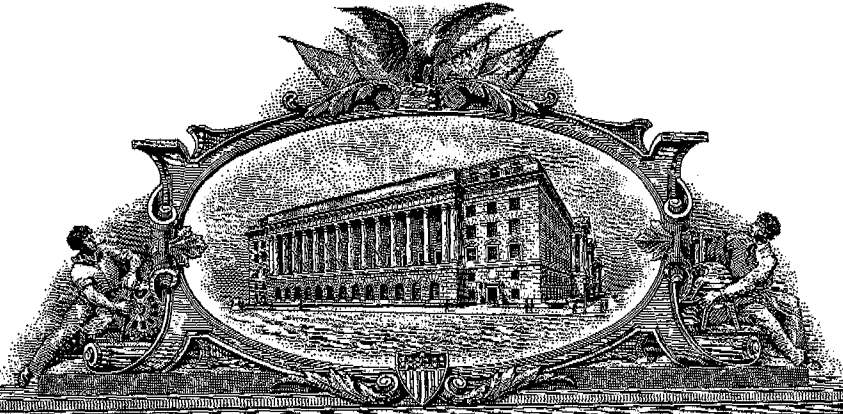
BOGOTA, 10 DE ABRIL DEL 2000.

TRADUCCION OFICIAL No. 5.711

Marta Luisa Brizard de Restrepo
Marta Luisa Brizard de Restrepo
Intérprete Oficial
Cm. No. 0762 del Min. de Justicia

54

PA 227024



THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

March 30, 2000

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED HERETO IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE OF THOSE PAPERS OF THE BELOW IDENTIFIED PATENT APPLICATION THAT MET THE REQUIREMENTS TO BE GRANTED A FILING DATE UNDER 35 USC 111.

APPLICATION NUMBER: 60/132,258

FILING DATE: May 03, 1999

TRANSLATION OFFICIAL No. 5711
[Signature]
Maria Luisa Brizuela de Rivas
Intérprete Oficial
No. 0753 del Min. de Jus.



By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS

[Signature of T. Lawrence]

T. LAWRENCE
Certifying Officer

PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT COVER SHEET

This is a request for filing a PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT under 37 CFR 1.53 (c)

Docket Number P-12432 Type a plus sign (+) inside this box --> +

INVENTOR(s)/APPLICANT(s)

LAST NAME	FIRST NAME	MIDDLE NAME	RESIDENCE (CITY AND EITHER STATE OR FOREIGN COUNTRY)
Parr	Thomas	Reeves	Indianapolis, Indiana
Wasilewski	Margaret	Mary	Indianapolis, Indiana
Zeckel	Michael	Lee	Zionsville, Indiana

TITLE OF THE INVENTION (280 characters max)

MONTHLY DOSES FOR TREATMENT OF *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* INFECTIONS

CORRESPONDENCE ADDRESS

Eli Lilly and Company
Patent Division/D.C. 1104
Lilly Corporate Center
Indianapolis, Indiana 46285

STATE IN ZIP CODE 46285 COUNTRY USA

ENCLOSED APPLICATION PARTS (check all that apply)

☒ Specification	Number of pages 29	☐ Small Entity Statement
☒ Drawing(s)	Number of Sheets 1	☐ Other (Specify)

METHOD OF PAYMENT (check one)

☐ A check or money order is enclosed to cover the Provisional filing fees	PROVISIONAL FILING FEE AMOUNT (\$)	\$150.00
☒ The Assistant Commissioner is hereby authorized to charge filing fees and credit Deposit Account Number: 05-0840		

The invention was made by an agency of the United States Government or under a contract with an agency of the United States Government.

☒ No.

☐ Yes, the name of the U.S. Government agency and the Government contract number are:

Respectfully submitted,
SIGNATURE

Arlene K. Musser

Date 5/3/99

TYPED or PRINTED NAME DR. ARLENE K. MUSSER

REGISTRATION NO. (if appropriate)

37,895

☐ Additional inventors are being named on separately numbered sheets attached hereto

PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT FILING ONLY

"Express Mail" mailing label number EL042026499US Date of Deposit MAY 3 1999
I hereby certify that this paper or fee is being deposited with the United States Postal Service "Express Mail Post Office to Addressee" service under 37 C.F.R. 1.10 on the date indicated above and is addressed to the Assistant Commissioner for Patents, Washington, D.C., 20231.

Printed Name Olga M. Franz

Signature *Olga M. Franz*

56

MONTHLY DOSES FOR TREATMENT OF
STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE INFECTIONS

5

FIELD OF INVENTION

The present invention relates to the treatment of *Streptococcus pneumoniae* infections with a glycopeptide antibiotic.

BACKGROUND

10

Streptococcus pneumoniae is a leading cause of illness and death worldwide. In the United States, infections due to *S. pneumoniae* account for an estimated three thousand cases of meningitis, fifty thousand cases of bacteremia, five hundred thousand cases of pneumonia, and seven million cases of otitis media annually. In addition, *S. pneumoniae* is the most common bacterial cause of respiratory infection, including otitis media, sinusitis, acute exacerbations of chronic bronchitis, and bacterial pneumonia. Although potent antibiotics have been readily available for the treatment of *S. pneumoniae* for approximately 50 years, the morbidity and mortality of systemic infection remain substantial, especially among elderly patients and those with underlying diseases. Furthermore, recurrent *S. pneumoniae* infection is not uncommon. Current treatments of *S. pneumoniae* suffer from limited efficacy of agents with in vitro activity, antimicrobial resistance, and increased susceptibility to infection.

25

30

"Express Mail" mailing label number: EL042026499US

Date of Deposit: MAY 3 1999

I hereby certify that this paper or fee is being deposited with the United States Postal Service "Express Mail Post Office to Addressee" service under 37 C.F.R. 1.10 on the date indicated above and is addressed to the Assistant Commissioner for Patents, Washington, D.C. 20231.

35

Olga M Franz
Printed Name

Olga M Franz
Signature

57

In recent years the incidence of beta-lactam *S. pneumoniae* infection has been increasing worldwide, including Europe, the United States and Asia. In some locales, a significant proportion of resistant *S. pneumoniae* strains are also resistant to macrolides including clarithromycin. Resistance to third generation cephalosporins has also been documented and appears to be increasing. The incidence of isolates highly resistant to penicillin is increasing. For example, in the United States, from 1987 to 1992, the proportion of *S. pneumoniae* strains highly resistant to penicillin increased from 0.02% to 1.3% and in some areas as high as 11.8%. Vancomycin is active in vitro and clinically in the treatment of penicillin-resistant *S. pneumoniae* infections; however, clinical failures have been reported. Several reports suggest that β -lactam agents provide appropriate therapy for otitis media, pneumonia, bacteremia and meningitis due to PRSP. However, other data suggests that β -lactam agents may have limited efficacy. With the possible exception of advanced quinolone antibiotics, there are no oral agents with consistent activity against penicillin resistant *S. pneumoniae*.

Certain patient groups are at an increased risk of infection: for example, (1) patients with hemoglobinopathies (e.g., sickle cell disease); (2) patients who have undergone splenectomy; (3) patients with lymphoma, chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma; (4) patients with HIV infection; and (5) others with various immunodeficiencies. The mortality rate of *S. pneumoniae* sepsis is very high in these patients. Although some infections can be prevented by vaccination, some of these high risk groups fail to develop adequate responses to pneumococcal vaccines. Some patients take chronic penicillin prophylaxis to forestall *S.*

pneumoniae infection; however, resistance has been reported in up to 33% to 62% of such patients. (See, i.e., Norris-C.F., et al., "Pneumococcal colonization in children with sickle cell disease" *Journal of Pediatrics*. 129(6), 821-7, (1996); and Steele R.W., et al, "Colonization with antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in children with sickle cell disease" *Journal of Pediatrics*, 128(4), 531-5, (1996)) Since there are limited oral antibiotic options for treatment or prevention of *S. pneumoniae* infections in vulnerable patients and vaccines may have only limited efficacy, there is a need for improved preventative measures.

SUMMARY

Applicants have discovered that the glycopeptide compounds N^{DISACC}-(4-(4-chlorophenyl)benzyl)A82846B demonstrates (1) significant *in vitro* activity against *S. pneumoniae*, (2) plasma concentrations that exceed the minimum inhibitory concentration (MIC) of penicillin-resistant *S. pneumoniae* for prolonged periods of time; (3) high tissue concentrations for prolonged periods of time; and (4) efficacy in animal models of *S. pneumoniae* infection. The combination of all of these properties strongly suggests that N^{DISACC}-(4-(4-chlorophenyl)benzyl)A82846B (including pharmaceutically acceptable salts, hydrates and solvates thereof) may be efficacious for long-term prevention of *S. pneumoniae* in susceptible individuals.

The present invention provides a method of treatment for long-term prevention of *S. pneumoniae* in susceptible individuals comprising administering to a susceptible individual a monthly dose of N^{DISACC}-(4-(4-chlorophenyl)benzyl)A82846B (including pharmaceutically acceptable salts, hydrates and solvates thereof). Effective doses include levels greater than or equal to 0.5 mg/kg per

month. In some situations, doses less than 0.5 mg/kg per month may be effective.

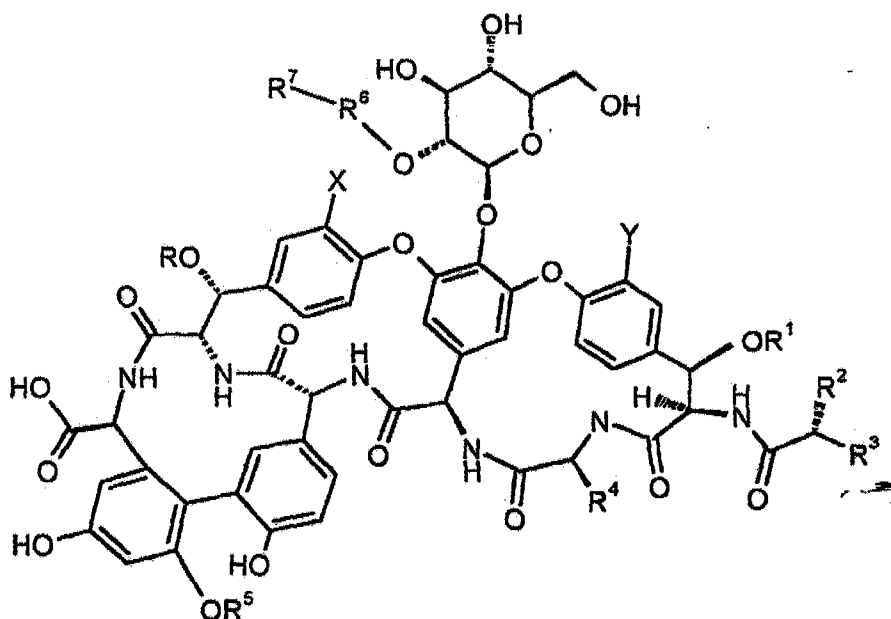
Definitions

As used herein, the term "susceptible individual" refers to one who is at risk of *S. pneumoniae* infection or at risk of death from *S. pneumoniae* infection. Examples of susceptible individuals having a higher risk for bacterial infection include people with impaired immune function (e.g., immunoglobulin deficiency, splenic dysfunction, splenectomy, HIV infection, impaired leukocyte function, hemoglobinopathies), people with certain malignancies (e.g., multiple myeloma, chronic lymphocytic leukemia, lymphoma), people at increased occupation risk (e.g., South African gold miners, welders, painters), people in certain ethnic groups (e.g., American Indians on reservations), people in closed populations during an outbreak of documented *S. pneumoniae* infection (e.g., prisons, military), and the like.

The term "dose," "unit dose," "unit dosage," or "effective dose" refers to physically discrete units that contain a predetermined quantity of active ingredient calculated to produce a desired therapeutic effect.

The term "long-term prevention" refers to prevention lasting no less than 28 days.

N^{DISACC}-(4-(4-chlorophenyl)benzyl)A82846B has the following structural formula:



wherein R is 4-*epi*-vancosaminyl, R¹ is hydrogen, R² is NHCH₃, R³ is CH₂CH(CH₃)₂, R⁴ is CH₂(CO)NH₂, R⁵ is hydrogen, R⁶ is 4-*epi*-vancosaminyl, X and Y are Cl, and R⁷ is 4-(4-chlorophenyl)benzyl (R⁷ is attached to the amino group pendant to the 4-*epi*-vancosaminyl group). Preparation of N^{DISACC}-(4-(4-chlorophenyl)benzyl)A82846B and other useful analogs may be found in U.S. Patent No. 5,840,684, incorporated herein by reference.

BRIEF DESCRIPTION OF THE FIGURES

Figure 1 illustrates the relationship between single dose plasma concentrations of N^{DISACC}-(4-(4-chlorophenyl)benzyl)A82846B and MIC₉₀ for penicillin-resistant *S. pneumoniae*.

DETAILED DESCRIPTION

Applicants have discovered that N^{DISACC}-(4-(4-chlorophenyl)benzyl)A82846B has the appropriate properties to allow dosing once a month for treatment against *S.*

pneumoniae in susceptible individuals. Although other agents may have prophylactic efficacy, none are expected to work with once a month dosing. Even 1.2 million units of intramuscular benzathine penicillin (a drug given once
5 monthly to prevent *Streptococcus pyogenes* infections in patients with a history of rheumatic fever) would not be expected to cover *S. pneumoniae* for more than 10 days at which time the plasma level would fall below 0.06 mcg/ml. Unlike other agents currently known in the art, N^{DISACC}-(4-(4-chlorophenyl)benzyl)A82846B has four properties which
10 strongly suggests that it may be efficacious in long-term prevention of *Streptococcus pneumoniae* in susceptible individuals: (1) significant *in vitro* activity against *S. pneumoniae*; (2) plasma concentrations that exceed the MIC of penicillin-resistant *S. pneumoniae* for prolonged periods of time; (3) high tissue concentrations for prolonged periods of time; and (4) efficacy in animal models of *S. pneumoniae* infection.

In Vitro Activity of N^{DISACC}-(4-(4-chlorophenyl)benzyl)A82846B
Against *Streptococcus pneumoniae*:

Table 1 lists the *in vitro* activity of N^{DISACC}-(4-(4-chlorophenyl)benzyl)A82846B and other compounds against a worldwide collection of *Streptococcus pneumoniae*. N^{DISACC}-(4-(4-chlorophenyl)benzyl)A82846B clearly demonstrates a
25 significant improvement against all three strains. Although not as active as N^{DISACC}-(4-(4-chlorophenyl)benzyl)A82846B, Teicoplanin also demonstrates a notable improvement.

62

Table 1

**Comparative MIC₉₀ of Various Antibiotics
Against *Streptococcus pneumoniae***

	MIC ₉₀ (μg/mL)		
	Sensitive N = 50	Intermediate N = 40	Resistant N = 42
Penicillin G	0.06	1.0	4.0
N ^{DISACC} -(4-(4-chlorophenyl)benzyl)A82846B	0.008	0.015	0.03
Vancomycin	0.5	0.5	0.5
Teicoplanin	0.06	0.06	0.06
Ceftriaxone	0.06	0.5	2.0
Rifampin	0.03	0.015	> 8.0
Imipenem	0.03	0.125	0.5

MICs were determined using NCCLS broth microdilution methodology (see, Fasola E., Spangler SK., Ednie IM., Jacobs MR., Bajaksouzian S., and Appelbaum PC., "Comparative activities of LY 333328, a new glycopeptide, against penicillin-susceptible and -resistant pneumococci" *Antimicrobial Agents & Chemotherapy*, 40(11), 2661-3 (1996)). Sensitive, intermediate, and resistant are defined using NCCLS criteria: sensitive = MIC < 0.012 mcg/mL of penicillin; intermediate = MIC ≥ 0.012 and MIC < 2.0 mcg/mL of penicillin; and resistant = MIC ≥ 2 mcg/mL.

Plasma Concentrations Exceed the MIC of *S. pneumoniae* for Prolonged Time Period:

Figure 1 illustrates the relationship between single dose plasma concentrations of N^{DISACC}-(4-(4-chlorophenyl)benzyl)A82846B and MIC₉₀ for penicillin-resistant *S. pneumoniae*. The data supports that a single dose of 1 to 3 mg/kg should provide plasma concentrations in excess of the MIC₉₀ of penicillin-resistant *S. pneumoniae* for 4 to 6 weeks.

Although single doses of N^{DISACC}-(4-(4-chlorophenyl)benzyl)A82846B may provide high plasma concentrations for a prolonged period of time, it may also be highly desirable to maintain high concentrations in respiratory tissues (the main portal of initial tissue infection and invasion). Following a 5 mg/kg dose of ¹⁴C-N^{DISACC}-(4-(4-chlorophenyl)benzyl)A82846B in rats, lung tissue half life proved to be 29 days.

Efficacy of N^{DISACC}-(4-(4-chlorophenyl)benzyl)A82846B in Animal Models of *S. pneumoniae* Infection:

N^{DISACC}-(4-(4-chlorophenyl)benzyl)A82846B shows significant activity in *in vivo* models. As listed in Table 2, N^{DISACC}-(4-(4-chlorophenyl)benzyl)A82846B appeared to have activity 30 to 40 times that of vancomycin when given subcutaneously to mice with systemic infection. This marked effect was present even though N^{DISACC}-(4-(4-chlorophenyl)benzyl)A82846B is absorbed poorly following subcutaneous administration in mice. In a murine model of systemic infection, various dosing regimens of N^{DISACC}-(4-(4-chlorophenyl)benzyl)A82846B administered subcutaneously were compared in animals inoculated intraperitoneally with either *S. pneumoniae* or *S. aureus*. The total dose ranged from 0.18 to 2.01 mg/kg, subdivided into 1 to 24 doses during a 48-hour treatment period. Pharmacokinetic studies were performed in uninfected animals using a bioassay. Using multiple regression analysis to find the pharmacodynamic parameter associated with survival, time above the MIC appeared to be more important ($p < 0.00001$) than C_{max} ($p = 0.01$); however, for 1- and 2-dose regimens near the ED₅₀, C_{max} appeared to be the best predictor of outcome. A more detailed description of this study may be found in Knudsen, J., et al., "Pharmacodynamics of glycopeptides in Animal

Models" Abstracts of the 20th International Congress of Chemotherapy, Abstract No. 4076, June (1997), incorporated herein by reference. In a similar neutropenic model of *S. pneumoniae* bacteremia in mice, N^{DISACC}-(4-(4-chlorophenyl)benzyl)A82846B administered subcutaneously or intravenously at doses ≥ 5 mg/kg eliminated bacteremia.

Table 2

Efficacy in a Mouse Protection Model

	ED ₅₀ ^a (mg/kg/dose)		
	<i>S. pneumoniae</i>	<i>S. pyogenes</i>	<i>S. aureus</i>
	Park I	C-203	SA027
Vancomycin	1.1	0.80	0.70
A82846B	0.18	0.18	not tested
N ^{DISACC} -(4-(4-chlorophenyl)benzyl)A82846B	0.028	0.045	0.009

^aED₅₀, dose effective in protecting 50% of mice from lethal infection.

Infection was established by intraperitoneal bacterial challenge; treatment was two subcutaneous doses 1 and 5 hours after challenge.

Bactericidal activity of N^{DISACC}-(4-(4-chlorophenyl)benzyl)A82846B against *Streptococcus pneumoniae* in an in-vivo model of *S. pneumoniae* meningitis:

NZW Rabbits were infected intracisternally with 10⁶ CFU of a penicillin-sensitive *S. pneumoniae* type 3 strain (MIC for N^{DISACC}-(4-(4-chlorophenyl)benzyl)A82846B = 0.015 mg/l, MBC = 0.03 mg/l). At 12 h after infection, they were treated with a single dose of N^{DISACC}-(4-(4-chlorophenyl)benzyl)A82846B [1mg/kg (n = 5), 2.5mg/kg (n = 5), 10mg/kg (n = 10), 40mg/kg (n = 2)]. N^{DISACC}-(4-(4-chlorophenyl)benzyl)A82846B was dissolved in 5% glucose and infused over 30 min. Controls received a bolus of ceftriaxone (20mg/kg) followed by a continuous infusion of 10mg/kg/h (n = 12). CSF was drawn at 12, 14, 17, 20, and 24h for the determination of bacterial titers, leukocyte densities, lipoteichoic/teichoic acid, lactate and protein concentrations. The concentration of the

neuron-specific enolase in CSF was measured at 24h. Bactericidal activity in CSF was estimated by log-linear regression of bacterial titers versus time. Additionally, time-kill curves were performed with 10mg/l N^{DISACC}-(4-(4-chlorophenyl)benzyl)A82846B.

In vitro, 10mg/l of N^{DISACC}-(4-(4-chlorophenyl)benzyl)A82846B killed *S.pneumoniae* within 1h, whereas cultures treated with 10mg/l ceftriaxone were sterile after 12h. A single dose of 10mg/kg of N^{DISACC}-(4-(4-chlorophenyl)benzyl)A82846B reduced the CSF bacterial titers as rapidly as ceftriaxone 10mg/kg/h ($\Delta \log \text{CFU/ml/h} \pm \text{SD}$: -0.29 ± 0.21 vs. -0.33 ± 0.15). Protein, lactate and lipoteichoic/teichoic acid concentrations in CSF showed no significant differences. The bactericidal activity of 2.5mg/kg N^{DISACC}-(4-(4-chlorophenyl)benzyl)A82846B was slightly lower ($\Delta \log \text{CFU/ml/h} \pm \text{SD}$: -0.26 ± 0.22). A dose of 40mg/kg N^{DISACC}-(4-(4-chlorophenyl)benzyl)A82846B reduced the bacterial titers by $-0.52 \pm 0.02 \Delta \log \text{CFU/ml/h}$. A dose of 1mg/kg was only bacteriostatic ($\Delta \log \text{CFU/ml/h} \pm \text{SD}$: 0.01 ± 0.11). The half-maximal dose (K_0) and the maximum bactericidal rate ($E_{\max}$) of LY333328 as estimated by Lineweaver-Burk plot were 5.3 mg/kg and $-0.88 \Delta \log \text{CFU/ml/h}$, respectively. The mean concentration of the neuron-specific enolase in CSF at 24h as a parameter of neuronal damage was slightly lower in N^{DISACC}-(4-(4-chlorophenyl)benzyl)A82846B treated animals (10mg/kg) than in rabbits receiving ceftriaxone (92.3 ± 68.7 vs. 152.5 ± 97 ; $p = 0.14$).

The in-vivo activity suggests that N^{DISACC}-(4-(4-chlorophenyl)benzyl)A82846B may be useful for the treatment of *S.pneumoniae* meningitis. The inflammatory reaction during

treatment with N^{DISACC}-(4-(4-chlorophenyl)benzyl)A82846B was comparable to that during ceftriaxone therapy.

Safety and Pharmacokinetics of Single Intravenous Doses of
5 N^{DISACC}-(4-(4-chlorophenyl)benzyl)A82846B Diphosphate in Eight
Healthy Men:

10 An open-label, uncontrolled, dose-escalation study was conducted with eight healthy men. All subjects were between 22 and 50 years of age and within 10% of their ideal body weights. Single doses, ranging from 0.5 mg/kg to 3 mg/kg, were administered intravenously over 30 minutes. Plasma samples were collected just prior to the start of infusion and at intervals for 336 hours after the end of the infusion for assessment of drug concentration, biochemical and hematologic parameters. N^{DISACC}-(4-(4-chlorophenyl)benzyl) A82846B plasma and urine concentrations were determined by HPLC and competitive binding radioimmunoassay, respectively. Individual plasma concentration-time profiles were evaluated based on compartmental analysis techniques. The results are summarized in Table 3 below.

Table 3

Parameter*	Mean (%CV)	Range
AUC _{0-∞} (μg hr/ml) / (mg/kg)	201 (62)	120 to 305
C _{max} (μg/ml) / (mg/kg)	16.5 (20)	13.1 to 23.6
Cl _p (ml/min/kg)	0.0896 (30)	0.0547 to 0.138
V _{ss} (l/kg)	1.08 (45)	0.650 to 1.92
T _{1/2} (hr)	251 (96)	132 to 356
% dose excreted in urine	3.1 (42)	1.51 to 5.62

* AUC_{0-∞} and C_{max} are normalized to dose and weight (unit per mg/kg dose).

At the end of the infusion, plasma concentrations of N^{DISACC}-(4-(4-chlorophenyl)benzyl)A82846B followed a tri-
exponential decline. The maximum plasma concentration (C_{max})
and the area under the curve ($AUC_{0-\infty}$) appeared to increase
linearly and proportionally with dose, within the dose range
studied. Plasma concentrations normalized to dose and body
weight were generally consistent across the various doses.
Systematic change in plasma clearance (Cl_p), steady-state
volume of distribution (V_{ss}), and half-life ($t_{1/2}$) were not
observed over the dose range studied. The terminal $t_{1/2}$ of
N^{DISACC}-(4-(4-chlorophenyl)benzyl)A82846B was evaluated from
plasma data collected in less than two $t_{1/2}$ in most subjects
and consequently the pharmacokinetic results should be
interpreted cautiously. The area under the terminal phase
represented approximately 50% of total $AUC_{0-\infty}$. N^{DISACC}-(4-(4-
chlorophenyl) benzyl)A82846B has unique pharmacologic
properties, including an unusually long terminal $t_{1/2}$ (10.5
days). The safety data collected and all adverse events
noted indicate the drug was well tolerated and safe at these
single doses.

Preclinical microbiology, ADME, and animal models as
well as initial single dose pharmacokinetic studies in
volunteers suggest that N^{DISACC}-(4-(4-chlorophenyl)
benzyl)A82846B may provide important benefits for patients
at increased risk of serious *Streptococcus pneumoniae*
infection. Single intravenous doses of 0.5 mg/kg (or lower)
may provide curative therapy for infections caused by *S.*
pneumoniae, including pneumonia, bacteremia, meningitis,
septic arthritis, bronchitis, sinusitis, acute
exacerbation's of chronic obstructive lung disease, and
otitis media. In the case of recurrent *S. pneumoniae*
infections (recurrent otitis media, recurrent or chronic
sinusitis, chronic obstructive lung disease), a single dose

68

may reduce the frequency or severity of relapse within 60 days of administering N^{DISACC}-(4-(4-chlorophenyl)benzyl)A82846B. More importantly, these data suggest that N^{DISACC}-(4-(4-chlorophenyl)benzyl)A82846B may provide protection through infrequent administration, such as every 4 to 8 weeks.

Preparation of N^{DISACC}-(4-(4-chlorophenyl)benzyl)A82846B:

A three liter 3-necked flask is fitted with a condenser, nitrogen inlet and overhead mechanical stirring apparatus. The flask is charged with pulverized A82846B acetate salt (20.0 g, 1.21×10^{-3} mol) and methanol (1000 mL) under a nitrogen atmosphere. 4'-chlorobiphenyl carboxaldehyde (2.88 g, 1.33×10^{-2} mol, 1.1 eq.) is added to this stirred mixture, followed by methanol (500 mL). Finally, sodium cyanoborohydride (0.84 g, 1.33×10^{-2} mol, 1.1 eq.) is added followed by methanol (500 mL). The resulting mixture is heated to reflux (about 65°C).

After 1 hour at reflux, the reaction mixture attained homogeneity. After 25 hours at reflux, the heat source is removed and the clear reaction mixture is measured with a pH meter (6.97 at 58.0°C). 1 N NaOH (22.8 mL) is added dropwise to adjust the pH to 9.0 (at 54.7°C). The flask is equipped with a distillation head and the mixture is concentrated under partial vacuum to a weight of 322.3 grams while maintaining the pot temperature between 40-45°C.

The distillation head is replaced with an addition funnel containing 500 mL of isopropanol (IPA). The IPA is added dropwise to the room temperature solution over 1 hour. After approximately 1/3 of the IPA is added, a granular precipitate formed. The remaining IPA is added at a faster rate after precipitation had commenced. The flask is weighed (714.4 grams of the IPA/methanol slurry).

69 71

The flask is re-equipped with a still-head and distilled under partial vacuum to remove the remaining methanol. The resulting slurry (377.8 g) is allowed to chill in the freezer overnight. The crude product is filtered through a polypropylene pad and rinsed twice with 25 mL of cold IPA. After pulling dry on the funnel for 5 minutes, the material is placed in the vacuum oven to dry at 40°C. A light pink solid (22.87 g (theory = 22.43 g)) is recovered. HPLC analysis versus a standard indicated 68.0% weight percent of N^{DISACC}-(4-(4-chlorophenyl)benzyl)-A82846B in the crude solid, which translates into a corrected crude yield of 69.3%.

The products of the reaction are generally analyzed by reverse-phase HPLC utilizing a Zorbax SB-C18 column with ultraviolet light (UV; 230 nm) detection. A 20 minute gradient solvent system consisting of 95% aqueous buffer/5% CH₃CN at time=0 minutes to 40% aqueous buffer/60% CH₃CN at time=20 minutes is used, where the aqueous buffer is TEAP (5 ml CH₃CN, 3 ml phosphoric acid in 1000 ml water).

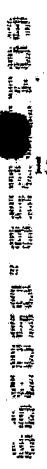
N^{DISACC}-(4-(4-chlorophenyl)benzyl)A82846B may be used per se or in the form of its pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate or mixtures thereof. The term "pharmaceutically acceptable salt" refers to non-toxic acid addition salts derived from inorganic and organic acids.

Acids commonly employed to form acid addition salts are inorganic acids such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, hydroiodic acid, sulfuric acid, phosphoric acid, and the like, and organic acids such as p-toluenesulfonic acid, methanesulfonic acid, oxalic acid, p-bromophenylsulfonic acid, carbonic acid, succinic acid, citric acid, benzoic acid, acetic acid, and the like. Base addition salts include those derived from inorganic bases, such as ammonium or alkali or alkaline earth metal hydroxides, carbonates,

5

10

15



20

71 73

X and Y are each independently hydrogen or chloro;

R is hydrogen, 4-*epi*-vancosaminy, actinosaminy, ristosaminy, or a group of the formula $-R^a-R^{7a}$, wherein R^a is 4-*epi*-vancosaminy, actinosaminy, or ristosaminy, and R^{7a} , defined below, is attached to the amino group of R^a ;

R^1 is hydrogen, or mannose;

R^2 is $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHR}^{7b}$, or $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{R}^{7b}$, wherein R^{7b} is defined below;

R^3 is $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, [*p*-OH, *m*-Cl]phenyl, *p*-rhamnose-phenyl, [*p*-rhamnose-galactose]phenyl, [*p*-galactose-galactose]phenyl, or [*p*-CH₃O-rhamnose]phenyl;

R^4 is $-\text{CH}_2(\text{CO})\text{NH}_2$, benzyl, [*p*-OH]phenyl, or [*p*-OH, *m*-Cl]phenyl;

R^5 is hydrogen, or mannose;

R^6 is 4-*epi*-vancosaminy, vancosaminy, L-acosaminy, L-ristosaminy, or L-actinosaminy;

R^7 , as defined below, is attached to the amino group of R^6 ; and

R^7 , R^{7a} , and R^{7b} are each independently selected from the group consisting of hydrogen, (C₂-C₁₆)alkenyl, (C₂-C₁₂)alkynyl, (C₁-C₁₂ alkyl)-R₈, (C₁-C₁₂ alkyl)-halo, (C₂-C₆ alkenyl)-R₈, (C₂-C₆ alkynyl)-R₈, and (C₁-C₁₂ alkyl)-O-R₈, provided that R^7 , R^{7a} , and R^{7b} are not all hydrogen, and R^8 is selected from the group consisting of:

a) multicyclic aryl unsubstituted or substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of:

(i) hydroxy,

(ii) halo,

(iii) nitro,

72 A

- (iv) (C₁-C₆)alkyl,
- (v) (C₁-C₆)alkenyl,
- (vi) (C₁-C₆)alkynyl,
- (vii) (C₁-C₆)alkoxy,
- 5 (viii) halo-(C₁-C₆)alkyl,
- (ix) halo-(C₁-C₆)alkoxy,
- (x) carbo-(C₁-C₆)alkoxy,
- (xi) carbobenzyloxy,
- (xii) carbobenzyloxy substituted with (C₁-C₆)alkyl,
- 10 (C₁-C₆)alkoxy, halo, or nitro,

(xiii) a group of the formula -S(O)_{n'}-R⁹, wherein n' is 0-2 and R⁹ is (C₁-C₆)alkyl, phenyl, or phenyl substituted with (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, halo, or nitro, and

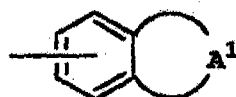
(xiv) a group of the formula -C(O)N(R¹⁰)₂ wherein each R¹⁰ substituent is independently hydrogen, (C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkoxy, phenyl, or phenyl substituted with (C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkoxy, halo, or nitro;

b) heteroaryl unsubstituted or substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of:

- (i) halo,
- (ii) (C₁-C₆)alkyl,
- (iii) (C₁-C₆)alkoxy,
- (iv) halo-(C₁-C₆)alkyl,
- 5 (v) halo-(C₁-C₆)alkoxy,
- (vi) phenyl,
- (vii) thiophenyl,
- (viii) phenyl substituted with halo, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkenyl, (C₁-C₆)alkynyl, (C₁-C₆)alkoxy, or nitro,
- 30 (ix) carbo-(C₁-C₆)alkoxy,

73

- (x) carbobenzyloxy,
 (xi) carbobenzyloxy substituted with (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆) alkoxy, halo, or nitro,
 (xii) a group of the formula -S(O)_{n'}-R⁹, as defined
 5 above,
 (xiii) a group of the formula -C(O)N(R¹⁰)₂ as defined
 above, and
 (xiv) thienyl;
 c) a group of the formula:



wherein A¹ is -OC(A²)₂-C(A²)₂-O-, -O-C(A²)₂-O-, -C(A²)₂-O-, or -C(A²)₂-C(A²)₂-C(A²)₂-C(A²)₂-, and each A²
 10 substituent is independently selected from hydrogen, (C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, and (C₄-C₁₀)cycloalkyl;

- d) a group of the formula:



wherein p is from 1 to 5; and
 R¹¹ is independently selected from the group consisting
 20 of:

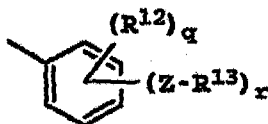
- (i) hydrogen,
 (ii) nitro,
 (iii) hydroxy,
 (iv) halo,
 (v) (C₁-C₈)alkyl,

74

- (vi) (C₁-C₈)alkoxy,
 (vii) (C₉-C₁₂)alkyl,
 (viii) (C₂-C₉)alkynyl,
 (ix) (C₉-C₁₂)alkoxy,
 5 (x) (C₁-C₃)alkoxy substituted with (C₁-C₃)alkoxy,
 hydroxy, halo(C₁-C₃)alkoxy, or (C₁-C₄)alkylthio,
 (xi) (C₂-C₅)alkenyloxy,
 (xii) (C₁-C₁₃)alkynyloxy
 (xiii) halo-(C₁-C₆)alkyl,
 10 (xiv) halo-(C₁-C₆)alkoxy,
 (xv) (C₂-C₆)alkylthio,
 (xvi) (C₂-C₁₀)alkanoyloxy,
 (xvii) carboxy-(C₂-C₄)alkenyl,
 (xviii) (C₁-C₃)alkylsulfonyloxy,
 15 (xix) carboxy-(C₁-C₃)alkyl,
 (xx) N-[di(C₁-C₃)-alkyl]amino-(C₁-C₃)alkoxy,
 (xxi) cyano-(C₁-C₆)alkoxy, and
 (xxii) diphenyl-(C₁-C₆)alkyl,

with the proviso that when R¹¹ is (C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkoxy, or halo, p must be greater or equal to 2, or when
 20 R⁷ is (C₁-C₃ alkyl)-R⁸ then R¹¹ is not hydrogen, (C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₈)alkoxy, or halo;

e) a group of the formula:



wherein q is 0 to 4;

75

R¹² is independently selected from the group consisting of:

- (i) halo,
- (ii) nitro,
- (iii) (C₁-C₆)alkyl,
- (iv) (C₁-C₆)alkoxy,
- (v) halo-(C₁-C₆)alkyl,
- (vi) halo-(C₁-C₆)alkoxy, and
- (vii) hydroxy, and
- (viii) (C₁-C₆)thioalkyl;

r is 1 to 5; provided that the sum of q and r is no greater than 5;

Z is selected from the group consisting of:

- (i) a single bond,
- (ii) divalent (C₁-C₆)alkyl unsubstituted or substituted with hydroxy, (C₁-C₆)alkyl, or (C₁-C₆)alkoxy,
- (iii) divalent (C₂-C₆)alkenyl,
- (iv) divalent (C₂-C₆)alkynyl, or
- (v) a group of the formula -(C(R¹⁴)₂)_s-R¹⁵- or -R¹⁵-(C(R¹⁴)₂)_s-, wherein s is 0-6; wherein each R¹⁴ substituent is independently selected from hydrogen, (C₁-C₆)-alkyl, or (C₄-C₁₀) cycloalkyl; and R¹⁵ is selected from -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -SO₂-O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -NH-, -N(C₁-C₆ alkyl)-, and -C(O)NH-, -NHC(O)-, N=N;

R¹³ is independently selected from the group consisting of:

- (i) (C₄-C₁₀)heterocyclyl,
- (ii) heteroaryl,
- (iii) (C₄-C₁₀)cycloalkyl unsubstituted or substituted with (C₁-C₆)alkyl, or

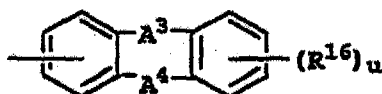
(iv) phenyl unsubstituted or substituted with 1 to 5 substituents independently selected from: halo, hydroxy, nitro, (C₁-C₁₀) alkyl, (C₁-C₁₀)alkoxy, halo-(C₁-C₃)alkoxy, halo-(C₁-C₃)alkyl, (C₁-C₃)alkoxyphenyl, phenyl, phenyl-(C₁-C₃)alkyl, (C₁-C₆)alkoxyphenyl, phenyl-(C₁-C₃)alkynyl, and (C₁-C₆)alkylphenyl;

f) (C₄-C₁₀)cycloalkyl unsubstituted or substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of:

- (i) (C₁-C₆)alkyl,
- (ii) (C₁-C₆)alkoxy,
- (iii) (C₁-C₆)alkenyl,
- (iv) (C₁-C₆)alkynyl,
- (v) (C₄-C₁₀)cycloalkyl,
- (vi) phenyl,
- (vii) phenylthio,
- (viii) phenyl substituted by nitro, halo, (C₁-C₆)alkanoyloxy, or carbocycloalkoxy, and

(ix) a group represented by the formula -Z-R¹³ wherein Z and R¹³ are as defined above; and

g) a group of the formula:



wherein

A³ and A⁴ are each independently selected from

- (i) a bond,
- (ii) -O-,
- (iii) -S(O)_t-, wherein t is 0 to 2,

77

(iv) $-C(R^{17})_2-$, wherein each R^{17} substituent is independently selected from hydrogen, (C1-C6)alkyl, hydroxy, (C1-C6)alkyl, (C1-C6)alkoxy, or both R^{17} substituents taken together are O,

5 (v) $-N(R^{18})_2-$, wherein each R^{18} substituent is independently selected from hydrogen; (C1-C6)alkyl; (C1-C6)alkenyl; (C1-C6)alkynyl; (C4-C10)cycloalkyl; phenyl; phenyl substituted by nitro, halo, (C1-C6)alkanoyloxy; or both R^{18} substituents taken together are (C4-C10)cycloalkyl;

10 R^{16} is R^{12} or R^{13} as defined above; and
u is 0-4.

15 The alkyl substituents recited herein denote substituted or unsubstituted, straight or branched chain hydrocarbons of the length specified. The term "alkenyl" refers to a substituted or unsubstituted, straight or branched alkenyl chain of the length specified. The term "alkynyl" refers to a substituted or unsubstituted, straight or branched alkynyl chain of the length specified.

20 The alkoxy substituents recited herein represent an alkyl group attached through an oxygen bridge. The term "alkenoxy" represents a alkenyl chain of the specified length attached to an oxygen atom.

25 The term "multicyclic aryl" means a stable, saturated or unsaturated, substituted or unsubstituted, 9 to 10 membered organic fused bicyclic ring; a stable, saturated or unsaturated, substituted or unsubstituted 12 to 14 membered organic fused tricyclic ring; or a stable, saturated or unsaturated, substituted or unsubstituted 14 to 16 membered organic fused tetracyclic ring. The bicyclic ring may have 0 to 4 substituents, the tricyclic ring may have 0 to 6 substituents, and the tetracyclic ring may have 0 to 8

30

substituents. Typical multi-cyclic aryls include fluorenyl, naphthyl, anthranyl, phenanthranyl, biphenylene and pyrenyl.

The term "heteroaryl" represents a stable, saturated or unsaturated, substituted or unsubstituted, 4 to 7 membered organic monocyclic ring having a hetero atom selected from S, O, and N; a stable, saturated or unsaturated, substituted or unsubstituted, 9 to 10 membered organic fused bicyclic ring having 1 to 2 hetero atoms selected from S, O, and N; or a stable, saturated or unsaturated, substituted or unsubstituted, 12 to 14 membered organic fused tricyclic ring having a hetero atom selected from S, O, and N. The nitrogen and sulfur atoms of these rings are optionally oxidized, and the nitrogen hetero atoms are optionally quaternized. The monocyclic ring may have 0 to 5 substituents. The bicyclic ring may have 0 to 7 substituents, and the tricyclic ring may have 0 to 9 substituents. Typical heteroaryls include quinolyl, piperidyl, thienyl, piperonyl, oxafuorenyl, pyridyl and benzothienyl and the like.

The term "(C₄-C₁₀)cycloalkyl" embraces substituents having from four to ten carbon atoms, such as cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, and cycloheptyl which may be unsubstituted or substituted with substituents such as alkyl and phenyl. This term also embraces C₅ to C₁₀ cycloalkenyl groups such as cyclopentenyl and cyclohexenyl. The term "(C₄-C₁₀)cycloalkyl" also embraces bicyclic and tricyclic cycloalkyls such as bicyclopentyl, bicyclohexyl, bicycloheptyl, and adamantyl.

The term "alkanoyloxy" represents an alkanoyl group attached through an oxygen bridge. These substituents may be substituted or unsubstituted, straight, or branched chains of the specified length.

79

The term "cyano-(C₁-C₆)alkoxy" represents a substituted or unsubstituted, straight or branched alkoxy chain having from one to six carbon atoms with a cyano moiety attached to it.

5 The term "divalent (C₁-C₆)alkyl" represents an unsubstituted or substituted, straight or branched divalent alkyl chain having from one to six carbon atoms. Typical divalent (C₁-C₆)alkyl groups include methylene, ethylene, propylene, isopropylene, butylene, isobutylene, sec-
10 butylene, t-butylene, pentylene, neo-pentylene, and hexylene. Such divalent (C₁-C₆)alkyl groups may be substituted with substituents such as alkyl, alkoxy, and hydroxy.

The term "divalent (C₂-C₆)alkenyl" represents a
15 straight or branched divalent alkenyl chain having from two to six carbon atoms. Typical divalent (C₂-C₆)alkenyl include ethenyl, 1-propenyl, 2-propenyl, 1-butenyl, 2-butenyl and the like.

The term "divalent (C₂-C₆)alkynyl" represents a
20 straight or branched divalent alkynyl chain having from two to six carbon atoms. Typical divalent (C₂-C₆)alkynyl include ethynylene, 1-propynylene, 2-propynylene, 1-butynylene, 2-butynylene and the like.

The term "halo" represents chloro, fluoro, bromo or
25 iodo.

The term "halo-(C₁-C₆)alkyl" represents a straight or
branched alkyl chain having from one to six carbon atoms
with from 0 to 3 halogen atoms attached to each carbon.
Typical halo-(C₁-C₆)alkyl groups include chloromethyl, 2-
30 bromoethyl, 1-chloroisopropyl, 3-fluoropropyl, 2,3-dibromobutyl, 3-chloroisobutyl, iodo-t-butyl, trifluoromethyl, and the like.

80

The term "halo-(C₁-C₆)alkoxy" represents a straight or branched alkoxy chain having from one to six carbon atoms with from 0 to 3 halogen atoms attached to each carbon. Typical halo-(C₁-C₆)alkoxy groups include chloromethoxy, 2-bromoethoxy, 1-chloroisopropoxy, 3-fluoropropoxy, 2,3-dibromobutoxy, 3-chloroisobutoxy, iodo-t-butoxy, trifluoromethoxy, and the like.

The term "heterocyclyl" embraces saturated groups having three to ten ring members and which heterocyclic ring contains a hetero atom selected from oxygen, sulfur and nitrogen, examples of which are piperazinyl, morpholine, piperdyl, methylpiperdyl, azetidiny, and aziridinyl.

Preparation of N^{DISACC}-(4-(4-chlorophenyl)benzyl)A82846B and the other analogs described above may be found in U.S. Patent No. 5,840,684, incorporated herein by reference. In addition to the compounds described above, in vitro studies of *Streptococcus pneumoniae* described above suggest that Teicoplanin and alkylated derivatives thereof which are described in Cooper, et al., U.S. Patent Application No. 09/053848 entitled "Teicoplanin Derivatives" filed April 1, 1998, incorporated herein by reference, may also be effective in a monthly dose regime.

A typical solution formulation is prepared by mixing N^{DISACC}-(4-(4-chlorophenyl)benzyl)A82846B and a surfactant in a solvent. The formulation may optionally include one or more of a buffer, a stabilizing agent, and/or a tonicity agent. Solvents are generally selected based on solvents recognized by persons in the art as safe (GRAS) to be administered parenterally to a mammal. In general, safe solvents are non-toxic aqueous solvents such as, water and other non-toxic solvents that are soluble or miscible in water. Suitable aqueous solvents include water, ethanol, propylene glycol, polyethylene glycols (e.g., PEG400,

81 93

PEG300), etc. and mixtures thereof. A preferred solvent is water.

The term "tonicity agent" refers to a pharmaceutically acceptable excipient that makes the solution compatible with blood. Tonicity agents are particularly desirable in injectable formulations.

The active ingredient is typically formulated into pharmaceutical dosage forms to provide an easily controllable dosage of the drug and to give the patient an elegant and ease to handle product. When a unit dose is administered orally or parenterally, it is typically provided in the form of a tablet, capsule, pill, powder packet, topical composition, suppository, wafer, measured units in ampoules or in multidose containers, etc.

The dosage to be administered may vary depending upon the physical characteristics of the patient, the severity of the patient's symptoms, and the means used to administer the drug. The specific dose for a given patient is usually set by the judgment of the attending physician.

Suitable carriers, diluents and excipients are well known to those skilled in the art and include materials such as carbohydrates, waxes, water soluble and/or swellable polymers, hydrophilic or hydrophobic materials, gelatin, oils, solvents, water, and the like. The particular carrier, diluent or excipient used will depend upon the means and purpose for which the active ingredient is being applied. The formulations may also include wetting agents, lubricating agents, emulsifiers, suspending agents, preservatives, sweeteners, perfuming agents, flavoring agents and combinations thereof.

A pharmaceutical composition may be administered using a variety of methods. Suitable methods include topical (e.g., ointments or sprays), oral, injection (e.g.,

82

intramuscular, intravenous, and intrathecal routes) and inhalation.

Formulations containing the glycopeptide compounds described herein are useful for long-term prevention of *S. pneumoniae* in susceptible individuals. Accordingly, the glycopeptide compounds such as N^{DISACC}-(4-(4-chlorophenyl)benzyl) A82846B, Teicoplanin and mixtures thereof (including the formulations and processes used therein) may be used in the manufacture of a medicament for the therapeutic applications described herein.

660050-850309

83

We Claim:

1. A method of treatment for long-term prevention of
S. pneumoniae in susceptible individuals comprising
administering to a susceptible individual a monthly
5 effective dose of N^{DISACC}-(4-(4-chlorophenyl)benzyl)A82846B or
a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate or
mixtures thereof.

10 2. The method of Claim 1 wherein said monthly dose
≥ 0.5 mg/kg.

3. The method of Claim 1 wherein said monthly dose is
administered orally.

15 4. The method of Claim 1 wherein said monthly dose is
administered parenterally.

5.711
FABRICACION OFICIAL
Luis Enrique de Rueda
Rosa
No. 0792 del Min. de Sanidad

662050-8921109

REQUISITOS MINIMOS PARA AD

Radicacion : 00030768 00000000
Fecha (AMD): 2000-04-28 16:33:55
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Folios: 87

PATENTE DE INVENCION []

- Nombre e identificación del Solicitante
- Nombre e identificación del Inventor
- Título o nombre de la Invención
- Descripción
- Reivindicaciones
- Resumen
- Comprobante de Pago

MODELO DE UTILIDAD []

[]
[]
[]
[]
[]
[]
[]

COMPLETA []

INCOMPLETA []

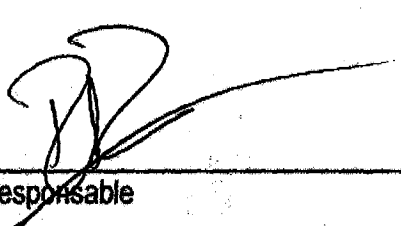
DISEÑO INDUSTRIAL []

- Nombre e identificación del peticionario
- Nombre e identificación del inventor o diseñador
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse
- Representación gráfica
- Comprobante de pago

[]
[]
[]
[]
[]

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha: _____

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 00-030768

Fecha: 2 de mayo del 2000.

Se certifica que:

Desde fecha 2 de diciembre de 1986,
del folio 51.851 al folio 51.857 del
libro de Protocolo N° 174, obra el poder
N° 11.271 conferido por ELI LILLY AND
COMPANY

domiciliado(a) en Indianapolis - Indiana.
E.U.A.

al doctor JOSE LLOREDA CAMACHO, ALFONSO
LLOREDA CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLOREDA

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los
mismos

Facultad para desistir SI

Revisado KEA

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

430
2000-05-02

EXPEDIENTE 00-030768

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

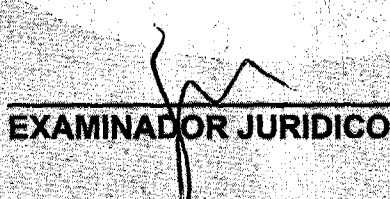
- SI [x]** **NO []** **NO APLICABLE []** Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).
- SI [x]** **NO []** **NO APLICABLE []** Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).
- SI [x]** **NO []** **NO APLICABLE []** Presentó, en forma correcta el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de enero del 2000).
- SI [x]** **NO []** **EXTEMPORANEAMENTE []** Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de París.
- SI [x]** **NO []** **NO APLICABLE []** Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.
- SI [x]** **NO []** **NO APLICABLE []** Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).
- SI [x]** **NO []** **CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS**

OBSERVACIONES JURIDICAS CONVENIO DE PARIS: ninguna

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

- SI [x]** **NO []** Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,
- SI [x]** **NO []** Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C., 2 de mayo del 2000.


EXAMINADOR JURIDICO

1º EXAMEN DE FORMA

Radicación nº 00-30768

430
2000-05-29

CONCEPTO TÉCNICO Nº 797

IPC: A61K 37/02

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- | | |
|--|--|
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene el resumen con el objeto y finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e). |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c). |
| SI ☐ NO ☐ | Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 del 94). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980). |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d). |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene el extracto de acuerdo con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94. |
| SI ☐ NO ☐ | Contiene el arte final del dibujo característico de acuerdo con el literal c) del artículo 4 y el artículo 27 del Dto. 117 /94. |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94). |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94). |
| SI ☐ NO ☒ | CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS |

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☒ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C., 29 de mayo de 2000

202012

90

372
2000-05-29

1º EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TÉCNICO N° 71

EXPEDIENTE N° 00-30768

IPC: A61K 31/02

- El título no está acorde con el objeto real de la invención o sea acorde con el capítulo reivindicatorio y descriptivo, siendo es una composición precursora para preparar un diafítico.
- La reivindicación ~~2~~ no define ninguna composición farmacéutica como tal, no contiene las características técnicas de composición que la definan y delimiten como tal. Tampoco es admisible definir el principio activo en términos de código como "A82846B", porque no definen inequívocamente una sustancia química.
- Debe adjuntar las tarjetas de los archivos temático y propietarios, como también el extracto para publicación debidamente diligenciados, con el nuevo título.

202012

Santa Fe de Bogotá D.C., 29 de mayo de 2000.

EXPEDIENTE 00-030768

AUTO 1281

91
430
2000-06-95

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería al doctor JOSE ANTONIO LLOREDA, como apoderado del solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido

ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complementen los antecedentes señalados en el examen de forma.

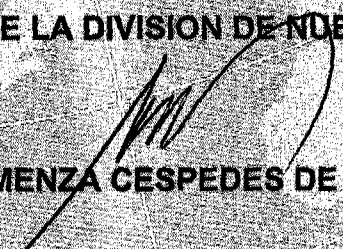
ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirtiéndole que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

13 JUN 2000

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los _____

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C. **15 JUN 2000** notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI _____ NO _____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA