



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

04-84170

EXPEDIENTE Nº

TÍTULO

TRATAMIENTO PROFILACTICO Y TERAPEUTICO DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y
OTRAS ENFERMEDADES CON COMPUESTOS INMUNODEFECTORES

CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K31/70

SOLICITANTE

CORIXA CORPORATION

DOMICILIO

SEATTLE, ESTADO DE WASHINGTON, E.U.A.

APODERADO

LUIS FELIPE CASTILLO GIBSON

BOGOTÁ, D. C.

27 AGO 2004

SS



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 84884178 00000000

Folios: 47

Fecha (AMD): 2004-08-27 16:23:32

Tramite : 611 PCT-FATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2028 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I

☒ Capítulo II

2

SOLICITANTE (71)

Nombre: CORIXA CORPORATION

Dirección: 1124 Columbia Street

Nacionalidad o domicilio: Seattle, Estado de Washington, E.U.A.

Lugar de Constitución:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONE

Dirección: Carrera 13 No. 37-43 Piso 12

Teléfono: 285 7460 Fax: 28 9267

E-mail info@castillograu.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ OTRO ☐

Cual

Número 79.397.879 TP 68.995 del de Bogotá C.S.J.

4

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: Jory R. BALDRIDGE - David A. JOHNSON - Christopher W. CLUFF

Dirección 1862 Mountain Meadow Lane - 121 Woodland Way - 516 South 6th Street

Nacionalidad o Domicilio: Victor, MT. -Hamilton, MT. - Hamilton, MT. (E.U.A.)

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US02/03581

Fecha : 04/02/02

Publicación Internacional No. WO 03/066065 A1

Fecha: 14/08/03

6

Título (54) TRATAMIENTO PROFILACTICO Y TERAPEUTICO DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y OTRAS ENFERMEDADES CON COMPUESTOS INMUNOEFFECTORES

7

Clasificación Internacional (51) A61K 31/70

8

Prioridad

Si ☐ No ☒

(33) País de origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

9

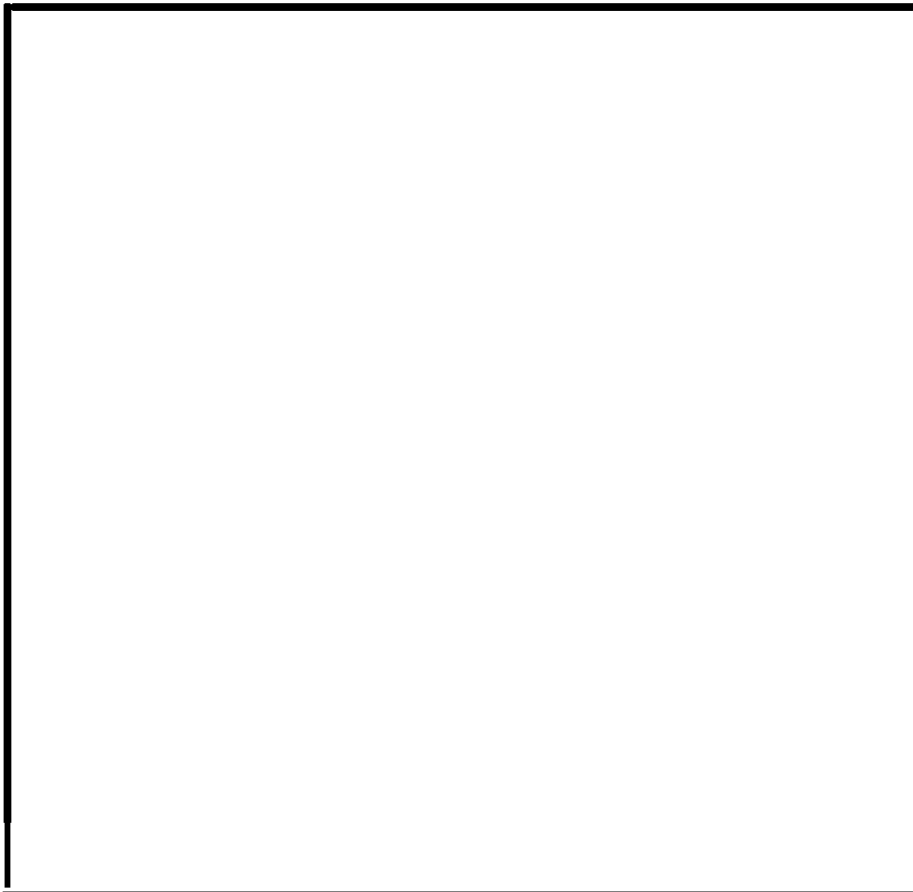
Comprobante de pago N° 68090

Fecha:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso No. 19.663
- ☒ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Documento de Cesión del inventor al solicitante o a su acusante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito de material biológico.
- ☒ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ Otros

11

FIGURA CARACTERISTICA



12

Solicito la concesión de patente,

NOMBRE: LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONEFIRMA: C.E. 79.997.879
de BogotáI.P. No. 68.995
del C.S.J.

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página

3

NIT : 900174089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 04084170 00000000

Folios: 47

Fecha (AMD): 2004-08-27 16:23:32

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2820 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 68,090
FECHA : AGOSTO 27 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CASTILLO GRAU Y ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	29074475	27/08/2004	422,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	422,000.00

SOM: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El sistema inmune innato coordina la respuesta inflamatoria a patógenos mediante un sistema que discrimina entre auto y no auto vía receptores que identifican clases de moléculas sintetizadas exclusivamente por microbios. En ocasiones, estas clases se denominan patrones moleculares asociados con patógenos (*pathogen associated molecular patterns*) (PAMP) e incluyen por ejemplo, lipopolisacáridos (LPS), peptidoglicanos, ácidos lipotecóicos y lipoproteínas bacterianas (BLP).

El sistema inmune innato reconoce al LPS, un constituyente abundante de pared celular exterior. Aunque por algún tiempo se ha conocido la estructura química de LPS, la base molecular de reconocimiento de LPS por parte de las seroproteínas y/o células hasta ahora está siendo aclarado. En una serie de informes recientes, una familia de receptores, referida como receptores en forma de Toll (TLR) ha estado ligada con la potente respuesta inmune innata a LPS y otros componentes microbianos. Los TLR son proteínas de membrana que tienen un solo dominio de transmembrana. Los dominios citoplásmicos son aproximadamente 200 amino ácidos y comparten similitud con el dominio citoplásmico del receptor IL-1. Los dominios extracelulares son relativamente grandes (aproximadamente entre 550 y 980 amino ácidos) y pueden contener múltiples sitios de enlace.

La importancia de los TLR en la repuesta inmune a LPS a sido demostrada específicamente al menos para dos receptores TLR: Tlr2 y Tlr4. Por ejemplo, los estudios de transfección con células renales embrionicas revelaron que el Tlr2 humano era suficiente para dar respuesta a LPS (Yang y colaboradores, *Nature* 395:284-288 (1988); Kirschning y colaboradores *J. Exp. Med.* 11:2091-97 (1998)). Una fuerte respuesta de LPS pareció requerir tanto la proteína de enlace LPS (LBP) como la CD14, la cual enlaza LPS con alta afinidad. El enlace directo de LPS con Tlr2 se observó a una afinidad relativamente baja, lo cual sugiere que las proteínas accesorias pueden facilitar el enlace y/o la activación de Tlr2 por LP *in vivo*.

La importancia de Tlr4 en la respuesta inmune a LPS se demostró junto con la clonación posicional en cepas *lps* mutantes de ratones. Se han identificado dos alelos mutantes del gen *lps* de ratón: un alelo semidominante que surgió en la cepa C3H/HeJ y un segundo alelo recesivo que está presente en las cepas C57BL/10ScN y C57BL/10ScCr. Los ratones que son homócigos para alelos mutantes de *lps* son sensibles a infección de bacterias Gram-negativas y resistentes al choque séptico inducido por LPS. El sitio *lps* de estas cepas se clonó y se demostró que las mutaciones alteraban el gen Tlr4 de ratón en ambos casos (Portorak y colaboradores, *Science* 282_2085-2088 (1998); Qureshi y

colaboradores, *J. Exp Med* 4:615-625 (1999)). De estos informes se concluyó que se requería Tlr4 para una respuesta a LPS.

El medio endotóxico subestructural biológicamente activo de LPS es un lípido A, un disacárido fosforilado de glucosamina acilada de múltiples ácidos grasos que sirve para anclar la estructura total en la membrana exterior de las bacterias Gram-negativas. Anteriormente informamos que los efectos tóxicos del lípido A podrían aliviarse mediante una modificación química selectiva del lípido A para producir compuestos de lípido A de monofosforilos (inmunoestimulante MPL®; de Corixa Corporation, Seattle, WA). Se han descrito métodos para hacer y usar el inmunoestimulante MPL® y compuestos de estructura similar para adyuvante de vacunas y otras aplicaciones (ver por ejemplo, Patente U.S. Nos. 4,436,727; 4,877,611; 4,866,034 y 4,912,094; 4,987,237 de Jhonson y colaboradores, *J Med Chem* 42:4640-4649 (1999); Ulrico y Myers, en *Vaccine Design: The Subunit and Adjuvant Approach*: Powell and Newman, Eds.; Plenum: New York, 495-524, 1995). En particular, estas y otras referencias demostraron que el inmunoestimulante MPL® y otros compuestos conexos tuvieron considerables actividades adyuvantes para mejorar la inmunidad humoral y/o mediada por células a los antígenos, cuando se usan en formulaciones de vacuna con proteína y antígenos de carbohidrato.

Se han descrito moléculas sintéticas mono y disacáridas que comparten similitudes estructurales con el inmunoestimulante MPL®, referidos como fosfatos de aminoalquil glucosaminida (AGP), ver por ejemplo, las Patente U.S. Nos. 6,113,918, 6,303,347 y WO 98/50399, publicadas el 12 de octubre de 1998. Estos compuestos retienen considerables características adyuvantes cuando son formulados con antígenos en composiciones de vacuna y tienen perfiles de toxicidad similares o mejorados si se comparan con el lípido A de monofosforilo. Estos compuestos han sido descrito para ser usados en combinación con antígenos en formulaciones de vacuna (Patente U.S. No. 6,113,918) y en ausencia del antígeno, como monoterapias, WO/ 0190129, publicada el 29 de noviembre de 2001.

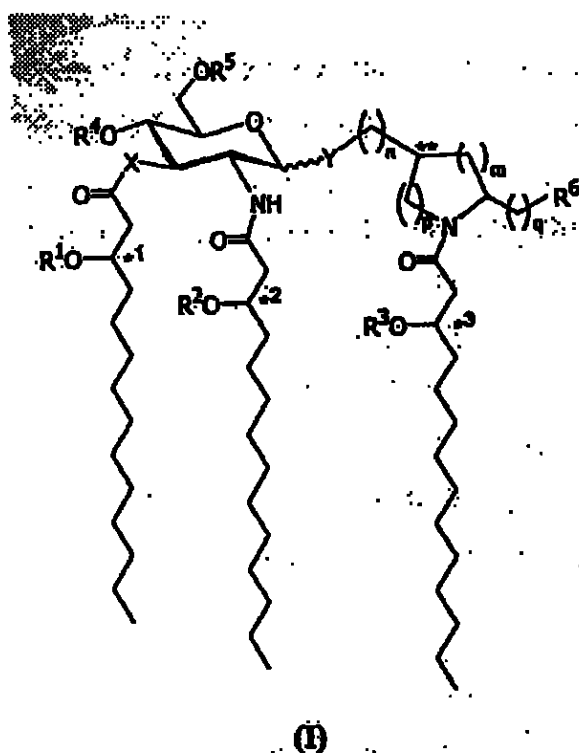
Fosfatos cíclicos de glucosaminida de aminoalquilo o "AGP cíclicos" se describen en la solicitud de Patente PCT No. PCT/US01/24284. Estos AGP cíclicos son moléculas inmunoefectoras efectivas que mejoran las respuestas inmunes humorales y mediadas por células a antígenos de vacuna. Tal como se utiliza en este contexto, la expresión "AGP cíclico" significa un azacicloalquilo o (azacicloalquilo)fosfato de alquil glucosaminida, en donde un 2-deoxi-2-amino-β-D-glucopiranos (glucosamina) se enlaza glicosídicamente a un grupo azacicloalquilo o (azacicloalquil)alquil(aglicon).

La presente invención provee monoterapias formuladas y administradas en ausencia de antígenos exógenos para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de enfermedades y condiciones en plantas y animales, tales como enfermedades infecciosas, autoinmunidad y alergias. Las monoterapias de la presente invención comprenden uno o más AGP cíclicos.

Estos y otros aspectos de la invención serán evidentes al hacer referencia a la siguiente descripción detallada y a los dibujos adjuntos.

RESUMEN DE LA INVENCION

En un aspecto, la presente invención provee métodos para el tratamiento, alivio o prevención sustancial de una enfermedad o condición en un animal, mediante la administración de una cantidad efectiva de un compuesto que tenga la fórmula (A)



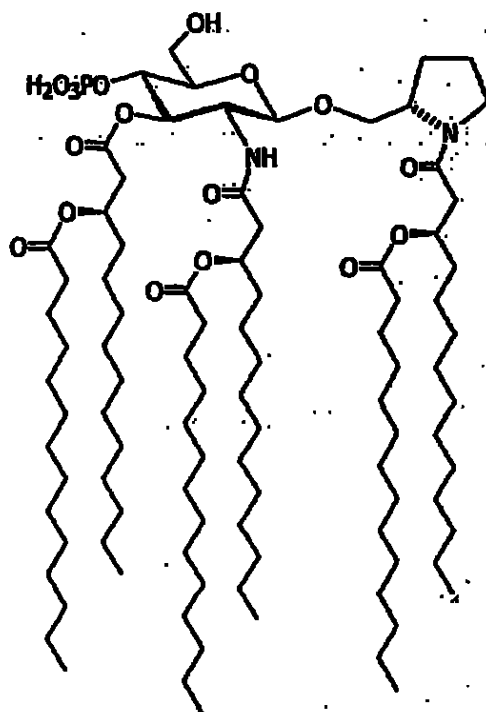
(I)

y sales farmacéuticamente aceptables de lo mismo, en donde X es $-O-$ o $-NH-$ y Y es $-O-$ o $-S-$; cada uno de R^1 , R^2 y R^3 son independientemente un grupo acilo (C_2-C_{20}), incluidos grupos de acilo, saturados, no saturados y ramificados; R^4 es $-H$ o $-PO_3R^7R^8$, en donde cada uno de R^7 y R^8 son independientemente H o grupos alifáticos (C_1-C_4); R^5 es $-H$, $-CH_3$ o $-PO_3R^9R^{10}$, en donde cada uno de R^9 y R^{10} son seleccionados independientemente de $-H$ y grupos alifáticos (C_1-C_4); R^6 es seleccionado independientemente de H, OH, grupos oxialifáticos (C_1-C_4), $-PO_3R^{11}R^{12}$, $-OPO_3R^{11}R^{12}$, $-SO_3R^{11}$, $-OSO_3R^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-SR^{11}$, $-CN$, $-NO_2$, $-CHO_2$, $-CO_2R^{11}$ y $CONR^{11}R^{12}$, en donde cada uno de R^{11} y R^{12} son seleccionados independientemente de H y grupos alifáticos (C_1-C_4); siempre y cuando que R^4 y R^5 sea un grupo que contenga fósforo y que cuando R^4 es $-PO_3R^7R^8$, R^5 sea diferente de $-PO_3R^9R^{10}$, en donde "1-3" y "*" representan centros quirales; en donde los superíndices n, m, p y q, son cada uno independientemente un entero de 0 a 6.

En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención contienen un $-O-$ en X y Y, R^4 es $PO_3R^7R^8$, R^5 y R^6 son H, y los subíndices n, m, p y q son enteros de 0 a 3. En una realización más preferida, R^7 y R^8 son $-H$. En una realización, el subíndice n es 1, el subíndice m es 2 y los subíndices p y q son 0. En otras realizaciones, R_1 , R_2 y R_3 son

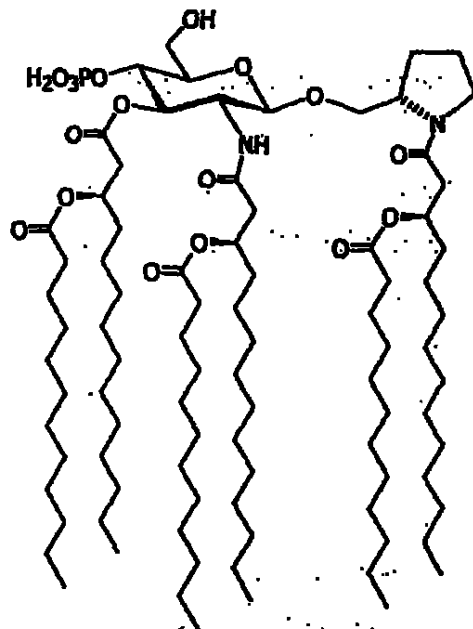
acilo(C₆-C₁₄), grupos acilo (C₆-C₁₂) o (C₆-C₉), en una realización en particular son grupos acilo(C₆-C₁₂) provistos. Otra realización provee que *¹⁻³ están en la configuración *R*, Y esta en posición ecuatorial y ** está en la configuración *S*.

Ejemplos ilustrativos incluyen *N*-[(*R*)-3-tetradecanoiloxitetradecanoil]- (*S*)-2-pirrolidinilmetil 2 deoxi-4-O-fosfono-2-[(*R*)-3-tetradecanoiloxitetradecanoilamino]-3-O-[(*R*)-3-tetradecanoiloxitetradecanoil]- β-D-glucopiranosida y sales farmacéuticamente aceptables de lo mismo; Fórmula II,



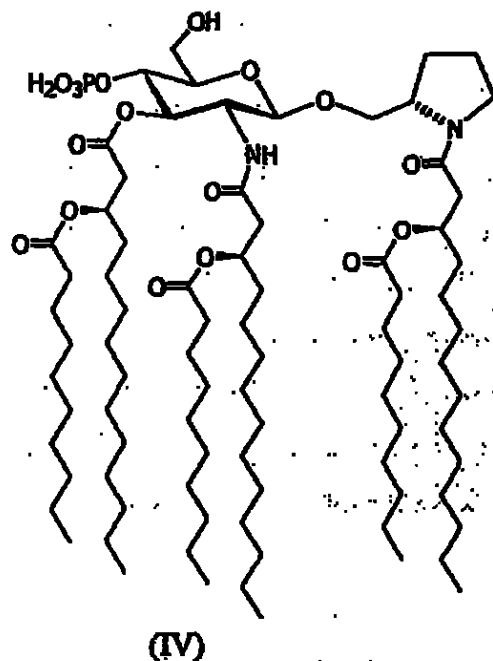
(II)

N-[(*R*)-3-dodecanoiloxitetradecanoil]-(*S*)-2-pirrolidinimetil 2-deoxi-4-*O*-fosfono-2- [(*R*)-3-dodecanoiloxitetradecanoilamino]-3-*O*-[(*R*)-3-dodecanoiloxitetradecanoil] β-D-glucopirasonida y sales farmacéuticamente aceptables de lo mismo; Fórmula III,



(III)

y *N*-[(*R*)-3-decanoiloxitetradecanoil]-(*S*)-2-pirrolidinilmetil 2 deoxi-4-*O*- fosfono-2- [(*R*)-3-decanoiloxitetradecanoilamino]-3-*O*-[(*R*)-3-decanoiloxitetradecanoil]-β-D-glucopiranosida y sales farmacéuticamente aceptables de lo mismo; Fórmula IV.



En ciertos aspectos ilustrativos de la invención, los anteriores métodos se emplean para el tratamiento, alivio o prevención sustancial de enfermedades infecciosas, enfermedades autoinmunes y alergias.

En otros aspectos, la presente invención provee composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de los compuestos arriba descritos en un excipiente adecuado, formulados y/o administrados en ausencia de antígenos exógenos.

DESCRIPCIÓN DE REALIZACIONES ILUSTRATIVAS DE LA INVENCION.

APLICACIONES ILUSTRATIVAS PROFILÁCTICAS Y TERAPÉUTICAS

La presente invención se refiere en general, a métodos profilácticos y terapéuticos para el tratamiento de ciertas enfermedades y otras condiciones médicas mediante la administración de una cantidad efectiva de uno o más de los compuestos que se describen en este contexto, o a una composición farmacéutica que comprende uno o más de dichos compuestos. Si bien algunos de los compuestos AGP cíclicos han sido descritos para uso como adyuvantes en combinación con antígenos administrados exógenamente en formulaciones de vacuna, y para uso en ciertas otras aplicaciones, la presente invención provee métodos terapéuticos novedosos que emplean los compuestos, preferiblemente en

10

aplicaciones monoterapéuticas, es decir, en ausencia del antígeno administrado exógenamente.

En un aspecto, la presente invención provee métodos para el tratamiento, alivio y/o prevención sustancial de enfermedades infecciosas en sujetos eucarióticos, particularmente en animales, preferiblemente en seres humanos. Dada la importancia de señales mediadas por TLR en la respuesta inmune innata al reto microbiano, la capacidad de estimular selectivamente dichas vías y con una toxicidad mínima, constituye un enfoque poderoso para modalidades de tratamiento profiláctico y/o terapéutico contra una amplia gama de agentes infecciosos.

Los métodos que se describen en este contexto son aplicables esencialmente contra cualquier tipo de agente infeccioso, incluidos bacterias, virus, parásitos y hongos. De manera ilustrativa, la invención es útil para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de infecciones bacterianas por especies de *Pseudomonas*, *Eschericia*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Serratia*, *Candida*, *Staphylococci*, *Streptococci*, *Chlamydia*, *Micoplasma*, *Bacillus* *Pseudomonas*, *Eschericia*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Serratia*, *Candida*, *Staphylococci*, *Streptococci*, *Chlamydia*, *Micoplasma*, *Bacillus* y varios otros. Condiciones virales ilustrativas que se pueden tratar de acuerdo con la invención incluyen las causadas por ejemplo, por virus de Influenza, Adenovirus, virus de parainfluenza, Rinovirus, virus sincitiales respiratorios (RSV) virus de Herpes, Citomegalovirus, virus de Hepatitis, por ej: virus de Hepatitis B y C y otros. Hongos ilustrativos incluyen, por ejemplo, *Aspergillis*, *Candida albicans*, *Criptococcus neoformans*, *Coccidiodes immitis*, y otros.

En una realización ilustrativa, la invención provee métodos para el tratamiento de sujetos, en particular, sujetos inmuno-comprometidos, que hayan desarrollado o que estén en riesgo de desarrollar infecciones, tales como infecciones bacterianas o virales nosocómicas. Alrededor de 2 millones de los 40 millones de individuos hospitalizados cada año desarrollan infección nosocómica durante su estadía y aproximadamente 1% de éstos, es decir, 400,000 pacientes desarrollan neumonía nosocómica, y más de 7000 de ellos mueren. Esto hace que la neumonía nosocómica sea la principal causa de muertes por infecciones adquiridas en hospitales. Por ello, esta realización llena una gran necesidad para los enfoques profilácticos efectivos en el tratamiento de infecciones nosocómicas.

En una realización relacionada, la presente invención provee tratamientos profilácticos para pacientes inmuno comprometidos, tales como pacientes VIH positivos, que hayan desarrollado o estén en riesgo de desarrollar neumonía de una infección oportunista o por la reactivación de una infección suprimida o latente. En 1992, solo en los Estados Unidos se reportaron aproximadamente 20,000 casos de infecciones *Pneumocystitis carinii* en pacientes con SIDA. Además, entre el 60 el 70% de todos los

pacientes con SIDA adquieren *P. carinii* en algún momento durante su enfermedad. Por ello, la presente invención en esta realización ofrece métodos profilácticos efectivos para esta población en riesgo.

En otra realización relacionada, los métodos de la presente invención se utilizan para tratar a otras poblaciones de pacientes que pueden estar inmuno comprometidas y/o en riesgo de desarrollar enfermedades infecciosas, incluidos por ejemplo, pacientes con fibrosis quística, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y otros pacientes inmuno comprometidos y/o institucionalizados.

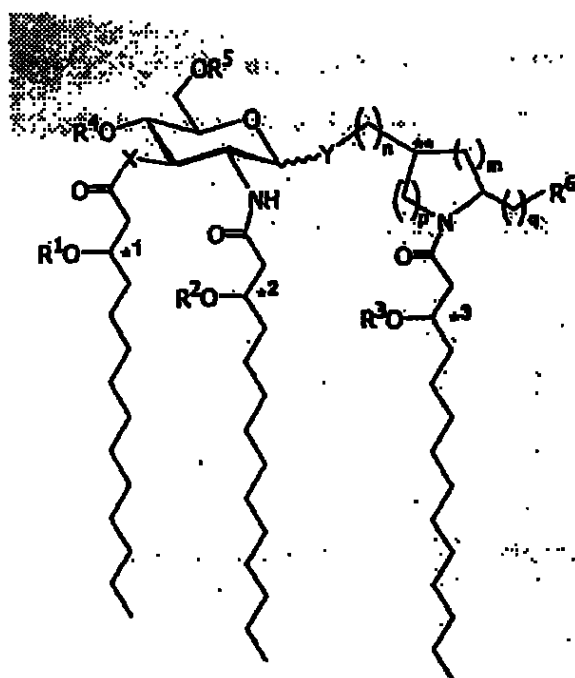
En otro aspecto de la invención, los compuestos que se describen en este contexto se emplean en métodos para el tratamiento, alivio o prevención sustancial de trastornos y estados alérgicos tales como sinusitis, rinosinusitis crónica, asma, dermatitis atópica y soriasis. Este enfoque se basa al menos en parte en la capacidad de los compuestos para activar la producción de citoquinas de células objetivo que pueden competir con respuestas estereotípicas de citoquina del tipo alérgico, caracterizadas por la producción de IL-4 o hiperrespuesta a actividad IL-4. La administración de algunos de los compuestos que se divulgan en este contexto resulta en la expresión IFN-gamma e IL-12 de procesamiento de células que procesan y presentan antígenos, así como otras células, lo cual resulta en una regulación descendente de citoquinas asociada con respuestas alérgicas tales como IL-4, 5, 6 10 y 13.

En otro aspecto de la invención, los compuestos se emplean en método para el tratamiento de enfermedades y condiciones autoinmunes. Los compuestos para uso en esta realización se seleccionarán, típicamente, de los que puedan antagonizar, inhibir o de otra forma modular negativamente uno o más receptores tipo Toll, en particular Tlr2 y/o Tlr4, de tal modo que una respuesta autoinmune asociada con una condición dada, se alivie o se prevenga sustancialmente. De manera ilustrativa, los métodos que provee esta realización pueden utilizarse en el tratamiento de condiciones tales como enfermedad de intestino inflamado, artritis reumatoide, artritis crónica, esclerosis múltiple y soriasis.

Sin querer sujetarnos a la teoría, se cree que la eficacia de las aplicaciones profilácticas y terapéuticas arriba descritas se basan al menos en parte en la participación de los compuestos en la modulación de la actividad del receptor Toll. En particular, los receptores Toll Tlr2, Tlr4 y otros, se cree que son activados específicamente, inhibidos competitivamente o de otra forma afectados por los derivados no tóxicos LPS y la mimética que se describe en este contexto. Por lo tanto, los métodos de la invención ofrecen un poderoso y selectivo enfoque para modular las vías de la respuesta inmune innata en animales sin dar lugar a las toxicidades frecuentemente ahocicadas con los componentes bacteriales nativos que normalmente estimulan esas vías.

COMPUESTOS AGP CÍCLICOS ILUSTRATIVOS

Los compuestos ilustrativos empleados en las aplicaciones profilácticas y terapéuticas arriba mencionadas comprenden los compuestos de la Fórmula I:



(I)

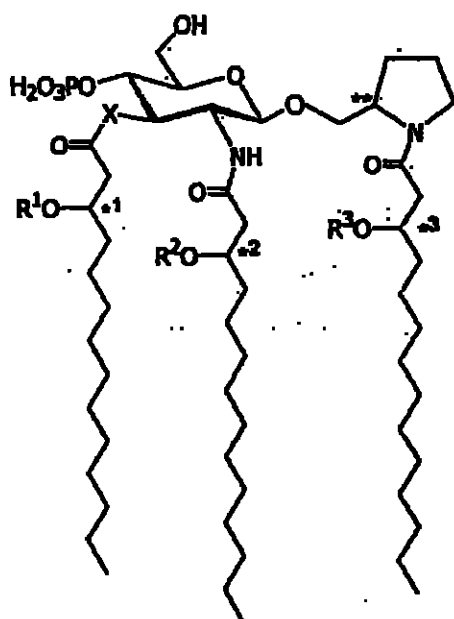
y sales farmacéuticamente aceptables de lo mismo, en donde X es -O o -NH- y Y es -O- o -S-; cada uno de R^1 , R^2 y R^3 son independientemente un grupo acilo (C_2 - C_{20}), incluidos grupos de acilo, saturados, no saturados y ramificados; R^4 es -H- o $-PO_3R^7R^8$, en donde cada uno de R^7 y R^8 son independientemente H o grupos alifáticos (C_1 - C_4); R^5 es -H-, $-CH_3$ o $-PO_3R^9R^{10}$, en donde cada uno de R^9 y R^{10} son seleccionados independientemente de -H y grupos alifáticos (C_1 - C_4); R^6 es seleccionado independientemente de H, OH, grupos oxialifáticos (C_1 - C_4), $-PO_3R^{11}R^{12}$, $-OPO_3R^{11}R^{12}$, $-SO_3R^{11}$, $-OSO_3R^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-SR^{11}$, $-CN$, $-NO_2$, $-CHO_2$, $-CO_2R^{11}$ y $CONR^{11}R^{12}$, en donde cada uno de R^{11} y R^{12} son seleccionados independientemente de H y grupos alifáticos (C_1 - C_4); siempre y cuando que R^4 y R^5 sea un grupo que contenga fósforo y que cuando R^4 es $-PO_3R^7R^8$, R^5 sea diferente de $-PO_3R^9R^{10}$, en donde "1-3" y "4" representan centros quirales; en donde los superíndices n, m, p y q, son cada uno independientemente un entero de 0 a 6.

Aunque el hexopiranosido en la Fórmula I se muestra en la configuración gluco, otros glicósidos se encuentran dentro del alcance de la invención. Por ejemplo, glicopiranosidos, incluidos otros hexopiranosidos (por ej: alo, altro mano, gulo, ido, galacto, talo), se encuentran dentro del alcance de la invención.

En la fórmula general anterior, la configuración de los centros 3'-estereogénicos a los que se fijan los residuos normales de acilo graso, identificados como "1", "2" y "3", es

R o *S*, pero preferiblemente *R*. La estereoquímica absoluta de los átomos de carbono de la unidad de aglicón cíclico a la que se enlazan R⁶ y la unidad de glucosalina, directa o indirectamente (denotados como "***") puede ser *R* o *S*. En la fórmula general anterior, Y puede estar en la posición ecuatorial o axial, pero preferiblemente ecuatorial. Todos los estereoisómeros, enantiómeros, diastereómeros y mezclas de lo mismo, se consideran dentro del alcance de la presente invención.

En las realizaciones ilustrativas de la presente invención, X y Y son -O-, R⁴ es fosfono, R⁵ y R⁶ son H, y los subíndices n, m, p, y q son enteros de 0 a 3, y más preferiblemente, de 0 a 2. En una realización de ejemplo, el entero n es 1, el entero m es 2, y los enteros p y q son 0. En esta realización, los compuestos de esta invención son 2-pirrolidinilmetil β-D-glucosaminida 4-fosfatos, que tienen la fórmula general (V):

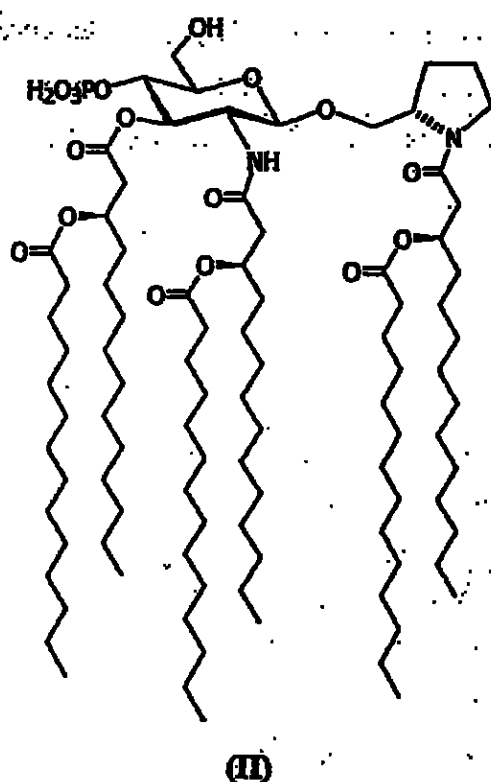


(V)

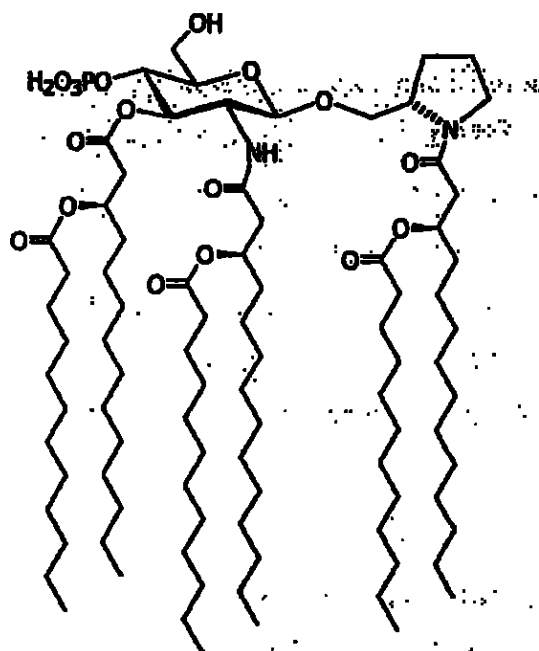
En otra realización ilustrativa de la presente invención, R₁, R₂, y R₃ de la fórmula (III) son residuos de tetradecanoilo y la configuración de los centros 3'-estereogénicos ("1-3") a los que están enlazados es *R*, Y está en la posición ecuatorial y la estereoquímica absoluta del centro estereogénico de pirrolidina ("**") es *S*.

14

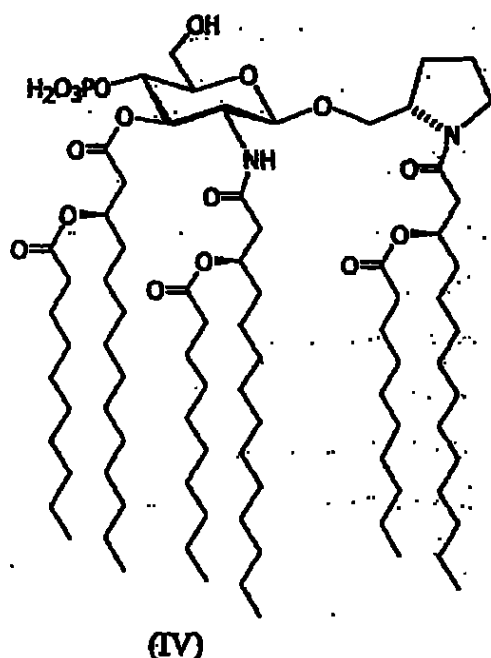
Otras realizaciones ilustrativas incluyen *N*-[(*R*)-3-tetradecanoiloxitetradecanoil]-(*S*)-2-pirrolidinilmetil 2-deoxi-4-*O*-fosfono-2-[(*R*)-3-tetradecanoiloxitetradecanoilamino]-3-*O*-[(*R*)-3-tetradecanoiloxitetradecanoil]-β-D-glucopirasonido, y sus sales farmacéuticamente aceptables, fórmula (II):



16



y *N*-[(*R*)-3-decanoiloxitetradecanoil]-(*S*)-2-pirrolidinilmetil 2-deoxi-4-*O*-fosfono-2-[(*R*)-3-decanoiloxitetradecanoilamino]-3-*O*-[(*R*)-3-decanoiloxitetradecanoil]-β-D-glucopirasonido, y sus sales farmacéuticamente aceptables; Fórmula IV:



Los compuestos de la presente invención pueden prepararse utilizando los métodos que se describen en Johnson y colaboradores, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 9:2273, 1999 y PCT/WO98/50399 y sus referencias. En general, los métodos sintéticos que se describen en estas referencias son generalmente aplicables a la preparación de compuestos que tienen grupos y subdivisiones acilo diferentes. Por ejemplo, ciertos compuestos útiles en la presente invención se describen en la Solicitud Provisional U.S. No. 60/223,056 y en la solicitud Internacional PCT/US01/24284. En general, los métodos sintéticos que se describen en las referencias que se mencionan aquí y otros métodos sintéticos de otra forma conocidos en la técnica aplican generalmente a la preparación de estos compuestos. Por ejemplo, para hacer compuestos que tengan diferentes grupos acilo y sustituciones, una persona versada en la técnica podrá observar que los métodos convergentes que se describen allí pueden modificarse utilizando otros agentes de acilación, o se puede iniciar con materiales comerciales que tengan enlazados los grupos acilo adecuados.

La expresión "acilo" se refiere a los grupos derivados de un ácido orgánico alifático mediante la remoción de la porción hidroxilo del ácido. Por lo tanto, acilo quiere decir que incluye, por ejemplo, acetilo, propionilo, butirilo, decanoilo y pivaloilo.

Un "acilo(C₂-C₂₀)" es un grupo acilo que tiene de 2 a 20 carbonos. Igualmente, un acilo (C₆-C₁₄), (C₆-C₁₂), (C₉-C₁₂), (C₆-C₁₄) y (C₆-C₈), son grupos acilo que tienen de 6 a 14 carbonos, de 6 a 12 carbonos, de 9 a 12 carbonos, y de 6 a 8 carbonos, respectivamente.

También, incluidos dentro de la expresión "acilo" se encuentran los grupos que tienen sustituyentes típicos tales como hidroxilo, ceto, etc.

La expresión "alifático" por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, salvo indicación al contrario, un medio de hidrocarbóno de cadena recta o ramificada, o cíclico, que incluye un medio que contiene elementos tanto cíclicos como de cadena, los cuales pueden estar completamente saturados o mono o poli insaturados, que tienen el número de átomos de carbono designados (es decir, C₁-C₄ significa de uno a cuatro carbonos). Ejemplos de medios de hidrocarbóno saturados incluyen grupos como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, metileno, etileno y n-butileno. Un grupo alquilo insaturado es uno que tiene uno o más enlaces dobles y/o triples. Ejemplos de grupos alquilo insaturados incluyen vinilo, 2-propenil, crotil, 1-propinil y 2-(butadienil).

La expresión "oxialifático" se refiere a los grupos que tienen un grupo alifático enlazado al resto de la molécula mediante un átomo de oxígeno.

Cada uno de las anteriores expresiones (por ej: "alifático", "acilo") incluyen formas sustituidas e insustituidas del medio indicado. A continuación se mencionan los sustituyentes preferidos para cada tipo de grupo.

Sustituyentes de los grupos alifáticos pueden ser una variedad de grupos seleccionados de: -OR', =O, =S, =NR', =N-OR', -NR'R'', -SR', -halógeno, -SiR'R''R''', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR'-C(O)NR''R''', -NR''C(O)₂R', -NH-C(NH₂)=NH, -NR'C(NH₂)=NH, -NH-C(NH₂)=NR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -CN y -NO₂ en un número que va de cero a (2m'+1), donde m' es el número total de átomos de carbono en ese radical. R', R'' y R''' cada uno independientemente se refiere a hidrógeno y grupos alifáticos (C₁-C₈) insustituidos. Cuando R' y R'' están enlazados al mismo átomo de nitrógeno, pueden combinarse con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 5-, 6- o 7- miembros. Por ejemplo, -NR'R'' incluye 1-pirrolidinil y 4-morfolinil. De la anterior presentación de sustituyentes, una persona versada en la técnica podrá entender que la expresión "alifático" incluye grupos tales como haloalquilo (por ej: -CH₃ y -CH₂CF₃) y similares.

Las expresiones "halo" o "halógeno" por sí mismas o como parte de otro sustituyente, significan, salvo indicación al contrario, un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo. En compuestos que tienen sustituyentes de halógeno, los halógenos pueden ser los mismos o diferentes.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" incluye sales de los compuestos activos que son preparados con ácidos o bases relativamente no tóxicos, dependiendo de los sustituyentes en particular que se encuentren en los compuestos descritos. Cuando los

17

compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente ácidas, las sales de adición de base pueden obtenerse mediante adición de la base deseada, bien sea pura o en un solvente inerte adecuado. Ejemplos de sales de adición de base farmacéuticamente aceptables incluyen sodio, potasio, calcio, amonio, amino orgánico o sal de magnesio o una sal similar. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente básicas, las sales de adición de ácido pueden obtenerse mediante la adición del ácido deseado, bien sea puro o en un solvente inerte adecuado. Ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrogencarbónico, fosfórico, monohidrogenfosfórico, dihidrogenfosfórico, sulfúrico, monohidrogensulfúrico, hidriódico o fosfórico y similares, así como sales derivadas de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos, tales como ácido acético, protónico, isobutírico, oxálico, maléico, masónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, p-tolisulfónico, cítrico, tartárico, metanosulfónico y similares. También se incluyen sales de amino ácidos, tales como arginato y similares, y sales de ácidos orgánicos tales como ácido glucurónico o galactunórico y similares (ver, por ejemplo, Berge, S.M. y colaboradores, "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Science*, 1977, 66, 1-19). Algunos compuestos específicos de la presente invención contienen funcionalidades básicas y ácidas que permiten que los compuestos se conviertan en sales de adición de base o de ácido.

Las formas neutras de los compuestos pueden regenerarse poniendo en contacto la sal con una base o ácido y aislando el compuesto precursor en la forma tradicional. La forma precursora del compuesto se difiere de las varias formas de sales en algunas propiedades físicas, tal como la solubilidad en solventes polares, pero de otra forma, para los propósitos de la presente invención, las sales son equivalentes a la forma precursora del compuesto.

Además de las formas de sales, la presente invención provee compuestos que están en forma de profármaco. Los profármacos de los compuestos que se describen aquí son los compuestos que experimentan fácilmente por cambios químicos bajo condiciones fisiológicas para proveer los compuestos de la presente invención. Adicionalmente, los profármacos pueden convertirse en los compuestos de la presente invención por medio de métodos químicos o bioquímicos en un ambiente *ex vivo*. Por ejemplo, los profármacos pueden convertirse lentamente en los compuestos de la presente invención cuando se colocan en un reservorio de parche transdérmico con una enzima o reactivo químico adecuado.

19

Algunos compuestos de la presente invención poseen átomos de carbono asimétricos (centros ópticos) o enlaces dobles; los racematos, los diastereómeros, isómeros geométricos e isómeros individuales se pretende que estén abarcados dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen dichos compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden estar radiorrotulados con isótopos radioactivos, tales como por ejemplo, tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I) o carbono-14 (^{14}C). Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención, bien sea radioactivos o no, se pretende que estén abarcados dentro del alcance de la presente invención.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS ILUSTRATIVAS Y SU ENTREGA

En otra realización, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas comprenden uno o más de los compuestos formulados y administrados en ausencia del antígeno exógeno, es decir se usan en aplicaciones monoterapéuticas, en combinación con portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables. Este tipo de composiciones farmacéuticas son útiles para administración a una célula, tejido, animal o planta, bien sea solas o en combinación con una o más modalidades de terapia. Para muchas de las realizaciones de este tipo, las composiciones farmacéuticas de la invención comprenderán uno o más de los compuestos que se describen en este contexto.

La frase "farmacéuticamente aceptable" se refiere a entidades o composiciones moleculares que no producen una reacción alérgica o adversas similares cuando son administradas a un ser humano. Tal como se utiliza en este contexto, "portador" o "excipiente" incluye cualesquiera y todos los solventes medios de dispersión, vehículos, recubrimientos, diluyentes, agentes antibacterianos y antifúngales, agentes isotónicos y de retardo de absorción, tamponadores, soluciones de portador, suspensiones, coloides y similares. En la técnica se conoce el uso de este tipo de medios y agentes para sustancias farmacéuticas activas. Salvo en la medida que algún medio o agente convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas.

Los portadores ilustrativos para uso en la formulación de composiciones farmacéuticas incluyen, por ejemplo, emulsiones aceite-en-agua o agua-en-aceite, composiciones acuosas con o sin la inclusión de co-solventes orgánicos adecuados para uso intravenoso (IV), liposomas o vesículos que contengan surfactantes, microesferas, microperlas y microsomas, polvo, tabletas, cápsulas, supositorios, suspensiones acuosas, aerosoles y otros portadores aparentes para la persona versada en la técnica.

20

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas comprenden uno o más tamponadores (por ej: salina tamponada neutra o salina tamponada de fosfato) carbohidratos (por ej: glucosa, mañosa, sucrosa o dextranos), manitol, proteínas polipéptidos o amino ácidos tales como glicina, antioxidantes, bacteriostatos, agentes quelantes tales como EDTA o glutatión, adyuvantes (como hidróxido de aluminio), solutos que hagan que la formulación se vuelva isotónica, hipotónica o débilmente hipertónica con la sangre de un recipiente, agentes de suspensión, agentes espesantes y/o preservativos.

Para algunas aplicaciones, se prefieren formulaciones acuosas, particularmente aquellas que comprenden una cantidad efectiva de uno o más surfactantes. Por ejemplo, la composición puede ser en forma de una dispersión micelar que comprende al menos un surfactante adecuado, como por ej: un surfactante fosfolípido. Ejemplos ilustrativos de fosfolípidos incluyen diacil fosfatidil glicerol, tales como dimiristoil fosfatidil glicerol (DPMG), dipalmitoil fosfatidil glicerol (PDG) y distearoil fosfatidil glicerol (DSPG), diacil fosfatidil colinas, tales como dimiristoil fosfatidicolina (DPMC), dipalmitoil fosfatidicolina (DPPC), y distearoil fosfatidicolina (DSPC); ácidos diacil fosfatídicos, tales como ácido dimiristoil fosfatídico (DPMA), ácido dipalmitoil fosfatídico (DPPA) y ácido distearoil fosfatídico (DSPA); y diacil fosfatidil etanolaminas tales como dimiristoil fosfatidil etanolamina (DPME), dipalmitoil fosfatidil etanolamina (DPPE) y distearoil fosfatidil etanolamina (DSPE). Típicamente, una relación molecular surfactante:mono./disacárido en una formulación acuosa será entre 10:1 y 1:10', más típicamente entre 5:1 y 1:5; sin embargo, cualquier cantidad efectiva de surfactante puede utilizarse en una formulación acuosa que mejor se adapte a los objetivos de interés específicos.

Tal como se utiliza en este contexto, "una cantidad efectiva" es la cantidad que muestra una respuesta por encima del vehículo o controles negativos. Tal como se dijo antes, la dosis precisa del compuesto de la presente invención que se vaya a administrar a un paciente dependerá de la ruta de administración, de la composición farmacéutica y del paciente.

Los compuestos y las composiciones farmacéuticas de la invención pueden formularse esencialmente para cualquier ruta de administración, como por ej: inyección, inhalación por vías orales o intranasales, rectal, vaginal o instilación intratráquea, ingestión o rutas transdérmicas o transmucosas y similares. De este modo, los efectos terapéuticos que se obtienen por los métodos y composiciones de la invención, pueden ser por ejemplo, sistémicos, locales, específicos de tejido, etc., dependiendo de las necesidades específicas de una determinada aplicación de la invención.

Las formulaciones ilustrativas pueden prepararse y administrarse por vía parenteral, es decir, pro vía intraperitoneal, subcutánea, intramuscular o intravenosa. Un ejemplo ilustrativo de un portador para uso intravenoso incluye una mezcla de etanol USP al 10%,

21

propilen glicol USP al 40% o polietilen glicol 600 y el resto Agua USP para Inyección (WFI). Otros portadores ilustrativos incluyen etanol USP al 10% y USP WFI; trietanolamina al 0,01-0,1% en USP WFI; o dipalmitoilo difosfatidilcolina al 0,01-0,2% en USP-WFI; y escualeno al 1-10% o emulsión vegetal parenteral aceite-en-agua. Farmacéuticamente, se seleccionarán solventes parenterales aceptables de modo que provean una solución o dispersión que pueda filtrarse a través de un filtro de 0,22 micrones sin retirar el ingrediente activo.

Ejemplos ilustrativos de portadores para uso subcutáneo o intramuscular incluyen solución de salina temporada de fosfato (PBS), dextrosa al 5% en WFI y trietanolamina al 0,01-0,1% en dextrosa al 5% o cloruro de sodio al 0,9% en USP WFI, o una mezcla 1:2 o 1:4 de etanol USP al 10%, propilen glicol al 40% y el resto, una solución isotónica aceptable, tal como dextrosa al 5% o cloruro de sodio al 0,9%; o dipalmitoilo difosfatidilcolina al 0,01-0,2% en USP WFI y escualeno al 1-10% o emulsiones vegetales parenterales aceite-en-agua.

Ejemplos de portadores para administración vía superficies mucosas dependen de la ruta en particular, por ej: oral, sublingual, intranasal, etc. Cuando se administran oralmente, ejemplos ilustrativos incluyen grados farmacéuticos de manitol, almidón, lactosa, estearato de magnesio, sacarido sódico, celulosa, carbonato de magnesio y similares, prefiriéndose manitol. Cuando se administran por vía intranasal, los ejemplos ilustrativos incluyen polietilen glicol, fosfolípidos, glicoles y glicolípidos, sucrosa y/o metilcelulosa, suspensiones en polvo con o sin agentes de volumen, tales como lactosa y preservativos tales como cloruro de benzalconio, EDTA. En una realización ilustrativa en particular, el fosfolípido 1,2 dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DPPC) se usa como portador acuoso isotónico a aproximadamente 0,01-0,2% para administración intranasal del compuesto de la presente invención a una concentración de aproximadamente 01, a 3,0 mg/ml.

Cuando se administran por inhalación, los portadores ilustrativos incluyen polietilen glicol o glicoles, DPPC, metilcelulosa, agentes de dispersión en polvo y preservativos, prefiriéndose los polietilenglicoles y DPPC. En muchos casos, se preferirá que los compuestos sean en forma nebulizada cuando la administración se hace por inhalación. De maneja ilustrativa, la entrega puede ser mediante el uso de un dispositivo de entrega de un solo uso, un nebulizador de bruma, un inhalador en polvo activado con la respiración, un inhalador en aerosol dosificado (MDI) o cualquier otro de los diversos dispositivos de entrega nebulizadora que existen en la técnica. Además, también se pueden usar dilatadores de bruma o administración directa por medio de tubos endotraqueales. La entrega por vía intratráquea o nasofaríngea será eficaz para ciertas indicaciones.

Una persona versada en la técnica podrá observar que la anterior descripción es ilustrativa y no exhaustiva. De hecho, las personas versadas en la técnica conocen muchas

22

técnicas de formulaciones y excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales y soluciones de portador, como es el desarrollo de una dosificación adecuada y regímenes de tratamiento para usar las composiciones particulares que se describen en este contexto en una variedad de regímenes de tratamiento.

Los compuestos pueden evaluarse en una variedad de formatos de ensayo, incluidos los que se describen en este contexto, para identificar y seleccionar aquéllos que tengan las características que mejor se adapten para una aplicación de la invención en particular. Por ejemplo, se pueden usar modelos de animales para identificar y evaluar perfiles de liberación de citoquina en circulación sistémica luego de la administración de un compuesto AGP cíclico. Además, existen varios modelos *in vitro* e *in vivo* para examinar los cambios en uno o más aspectos de una respuesta inmune a diferentes componentes antigénicos con el fin de identificar los compuestos que mejor se adapten para provocar una respuesta inmune específica de interés. Por ejemplo, se puede contactar un compuesto con células objetivo, tales como macrófagos, células dendríticas o células Langerhans *in vitro*, y medir las citoquinas elaboradas. Además, se pueden utilizar conjuntos de expresión de genes para identificar las rutas específicas activadas o inhibidas por un AGP cíclico en particular de interés.

Se debe entender que, si se desea, los compuestos que se mencionan en esta invención pueden administrarse en combinación con otras modalidades terapéuticas, tales como compuestos o terapias antimicrobianas, antivirales y antifúngales, varios compuestos terapéuticos basados en ADN, compuestos terapéuticos basados en ARN, C compuestos terapéuticos basados en polipéptidos y/u otros inmunoefectores. De hecho, esencialmente también se puede incluir cualquier otro componente, ya que el(los) componente(s) adicional(es) no causan ningún efecto adverso importante cuando entran en contacto con las células objetivo o los tejidos anfitriones. Por lo tanto, las composiciones se pueden entregar junto con varios otros agentes según se requiera o desee para la realización específica de la invención que se vaya a implementar.

De manera ilustrativa, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden incluir, o usarse junto con ADN que codifique una o más proteínas terapéuticas, ARN antisentido, ribozimas o similares. El ADN puede estar presente dentro de cualquiera de una variedad de sistemas de entrega conocidos por las personas versadas en la técnica, incluidos sistemas de expresión de ácido nucleico, sistemas de expresión bacterianos o virales. En la técnica se conocen varias técnicas de entrega de genes, tales como las que describe Rolland en *Crit. Rev. Therap. Drug Carrier Systems* 15:143-198, 1998 y las referencias que se citan allí. Sistemas apropiados de expresión de ácido nucleico contienen las secuencias ADN necesarias para expresión en el paciente (tal como un promotor adecuado y una señal de terminación). En una realización preferida, el ADN puede

introducirse utilizando un sistema de expresión viral (por ej. Vaccinia u otros virus de viruela, retrovirus o adenovirus), lo cual puede implicar el uso de un virus competente de replicación no patogénico (defectuoso). Sistemas adecuados se divulgan, por ejemplo, en Fisher-Hoch y colaboradores, *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 86:317-31, 1989; Flexner y colaboradores, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 569:86-103, 1989; Flexner y colaboradores, *Vaccine* 8:17-21, 1990; Patentes US Nos. 4,603, 112, 4,769,330 y 5,017,487; WO 89/01973; Patente US No. 4,777,127; GB 2,200,651; EP 0,345,242; WO 91/02805; Berkner, *Biotechniques* 6:616-627, 1988; Rosenfeld y colaboradores, *Science* 252:431-434, 1991; Kolls y colaboradores, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91:215-219, 1994; Kass-Eisler y colaboradores, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:11498-11502, 1993; Guzman y colaboradores, *Circulation* 88:2838-2848, 1993; y Guzman y colaboradores, *Cir. Res.* 73:1202-1207, 1993. Las técnicas para incorporar ADN en este tipo de sistemas de expresión son bien conocidas para las personas versadas en la técnica.

El ADN también puede estar "desnudo", tal como se describe por ejemplo, en Ulmer y colaboradores, *Science* 259:1745-1749, 1993 y revisión por Cohen, *Science* 259:1691-1692, 1993. La ingestión de ADN desnudo puede aumentarse recubriendo el ADN en perlas biodegradables, las cuales son transportadas eficientemente a las células. Será aparente que una composición farmacéutica de la invención pueda comprender un polinucleótido y un componente de proteína.

En las composiciones de esta invención se puede incluir cualquiera de una variedad de inmunoestimulantes adicionales. Por ejemplo, citoquinas, tales como GM-CSF, interferones o interleucinas para modular aun más una respuesta inmune de interés. Por ejemplo, en algunas realizaciones, se pueden incluir componentes adicionales en las composiciones para aumentar aún más la inducción de niveles altos de citoquinas tipo Th1 (por ej: IFN- γ , TNF α , IL-2 e IL-12). Alternativamente, o además, se pueden desear niveles altos de citoquinas tipo Th2 (por ej: IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10) para ciertas aplicaciones terapéuticas. Los niveles de estas citoquinas pueden evaluarse fácilmente mediante ensayos estándar. Para una revisión de las familias de citoquinas, ver Mosmann y Coffman, *Ann. Rev. Immunol.* 7:145-173, 1989.

Composiciones ilustrativas para uso en inducción de las citoquinas tipo Th1 incluyen, por ejemplo, una combinación de oligonucleótidos que contengan CpG (en los cuales el dinucleótido CpG no es metilado), tal como se describe, por ejemplo, en WO 96/02555, WO 99/33488 y en las Patentes US Nos. 6,008,200 y 5,856,462. Secuencias ADN inmunoestimuladoras también se describen por ejemplo en Sato y colaboradores, *Science* 273:352, 1996. Otros inmunoestimulantes adecuados comprenden saponinas, tales como QS21 (Aquila Biopharmaceuticals, Inc., Framingham, MA) GPI-100 (Marciani y

colaboradores, *Vaccine* 18:3141, 2000, Patente US No. 6,080,725) y derivados de saponina relacionados y miméticos de los mismos.

Otros inmunoestimulantes ilustrativos que se pueden utilizar junto con la presente invención incluyen Montanide ISA 720 (Seppic, Francia), SAF (Chiron, California, EUA), ISCOMS (CSL), MF-59 (Chiron), las series SBAS de adyuvantes (por ej: SBAS-2 o SBAS-4 de SmithKline Beecham, Rixensart, Bélgica) y el inmunoestimulante EnhazinTM (Corixa, Hamilton, MT). Los inmunoestimulantes de polioetilen éter, se describen en la Patente WO 99/52549A1.

La invención se ilustra además por medio de los siguientes ejemplos no limitantes.

EJEMPLOS

EJEMPLO 1

Preparación de Sal Trietilamonio *N*-[(*R*)-3-Tetradecanoiloxitetradecanoil]-(*S*)-2-pirrolidinilmetil 2-Deoxi-4-*O*-fosfono-2-[(*R*)-3-tetradecanoiloxitetradecanoilamino]-3-*O*-[(*R*)-3-tetradecanoiloxitetradecanoil]-β-D-glucopiranosido; sal trietilamonio del compuesto de la Fórmula (II)

(1a) A una solución de 2-deoxi-4-*O*-difenilfosfono-3-*O*-[(*R*)-3-tetradecanoiloxitetradecanoil]-6-*O*-(2,2,2-tricloro 1,1-dimetiletoxicarbonil)-2-(2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino)-β-D-glucopiranosil bromuro (1,05 g, 0,81 mmol) en 1,2-dicloroetano seco (10 mL) se le agregaron cedazos moleculares 4 Å (0,5 g), CaSO₄ anhidro (2,2 g, 16 mmol) y *N*-[(*R*)-3-tetradecanoiloxitetradecanoil]-(*S*)-2-pirrolidinemetanol (0,40 g, 0,75 mmol). La mezcla que resultó se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, se trató con Hg(CN)₂ (1,02 g, 4,05 mmol) y se calentó a reflujo durante 16 horas en la oscuridad. La mezcla de la reacción enfriada se diluyó con CH₂Cl₂ y se filtró. El filtrado se lavó con 1 N aq KI, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. La cromatografía instantánea en gel de sílice (elusión gradiente, 15→20% (EtOAc/hexanos) dio 0,605 g (43%) de *N*-[(*R*)-3-tetradecanoiloxitetradecanoil]-(*S*)-2-pirrolidinilmetil 2-deoxi-4-*O*-difenilfosfono-3-*O*-[(*R*)-3-tetradecanoiloxitetradecanoil]-6-*O*-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletoxicarbonilo)-2-(2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino)-β-D-glucopiranosido como un sólido amorfo.

(1b) Una solución del compuesto preparado según (1 a) anterior (0,50 g, 0,29 mmol) en AcOH (10 mL) a 60°C se trató con polvo de cinc (0,98 g, 15 mmol) en tres porciones iguales durante un periodo de 1 hora. La mezcla de la reacción enfriada se sonicó, se filtró a través de un paño de Celita, y se concentró. El residuo resultante se dividió entre CH₂Cl₂ y NaHCO₃ acuoso saturado y se separaron las capas. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró. Se obtuvo una solución del alcohol amino crudo y el ácido (*R*)-3-tetradecanoiloxitetradecanóico (0,155 g, 0,34 mmol) en CH₂Cl₂ (3,5 mL) se agitó con cedazos moleculares 4 Å (0,25 g) durante 0,5 hora y luego se trató con 2-etoxi-

1-etoxicarbonilo-1,2-dihidroquinolina (0,11 g, 0,44 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas, se filtró a través de Celita, y se concentró.

Cromatografía instantánea en gel de sílice con EtOAc/hexanos al 50% produjo 0,355 g (68%) de *N*-[(*R*)-3-tetradecanoiloxitetradecanoil]-(*S*)-2-pirrolidinilmetil 2-deoxi-4-*O*-difenilfosfono-2-[(*R*)-3-tetradecanoiloxitetradecanoilamino]-3-*O*-[(*R*)-3-tetradecanoiloxitetradecanoil]-β-*D*-glucopiranosido como un jarabe incoloro.

(1c) Se hidrogenó una solución del compuesto preparado en (1b) anterior (0,300 g, 0,166 mmol) en una mezcla de AcOH (1 mL) y tetrahidrofurano (9mL) en presencia de PtO₂ (0,15 g) a temperatura ambiente y 70 psig durante 18 horas. Se recogió el catalizador y se lavó con 2:1 CHCl₃-MeOH y se concentró el producto filtrado y lavado. Cromatografía instantánea en gel de sílice con CHCl₃-MeOH-H₂O-Et₃N (90:10:0,5:5) dio un producto parcialmente purificado el cual se disolvió en hielo-frío 2:1 CHCl₃-MeOH (30 mL) y se lavó con hielo-frío (0,1 N aq HCl (12mL). La fase orgánica se filtró y liofilizó de 2% Et₃N acuoso (3mL, libre de pirógeno) para dar 0,228 g (79%) de sal trietilamonio de *N*-[(*R*)-3-tetradecanoiloxitetradecanoil]-(*S*)-2-pirrolidinilmetil 2-deoxi-4-*O*-fosfono-2-[(*R*)-tetradecanoiloxitetradecanoilamino]-3-*O*-[(*R*)-3-tetradecanoiloxitetradecanoil]-β-*D*-glucopiranosido como un polvo incoloro: mp 67-70 °C; IR (película) 3306, 2955, 2923, 2853, 1736, 1732, 1644, 1548, 1466, 1378, 1245, 1177, 1110, 1053, 844 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃-CD₃-OD) δ 0,88 (m, 18 H), 1,0-1,2,05 (mH), 2,20-2,70 (m, 12 H), 3,06 (q, 6 H, *J* = 7,2 Hz), 3,3-3,25 (mH), 4,52 (d, 1 H, *J* = 8 Hz), 5,05-5,28 (m, 4 H), 7,44 (d, 1H, *J* = 9 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 173,3, 173,0, 170,3, 169,6, 168,6, 101,8 100,4 75,8, 72,5, 72,4, 72,4, 70,9, 70,8, 70,3, 70,2, 69,9, 69,3, 67,9, 66,6, 56,5, 56,3, 54,5, 47,4, 45,8, 44,6, 41,4, 41,0, 39,7, 39,2, 39,0, 34,5, 34,3, 34,1, 32,0, 29,7, 29,4, 28,1, 27,3 25,7, 25,3, 25,2, 25,1, 24,0, 22,7, 21,6, 14,1, 8,6.

Se calculó anal. para C₁₀₁H₁₉₄N₃O₁₇P · H₂O: C, 68,47; H, 11,15; N, 2,37; P, 1,75.

Se encontró: C, 68,79; H, 11,00; N, 2,24; P, 1,97.

EJEMPLO 2

Preparación de Sal Trietilamonio *N*-[(*R*)-3-Dodecanoiloxitetradecanoil]-(*S*)-2-pirrolidinilmetil 2-Deoxi-4-*O*-fosfono-2-[(*R*)-3-dodecanoiloxitetradecanoilamino]-3-*O*-[(*R*)-3-dodecanoiloxitetradecanoil]-β-*D*-glucopiranosido; sal trietilamonio de la Fórmula (III)

(2a) A una solución de 2-deoxi-4-*O*-difenilfosfono-3-*O*-[(*R*)-3-dodecanoiloxitetradecanoil]-6-*O*-(2,2,2-tricloro 1,1-dimetiletoxicarbonil)-2-(2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino)-α-*D*-glucopiranosil bromuro (1,60 g, 1,27 mmol) en 1,2-dicloroetano seco (3,2 mL) se le agregaron cedazos moleculares 4 Å (0,6 g), CaSO₄

anhidro (1,0 g, 7,4 mmol) y *N*-[*(R)*-3-dodecanoiloxitetradecanoil]-[*(S)*-2-pirrolidinemetanol (0,58 g, 1,14 mmol). La mezcla que resultó se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, se trató con $\text{Hg}(\text{CN})_2$ (0,58 g 2,3 mmol) y se calentó a reflujo durante 6 horas en la oscuridad. La mezcla de la reacción enfriada se diluyó con CH_2Cl_2 y se filtró a través de un lecho de Celita. El producto filtrado se lavó con 1 N ac KL, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. La cromatografía instantánea en gel de sílice (elución gradiente, 25→35% (EtOAc /hexanos) produjo 1,72 g (82%) de *N*-[*(R)*-3-dodecanoiloxitetradecanoil]-[*(S)*-2-pirrolidinilmetil 2-deoxi-4-*O*-difenilfosfono-3-*O*-[*(R)*-3-dodecanoiloxitetradecanoil]-6-*O*-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletoxicarbonilo)-2-(2,2,2-triclorooctoxicarbonilamino)- β -D-glucopiranosido como un aceite incoloro.

(2b) Una solución del compuesto preparado según (2a) anterior (1,58 g, 0,806 mmol) en AcOH (10 mL) a 60°C se trató con polvo de cinc (2,6 g, 40 mmol) en tres porciones iguales durante un periodo de 1 hora. La mezcla de la reacción enfriada se sonicó, se filtró a través de un paño de Celita, y se concentró. El residuo resultante se dividió entre EtOAc y NaHCO_3 acuoso saturado y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró para dar 1,3 g de un sólido blanco. Se obtuvo una solución del alcohol amino crudo y el ácido (*R*)-3-dodecanoiloxitetradecanóico (0,45 g, 1,05 mmol) en CH_2Cl_2 (20 mL) se trató con 2-etoxi-1-etoxicarbonilo-1,2-dihidroquinolina (0,30 g, 1,21 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y se concentró. Cromatografía instantánea en gel de sílice con 40→50% EtOAc /hexanos produjo 0,89 g (56%) de *N*-[*(R)*-3-dodecanoiloxitetradecanoil]-[*(S)*-2-pirrolidinilmetil 2-deoxi-4-*O*-difenilfosfono-2-[*(R)*-3-dodecanoiloxitetradecanoilamino]-3-*O*-[*(R)*-3-dodecanoiloxitetradecanoil]- β -D-glucopiranosido como una espuma blanca.

(2c) Se hidrogenó una solución del compuesto preparado en (2b) anterior (0,75 g, 0,44 mmol) en una mezcla de AcOH (4,5 mL) y tetrahidrofurano (45 mL) en presencia de PtO_2 (0,45 g) a temperatura ambiente y 70 psig durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con 2:1 CHCl_3 - MeOH (35 mL) y se sonicó brevemente. Se recogió el catalizador y se lavó con 2:1 CHCl_3 - MeOH y se concentró el producto combinado filtrado y lavado. Cromatografía instantánea en gel de sílice con CHCl_3 - MeOH - H_2O - Et_3N (elución gradiente 96:4:0,3:0,3→90:10:0,5:0,5) dio un producto parcialmente purificado (0,51 g) el cual se disolvió en hielo-frío 2:1 CHCl_3 - MeOH (50 mL) y se lavó con hielo-frío (0,1 N aq HCl (20 mL). La fase orgánica se filtró y se concentró. La cera blanca resultante se liofilizó en Et_3N ac. Al 2% (70 mL, libre de pirógenos) para dar 0,54 g (78%) de *N*-[*(R)*-3-dodecanoiloxitetradecanoil]-[*(S)*-2-pirrolidinilmetil 2-deoxi-4-*O*-fosfono-2-[*(R)*-dodecanoiloxitetradecanoilamino]-3-*O*-[*(R)*-3-dodecanoiloxi-tetradecanoil]- β -D-glucopiranosido como un polvo blanco: mp 146-151 °C; IR (película) 3292, 3100, 2958,

2922, 2852, 1739, 1731, 1659, 1651, 1644, 1562, 1555, 1468, 1455, 1433, 1377,, 1339, 1310, 1253, 1238, 1183, 1160, 1107, 1080, 1047, 960, 856, 722 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 - $\text{CD}_3\text{-OD}$) δ 0,88 (m, 18 H), 1,0-2,10 (mH), 2,20-2,75 (m, 12 H), 3,04 (q, 6 H, $J=7,2$ Hz), 3,3-4,3 (mH), 4,45 (d, 1 H, $J=8,5$ Hz), 5,0-5,28 (m, 4 H), ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 173,9, 173,4, 173,2, 170,6, 170,1, 169,2 101,4 75,5, 74,0, 70,8, 70,7, 70,2, 68,5, 60,5, 56,6, 53,6, 47,4, 45,6, 40,9, 39,6, 38,8, 34,5, 34,3, 34,2, 34,1, 31,9, 29,7, 29,6, 29,5, 29,4, 29,4, 29,3, 29,2, 27,3, 25,2, 25,0, 23,6, 22,7, 21,6, 14,0, 8,3.

Se calculó MALDI-MS para $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 1590.1900, se encontró 1590.1866; se calculó anal. para $\text{C}_{95}\text{H}_{182}\text{N}_3\text{O}_{17}\text{P} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$: C, 66,20; H, 10,99; N, 2,44. Se encontró: C, 66,36; H, 10,69; N, 2,15.

EJEMPLO 3

Preparación de Sal Trietilamonio *N*-[(*R*)-3-Decanoiloxitetradecanoil]-(*S*)-2-pirrolidinilmetil 2-Deoxi-4-*O*-fosfono-2-[(*R*)-3-Decanoiloxitetradecanoilamino]-3-*O*-[(*R*)-3-Decanoiloxitetradecanoil]- β -D-glucopiranosido; sal trietilamonio de la Fórmula (IV)

(3a) A una solución de 2-deoxi-4-*O*-difenilfosfono-3-*O*-[(*R*)-3-decanoiloxitetradecanoil]-6-*O*-(2,2,2-tricloro 1,1-dimetiletoxicarbonil)-2-(2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino) - α -D-glucopiranosil bromuro (1,70 g, 1,38 mmol) en 1,2-dicloroetano seco (3,5 mL) se le agregaron cedazos moleculares 4 Å (0,6 g), CaSO_4 anhidro (1,2 g, 8,8 mmol) y *N*-[(*R*)-3-decanoiloxitetradecanoil]-(*S*)-2-pirrolidinemetanol (0,58 g, 1,14 mmol). La mezcla que resultó se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, se trató con $\text{Hg}(\text{CN})_2$ (0,63 g 2,5 mmol) y se calentó a reflujo durante 6 horas en la oscuridad. La mezcla de la reacción enfriada se diluyó con CH_2Cl_2 y se filtró a través de un lecho de Celita. El producto filtrado se lavó con 1 N ac KI, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. La cromatografía instantánea en gel de sílice (elución gradiente, 25→40% (EtOAc/hexanos) produjo 1,82 g (80%) de *N*-[(*R*)-3-decanoiloxitetradecanoil]-(*S*)-2-pirrolidinilmetil 2-deoxi-4-*O*-difenilfosfono-3-*O*-[(*R*)-3-decanoiloxitetradecanoil]-6-*O*-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletoxicarbonilo)-2-(2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino)- β -D-glucopiranosido como un aceite incoloro.

(3b) Una solución del compuesto preparado según (3a) anterior (1,67 g, 1,02 mmol) en AcOH (50 mL) a 60°C se trató con polvo de cinc (3,33 g, 51 mmol) en tres porciones iguales durante un periodo de 1 hora. La mezcla de la reacción enfriada se sonicó, se filtró a través de un paño de Celita, y se concentró. El residuo resultante se dividió entre EtOAc y NaHCO_3 acuoso saturado y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró para dar 1,25 g de un sólido blanco. Se obtuvo una solución del alcohol amino crudo y el ácido (*R*)-3-decanoiloxitetradecanoico (0,53 g,

1,33 mmol) en CH_2Cl_2 (20 mL) se trató con 2-etoxi-1-etoxicarbonilo-1,2-dihidroquinolina (0,38 g, 1,53 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y se concentró. Cromatografía instantánea en gel de sílice con 40→50% EtOAc/hexanos produjo 1,23 g (74%) de *N*-[(*R*)-3-decanoiloxitetradecanoil]-(*S*)-2-pirrolidinilmetil 2-deoxi-4-*O*-difenilfosfono-2-[(*R*)-3-decanoiloxitetradecanoilamino]-3-*O*-[(*R*)-3-decanoiloxitetradecanoil]-β-D-glucopiranosido como una espuma blanca.

(3c) Se hidrogenó una solución del compuesto preparado en (3b) anterior (1,07 g, 0,654 mmol) en una mezcla de AcOH (6,5 mL) y tetrahidrofurano (65 mL) en presencia de PtO_2 (0,66 g) a temperatura ambiente y 70 psig durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con 2:1 CHCl_3 -MeOH (50 mL) y se sonicó brevemente. Se recogió el catalizador y se lavó con 2:1 CHCl_3 -MeOH y se concentró el producto combinado filtrado y lavado. El sólido ceroso resultante se liofilizó a partir de trietilamino ac. Al 2% para dar ~ 1 g de sal de trietilamonio como un polvo blanco. Cromatografía instantánea en gel de sílice con CHCl_3 -MeOH- H_2O - Et_3N (elusión gradiente 96:4:0,3:0,3→88:12:1:0,6) dio un producto parcialmente purificado (0,84 g) el cual se disolvió en hielo-frío 2:1 CHCl_3 -MeOH (168 mL) y se lavó con hielo-frío (0,1 N aq HCl (67 mL). La fase orgánica se filtró y se concentró. La cera blanca que se obtuvo (~0,7 g) se liofilizó a partir de Et_3N ac al 2% (70 mL), libre de irógenos) para dar 0,79 g (79%) de *N*-[(*R*)-3-decanoiloxitetradecanoil]-(*S*)-2-pirrolidinilmetil 2-deoxi-4-*O*-fosfono-2-[(*R*)-decanoiloxitetradecanoilamino]-3-*O*-[(*R*)-3-decanoiloxi-tetradecanoil]-β-D-glucopiranosido como un polvo blanco: mp 121-122 °C; IR (película) 3287, 3093, 2961, 2913, 2850, 1745, 1738, 1732, 1716, 1666, 1660, 1661, 1644, 1635, 1565, 1556, 1538, 1470, 1455, 1434, 1416, 1378, 1337, 1311, 1248, 1184, 1104, 1081, 1021, 964, 721 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 - CD_3 -OD) δ 0,88 (m, 18 H), 1,0-2,05 (mH), 2,20-2,75 (m, 12 H), 3,04 (q, 6 H, $J=7,2$ Hz), 3,3-4,3 (mH), 4,45 (d, 1 H, $J=8,5$ Hz), 5,0-5,28 (m, 4 H), ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 173,7, 173,4, 173,2, 170,5, 170,1, 169,1, 101,4, 75,6, 74,0, 70,8, 70,2, 68,7, 60,4, 56,6, 53,8, 47,4, 45,6, 41,0, 39,6, 38,9, 34,5, 34,3, 34,2, 34,1, 31,9, 29,7, 29,6, 29,5, 29,4, 29,4, 29,3, 29,2, 27,3, 25,3, 25,0, 23,7, 22,7, 21,6, 14,1, 8,4.

Se calculó MALDI-MS para $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 1506.0961, se encontró 1506.1008; se calculó anal. para $\text{C}_{89}\text{H}_{170}\text{N}_3\text{O}_{17}\text{P}$: C, 67,43; H, 10,81; N, 2,65. Se encontró: C, 67,26; H, 10,85; N, 2,47.

EJEMPLO 4

MODELO DE VALIDACIÓN MURINO DE *LISTERIA MONOCYTOGENES*

Este ejemplo provee experimentos que evalúan la inducción de resistencia no específica en el modelo de validación murino de *Listeria monocytogenes* realizados utilizando los compuestos preparados en los ejemplos 1, 2 y 3. Los ratones (5 por grupo)

fueron tratados por vía intravenosa con 1 µg de AGP cíclico o MPL solubilizado en trietanolamina (TEOA) al 0,2%. Dos días más tarde, los ratones se evaluaron intravenosamente con ~10⁵ de serotipo de *L. monocytogenes* 10403 (cultivo de patrón suministrado por Jory Balbridge, Washington State University, Pullman, WA). Dos días después de la validación se sacrificaron los ratones y el número de unidades formadoras de colonias (CFU) en el bazo de cada ratón se determinó colocando en placas 10 veces las diluciones seriales de los homogenatos esplénicos en placas tripticas de agar soya. El grado de protección producido por un AGP o MPL determinado se calculó restando el número promedio de bacterias por bazo (valor registro 10) en el grupo de los ratones tratados con un compuesto dado, del número promedio de bacterias por bazo (valor registro 10) en un grupo de control simulado, tratado con el vehículo (TEOA al 2%) antes de la evaluación con *L. monocytogenes*.

De los compuestos probados, el del Ejemplo 3 fue el más activo, el cual indujo protección comparable con MPL (10 unidades de registro de ~ 09). El compuesto del Ejemplo 2, el cual indujo una protección levemente menor y el del Ejemplo 1 fue el menos protector (0,7 y 0,2 unidades de registro, respectivamente) .

EJEMPLO 5

PROTECCIÓN CONTRA VALIDACIÓN DE INFLUENZA LETAL MEDIANTE LA ADMINISTRACIÓN PROFILÁCTICA DE ACP CÍCLICOS

Este ejemplo provee experimentos que evalúan la protección contra una validación letal con influenza en ratones tratados con AGP cíclico. Ratones BALB/c (10 ratones por grupo) fueron tratados por vía intranasal con 20 µg de los compuestos de los ejemplos 1, 2 y 3, o con MPL, 48 horas antes de una validación letal intranasal de Influenza A/HK/68 (5 LD₅₀). La protección se juzgó por supervivencia, observaciones de síntomas clínicos, (piel arrugada, postura jorobaza y respiración difícil) y prevención de pérdida de peso durante 21 días siguientes a la validación.

Tal como se observó en el modelo Listeria, los compuestos de los ejemplos 2 y 3 proporcionaron protección aumentada si se comparan con el vehículo de control. Los ratones tratados con el compuesto del ejemplo 3 tuvieron una tasa de supervivencia del 60%; los tratados con el compuesto del ejemplo 2 tuvieron una tasa de supervivencia del 40% y los tratados con MPL, una tasa de supervivencia del 30%. Ningún ratón tratado con el compuesto 1 sobrevivió. Estos datos indican que el compuesto del ejemplo 3 proporcionó una mayor protección, seguida por la de los ejemplos 2 y 1.

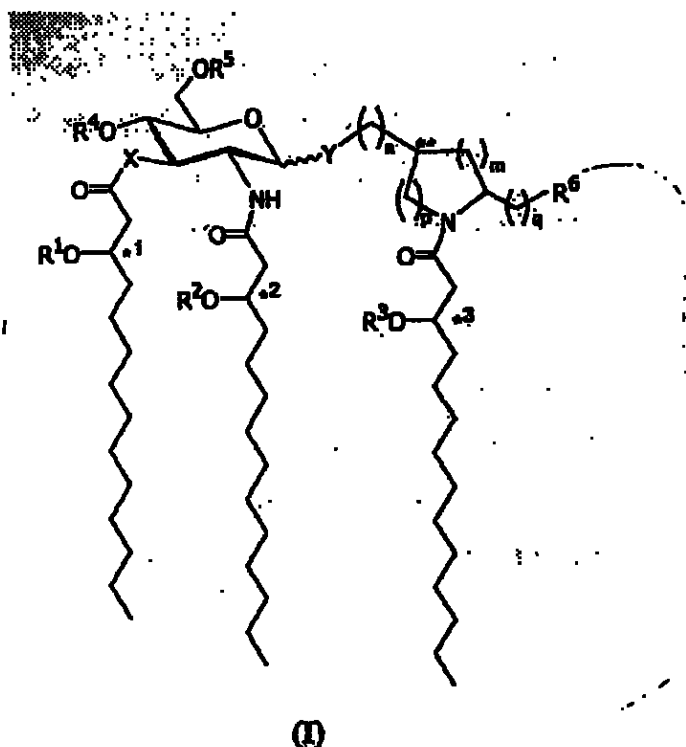
Todas las publicaciones y solicitudes de patente citadas en esta descripción se incorporan en su totalidad por referencia en este contexto. Aunque la presente invención ha

39

• sido descrita en algún detalle a modo de ilustración y ejemplo para fines de claridad en su comprensión, para las personas versadas en la técnica será aparente, teniendo en cuenta las enseñanzas de esta invención, que se podrán hacer algunos cambios y modificaciones a ella sin salirse del espíritu o alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un método para aliviar o para prevenir suastancialmente una enfermedad infecciosa, una enfermedad autoinmune o una condición alérgica en un sujeto, que consiste en poner en contacto al sujeto con una cantidad efectiva de uno o más compuestos que tengan la siguiente fórmula:



y sales farmacéuticamente aceptables de lo mismo, en donde X es un miembro seleccionado del grupo compuesto por -O- y -NH-;

Y es un miembro seleccionado del grupo compuesto por -O- o -S-;

cada uno de R^1 , R^2 y R^3 son independientemente un grupo acilo (C_2 - C_{20});

R^4 es un miembro seleccionado del grupo compuesto por -H- y $-PO_3R^7R^8$, en donde cada uno de R^7 y R^8 son seleccionados independientemente del grupo compuesto por -H y grupos alifáticos(C_1 - C_4);

R^5 es un miembro seleccionado del grupo compuesto por -H, $-CH_3$ y $-PO_3R^9R^{10}$, en donde cada uno de R^9 y R^{10} son miembros seleccionados independientemente del grupo compuesto por -H y grupos alifáticos(C_1 - C_4);

R^6 es seleccionado de H, OH, grupos oxialifáticos(C_1 - C_4), $-PO_3R^{11}R^{12}$, $-OPO_3R^{11}R^{12}$, $-SO_3R^{11}$, $-OSO_3R^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-SR^{11}$, $-CN$, $-NO_2$, $-CHO_2$, $-CO_2R^{11}$ y $CONR^{11}R^{12}$, en donde cada uno de R^{11} y R^{12} son seleccionados independientemente de H y grupos alifáticos(C_1 - C_4); siempre y cuando que R^4 y R^5 sea un grupo que contenga fósforo y que cuando R^4 es $-PO_3R^7R^8$, R^5 sea diferente de $-PO_3R^9R^{10}$;

en donde ¹ ² y ³ representan centros quirales;

en donde n , m , p y q , son cada uno independientemente un entero de 0 a 6, siempre y cuando que la suma de p y m sea de 0 a 6.

2. El método de la reivindicación 1, en donde X y Y son $-O-$, R^4 es $PO_3R^7R^8$, R^5 y R^6 son H , y n , m , p , y q son enteros de 0 a 3.
3. El método de la reivindicación 2, en donde R^7 y R^8 son $-H$.
4. El método de la reivindicación 2, en donde n , m , p y q son de 0 a 2.
5. El método de la reivindicación 2, en donde n es 1, m es 2, y p y q son 0.
6. El método de la reivindicación 1, en donde R_1 , R_2 y R_3 son cada uno acilo C_6-C_{14} .
7. El método de la reivindicación 1, en donde R_1 , R_2 y R_3 son cada uno acilo C_6-C_{12} .
8. El método de la reivindicación 5, en donde R_1 , R_2 y R_3 son cada uno residuos de decanoilo.
9. El método de la reivindicación 5, en donde R_1 , R_2 y R_3 , son cada uno residuos de dodecanoilo.
10. El método de la reivindicación 5, en donde R_1 , R_2 y R_3 , son cada uno residuos de tetradecanoilo.
11. El método de la reivindicación 5, en donde ¹, ² y ³ están en la configuración R .
12. El método de la reivindicación 5, en donde Y está en la posición ecuatorial.
13. El método de la reivindicación 5, en donde ⁴ está en la configuración S .
14. El método de la reivindicación 5, en donde ¹, ² y ³ están en la configuración R , en donde Y está en la posición ecuatorial, y en donde ⁴ está en la configuración S .
15. El método de la reivindicación 1, en donde la enfermedad infecciosa es causada por una bacteria, un virus, un parásito o un hongo.
16. El método de la reivindicación 15, en donde dicha bacteria es una bacteria gram negativa, o una bacteria gram positiva.
17. El método de la reivindicación 15, en donde la enfermedad infecciosa es causada por una bacteria seleccionada del grupo compuesto por *Pseudomonas*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Serratia*, *Candida*, *Bacillus* y *Staphylococcus*.
18. El método de la reivindicación 17, en donde la enfermedad infecciosa es neumonía.
19. El método de la reivindicación 18, en donde dicha neumonía es neumonía nosocómica.
20. El método de la reivindicación 19, en donde dicha neumonía es en un paciente VIH positivo.

21. El método de la reivindicación 1, en donde dicha enfermedad infecciosa es una infección crónica.

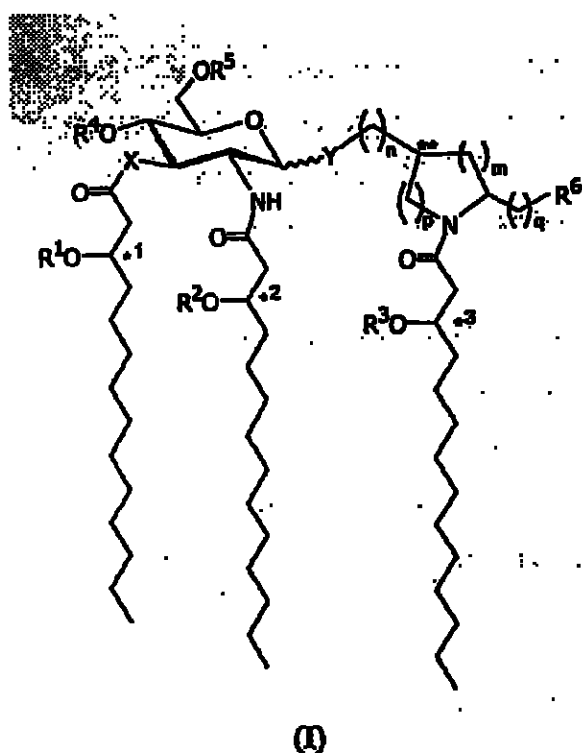
22. El método de la reivindicación 21, en donde dicha infección crónica comprende hepatitis crónica, papilomavirus humano, candidiasis oral o vaginal, enfermedad periodontal o rinosinusitis crónica debido a colonización fúngica.

23. El método de la reivindicación 1, en donde dicha condición alérgica es seleccionada del grupo compuesto por asma, dermatitis atópica, trastorno alérgico estacional y rinosinusitis crónica.

24. El método de la reivindicación 1, en donde dicha enfermedad autoinmune es seleccionada del grupo compuesto por enfermedad de intestino inflamado, artritis reumatoide, artritis crónica, esclerosis múltiple y soriasis.

25. El método de la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es administrado a dicho animal mediante una ruta seleccionada del grupo compuesto por vía parenteral, oral, intravenosa, infusión, intranasal, inhalación, transdérmica y transmucosa.

26. Un método para el tratamiento profiláctico de una infección bacteriana o viral en un sujeto, que comprende en poner en contacto el sujeto con una cantidad efectiva de uno o más compuestos que tengan la fórmula:



y sales farmacéuticamente aceptables de lo mismo, en donde X es un miembro seleccionado del grupo compuesto por -O- y -NH-;

Y es un miembro seleccionado del grupo compuesto por -O- o -S-;

cada uno de R¹, R² y R³ son independientemente un grupo acilo (C₂-C₂₀);

R⁴ es un miembro seleccionado del grupo compuesto por -H- y -PO₃R⁷R⁸, en donde cada uno de R⁷ y R⁸ son seleccionados independientemente del grupo compuesto por -H y grupos alifáticos(C₁-C₄);

R⁵ es un miembro seleccionado del grupo compuesto por -H, -CH₃ y -PO₃R⁹R¹⁰, en donde cada uno de R⁹ y R¹⁰ son miembros seleccionados independientemente del grupo compuesto por -H y grupos alifáticos(C₁-C₄);

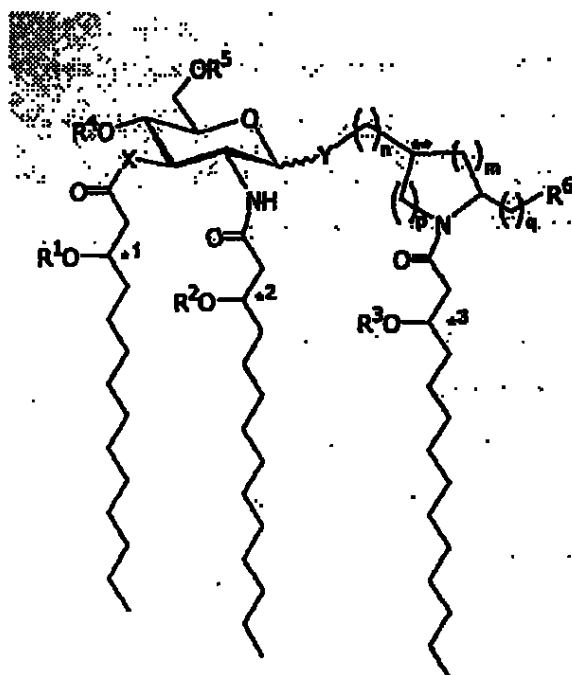
R⁶ es seleccionado de H, OH, grupos oxialifáticos(C₁-C₄), -PO₃R¹¹R¹², -OPO₃R¹¹R¹², -SO₃R¹¹, -OSO₃R¹¹, -NR¹¹R¹², -SR¹¹, -CN, -NO₂, -CHO₂, -CO₂R¹¹ y CONR¹¹R¹², en donde cada uno de R¹¹ y R¹² son seleccionados independientemente de H y grupos alifáticos(C₁-C₄); siempre y cuando que R⁴ y R⁵ sea un grupo que contenga fósforo y que cuando R⁴ es -PO₃R⁷R⁸, R⁵ sea diferente de -PO₃R⁹R¹⁰;

en donde ¹ y ² y ³ y ⁴ representan centros quirales;

en donde *n*, *m*, *p* y *q*, son cada uno independientemente un entero de 0 a 6, siempre y cuando que la suma de *p* y *m* sea de 0 a 6.

27. El método de la reivindicación 26, en donde X y Y son -O-, R⁴ es PO₃R⁷R⁸, R⁵ y R⁶ son H, y *n*, *m*, *p*, y *q* son enteros de 0 a 3.
28. El método de la reivindicación 27, en donde R⁷ y R⁸ son -H.
29. El método de la reivindicación 27, en donde *n*, *m*, *p* y *q* son de 0 a 2.
30. El método de la reivindicación 28, en donde *n* es 1, *m* es 2, y *p* y *q* son 0.
31. El método de la reivindicación 26, en donde R₁, R₂ y R₃ son cada uno acilo C₆-C₁₄.
32. El método de la reivindicación 26, en donde R₁, R₂ y R₃ son cada uno acilo C₆-C₁₂.
33. El método de la reivindicación 30, en donde R₁, R₂ y R₃ son cada uno residuos de decanoilo.
34. El método de la reivindicación 30, en donde R₁, R₂ y R₃, son cada uno residuos de dodecanoilo.
35. El método de la reivindicación 30, en donde R₁, R₂ y R₃, son cada uno residuos de tetradecanoilo.
36. El método de la reivindicación 30, en donde ¹, ² y ³ están en la configuración *R*.
37. El método de la reivindicación 30, en donde Y está en la posición ecuatorial.
38. El método de la reivindicación 30, en donde ⁴ está en la configuración *S*.
39. El método de la reivindicación 30, en donde ¹, ² y ³ están en la configuración *R*, en donde Y está en la posición ecuatorial, y en donde ⁴ está en la configuración *S*.

40. El método de la reivindicación 27, en donde la enfermedad infecciosa es causada por una bacteria, un virus, un parásito o un hongo.
41. El método de la reivindicación 40, en donde dicha bacteria es una bacteria gram negativa, o una bacteria gram positiva.
42. El método de la reivindicación 40, en donde la enfermedad infecciosa es causada por una bacteria seleccionada del grupo compuesto por *Pseudomonas*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Serratia*, *Candida*, *Bacillus* y *Staphylococcus*.
43. El método de la reivindicación 42, en donde la enfermedad infecciosa es neumonía.
44. El método de la reivindicación 43, en donde dicha neumonía es neumonía nosocómica.
45. Una composición formulada y administrada en ausencia de un antígeno exógeno, que comprende uno o más compuestos que tengan la fórmula:



(I)

y sales farmacéuticamente aceptables de lo mismo, en donde X es un miembro seleccionado del grupo compuesto por -O- y -NH-;

Y es un miembro seleccionado del grupo compuesto por -O- o -S-;

cada uno de R¹, R² y R³ son independientemente un grupo acilo (C₂-C₂₀);

R⁴ es un miembro seleccionado del grupo compuesto por -H- y -PO₃R⁷R⁸, en donde cada uno de R⁷ y R⁸ son seleccionados independientemente del grupo compuesto por -H y grupos alifáticos(C₁-C₄);

R^5 es un miembro seleccionado del grupo compuesto por $-H$, $-CH_3$ y $-PO_3R^9R^{10}$, en donde cada uno de R^9 y R^{10} son miembros seleccionados independientemente del grupo compuesto por $-H$ y grupos alifáticos(C_1-C_4);

R^6 es seleccionado de H , OH , grupos oxialifáticos(C_1-C_4), $-PO_3R^{11}R^{12}$, $-OPO_3R^{11}R^{12}$, $-SO_3R^{11}$, $-OSO_3R^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-SR^{11}$, $-CN$, $-NO_2$, $-CHO_2$, $-CO_2R^{11}$ y $CONR^{11}R^{12}$, en donde cada uno de R^{11} y R^{12} son seleccionados independientemente de H y grupos alifáticos(C_1-C_4); siempre y cuando que R^4 y R^5 sea un grupo que contenga fósforo y que cuando R^4 es $-PO_3R^7R^8$, R^5 sea diferente de $-PO_3R^9R^{10}$;

en donde ^{*1} , ^{*2} y ^{*3} y *** representan centros quirales;

en donde n , m , p y q , son cada uno independientemente un entero de 0 a 6, siempre y cuando que la suma de p y m sea de 0 a 6; en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

46. La composición farmacéutica de la reivindicación 45, en donde X y Y son $-O-$, R^4 es $PO_3R^7R^8$, R^5 y R^6 son H , y n , m , p , y q son enteros de 0 a 3.

47. La composición farmacéutica de la reivindicación 46, en donde R^7 y R^8 son $-H$.

48. La composición farmacéutica de la reivindicación 46, en donde n , m , p y q son de 0 a 2.

49. La composición farmacéutica de la reivindicación 47, en donde n es 1, m es 2, y p y q son 0.

50. La composición farmacéutica de la reivindicación 45, en donde R_1 , R_2 y R_3 son cada uno acilo C_6-C_{14} .

51. La composición farmacéutica de la reivindicación 45, en donde R_1 , R_2 y R_3 son cada uno acilo C_6-C_{12} .

52. La composición farmacéutica de la reivindicación 49, en donde R_1 , R_2 y R_3 son cada uno residuos de decanoilo.

53. La composición farmacéutica de la reivindicación 49, en donde R_1 , R_2 , y R_3 , son cada uno residuos de dodecanoilo.

54. La composición farmacéutica de la reivindicación 49, en donde R_1 , R_2 y R_3 , son cada uno residuos de tetradecanoilo.

55. La composición farmacéutica de la reivindicación 49, en donde ^{*1} , ^{*2} y ^{*3} están en la configuración R .

56. La composición farmacéutica de la reivindicación 49, en donde Y está en la posición ecuatorial.

32

57. La composición farmacéutica de la reivindicación 49, en donde ** está en la configuración *S*.

58. La composición farmacéutica de la reivindicación 49, en donde ¹, ² y ³ están en la configuración *R*, en donde Y está en la posición ecuatorial, y en donde ** está en la configuración *S*.

59. Una composición farmacéutica según la reivindicación 45, que además comprende uno o más surfactantes.

60. Una composición farmacéutica según la reivindicación 59, en donde dichos uno o más surfactantes es seleccionado del grupo compuesto por dimiristoil fosfatidil glicero (DPMG), dipalmitoil fosfatidil glicerol (PDG) y distearoil fosfatidil glicerol (DSPG), diacil fosfatidil colinas, tales como dimiristoil fosfatidicolina (DPMC), dipalmitoil fosfatidicolina (DPPC), y distearoil fosfatidicolina (DSPC); ácidos diacil fosfatídicos, tales como ácido dimiristoil fosfatídico (DPMA), ácido dipalmitoil fosfatídico (DPPA) y ácido distearoil fosfatídico (DSPA); y diacil fosfatidil etanolaminas tales como dimiristoil fosfatidil etanolamina (DPME), dipalmitoil fosfatidil etanolamina (DPPE) y distearoil fosfatidil etanolamina (DSPE).

62. Un método para aliviar o prevenir sustancialmente una enfermedad infecciosa, una enfermedad autoinmune o una condición alérgica en un sujeto, que comprende poner el sujeto en contacto con una cantidad efectiva de AGP cíclico.

63. El método de la reivindicación 62, en donde dicho AGP cíclico es *N*-[(*R*)-3-dodecanoiloxitetradecanoil]-(*S*)-2-pirrolidinilmetil 2-deoxi-4-*O*-fosfono-2-[(*R*)-3-dodecanoiloxitetradecanoilamino]-3-*O*-[(*R*)-3-dodecanoiloxitetradecanoil]- β-*D*-glucopiranosido, o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo.

64. El método de la reivindicación 62, en donde dicho AGP cíclico es *N*-[(*R*)-3-decanoiloxitetradecanoil]-(*S*)-2-pirrolidinilmetil 2-deoxi-4-*O*-fosfono-2-[(*R*)-3-decanoiloxitetradecanoilamino]-3-*O*-[(*R*)-3-decanoiloxitetradecanoil]- β-*D*-glucopiranosido, o una sal farmacéuticamente aceptable de lo mismo.

M 76

J3A

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:
JOEL G. ACKERMAN
TOWNSEND AND TOWNSEND AND CREW LLP
TWO EMBARCADERO CENTER
EIGHTH FLOOR
SAN FRANCISCO, CA 94111-3834

PCT NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of Mailing
(day/month/year) 02 APR 2004

Applicant's or agent's file reference
14058-163PC 014058-01630PC

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No. PCT/US02/03581 /	International filing date (day/month/year) 04 February 2002 (04.02.2002) /	Priority date (day/month/year) NONE /
---	---	--

Applicant
CORIXA CORPORATION /

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

8.4-04
The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices)(Article 39(1))(see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

IPEE rec'd
UNDOCKETED BY Crew

Name and mailing address of the IPEA/US
Mail Stop PCT, Attn: IPEA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. (703) 305-3230

Authorized officer
Theodore J. Charles
Telephone No. 703/305-0196

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 14058-163PC	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/US02/03581	International filing date (day/month/year) 04 February 2002 (04.02.2002)	Priority date (day/month/year) NONE
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC IPC(7): A61K 31/70 and US Cl.: 514/32		
Applicant CORIXA CORPORATION		
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>2</u> sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of <u>0</u> sheets. 3. This report contains indications relating to the following items: - I ☒ Basis of the report - II ☐ Priority - III ☐ Non-establishment of report with regard to novelty, inventive step and industrial applicability - IV ☐ Lack of unity of invention - V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement - VI ☐ Certain documents cited - VII ☐ Certain defects in the international application - VIII ☐ Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 19 August 2003 (19.08.2003)	Date of completion of this report 22 March 2004 (22.03.2004)	
Name and mailing address of the IPEA/US Mail Stop PCT, Attn: IPEA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703) 305-3230	Authorized officer <i>Theodore J. Charles</i> Telephone No. 308-1235	

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet)(July 1998)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/US02/03581

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☒ the international application as originally filed.
- ☒ the description:
pages 1-32 as originally filed
pages NONE, filed with the demand
pages NONE, filed with the letter of _____.
- ☒ the claims:
pages 33-43 as originally filed
pages NONE, as amended (together with any statement) under Article 19
pages NONE, filed with the demand
pages NONE, filed with the letter of _____.
- ☒ the drawings.
pages NONE, as originally filed
pages NONE, filed with the demand
pages NONE, filed with the letter of _____.
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages NONE, as originally filed
pages NONE, filed with the demand
pages NONE, filed with the letter of _____.

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in printed form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages NONE
- ☐ the claims, Nos. NONE
- ☐ the drawings, sheets/fig NONE

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/US02/03581

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. STATEMENT

Novelty (N)	Claims <u>1-64</u>	YES
	Claims <u>NONE</u>	NO
Inventive Step (IS)	Claims <u>1-64</u>	YES
	Claims <u>NONE</u>	NO
Industrial Applicability (IA)	Claims <u>1-64</u>	YES
	Claims <u>NONE</u>	NO

2. CITATIONS AND EXPLANATIONS

Claims 1-64 meet the criteria set out in PCT Article 33(2)-(3), because the prior art does not teach or fairly suggest the method of using applicant's claimed compounds to ameliorate or substantially prevent an infectious disease, autoimmune disease or allergic condition as claimed by applicant.

Claims 1-64 the criteria set out in PCT Article 33(4), and thus have industrial applicability because the subject matter claimed can be made or used in industry.

----- NEW CITATIONS -----



FORMATO DE DIGITALIZACI N
RELACION DE ANEXOS



Royul
Technologies S.A.
Bogotá, Colombia

42

Expediente No		04084170	No de Folio
Item		No de unidades	✓
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	1	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

Sobre de Artes

43 48

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 84884170 00000000 Folios 47
Fecha (RD) : 2004-08-27 16:23 32
Tramite : 811 PCT-PATENT 379 FASE NACT 411 PRESENTAC
Dependencia : 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA	()	()
INCOMPLETA	()	()
DISEÑO INDUSTRIAL	()	()
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA	()	()
INCOMPLETA	()	()
ESQUEMA DE TRAZADO	()	()
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA	()	()
INCOMPLETA	()	()

Firma Responsable

Fecha

49
44



MANTENIMIENTO DE PROTOCOLOS

Número : 19663
Fecha : 03/09/1999
Conferido: CORIXA CORPORATION

Pais : ~~US~~ ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
Ciudad : 59 SEATTLE, WASHINGTON
Represent: S Sustituir : S Desistir : S
No. Radicacion : 99 55667 Clase: 0 Seev: 0 Seac: 0

scncia	Codigo	Ctr	Nombre
1	126	C	CASTILLO GRAU GERMAN
2	4933		CASTILLO GIBSONE ADRIANA
3	5371		CASTILLO GIBSONE LUIS FELIPE

50 45



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONE
Apoderado
CORIXA CORPORATION

Oficio N°
00478

ASUNTO:

Radicación N°	04-84170
Solicitud internacional	PCT/US02/03581
Fecha inicio fase nacional	27/03/2007
Trámite	011
Evento	379
Actuación	416
Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- La solicitud no contiene copia del documento en que consta la cesión del derecho de patente del inventor al solicitante o a su causante (Art. 26-k Decisión 486).
- El solicitante debe presentar un nuevo título, que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente (Regla 4.3 PCT, Art. 27, 27 Decisión 486, Circular Única 5.2.9).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha,

202044

10 SET. 2023

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Commutador: 3 820840 Fax: 3 505220
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 3153265 al 69
Fax: 3 505220. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia