



QF

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

08-93113

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR CONJUGADOS
DE POLIETILENGLICOL SOLUBLES EN AGUA DE INMUNOSOPRESORES
DE MACROLIDOS"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE WYETH

DOMICILIO NUEVO JERSEY, ESTADOS UNIDOS

74. APODERADO ALVARO CORREA OROGNEZ
T.P. 20.281

22. BOGOTÁ, D. C., SEPTIEMBRE 4, 2008

PETITORIO



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-093113- -00000-0000

Fecha: 2008-09-04 15:56:06 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 93

ción

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE :

☒ X

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒ X

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: WYETH

Dirección: Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940, Estados Unidos de América

Nacionalidad o Domicilio: Nueva Jersey, Estados Unidos de América

Lugar de Constitución: Delaware, Estados Unidos de América

Teléfono:

Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

☐

☐

C.C.

NIT

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

Dirección: Avenida 82 No.10-62 Piso 6

Teléfono: 634 1500

Fax: 376 2211

E-Mail: office.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

☒ X

NIT

☐

C.C.

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

79.143.366 de

Usaquén

TP 20.281

4

INVENTOR (ES)

Nombre: GU, Jianxin; RUPPEN, Mark; ZHU, Tianmin y FAWZI, Mahdi

Dirección: 267 Voorhis Avenue, River Edge, NJ 07661, Estados Unidos de América; 6 Lea Court, Garnerville, NY 10923, Estados Unidos de América; 5 Whitman Place, Monroe, NY 10950, Estados Unidos de América y 1 Dukes Court, Morristown, NJ 07960, Estados Unidos de América, respectivamente

(72)

Nacionalidad o Domicilio: Canadiense, Estadosunidense, Estadosunidense y Estadosunidense, respectivamente

5

PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US2007/005646

Fecha 05-MAR-07

Publicación Internacional No. WO/2007/103348

Fecha 13-SEP-07

6

Título (54)

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR CONJUGADOS DE POLIETILENGLICOL SOLUBLES EN AGUA DE INMUNOSUPRESORES DE MACROLIDOS

7

Clasificación Internacional (51)

A61K 47/48, A61P 37/06

8

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒ X

NO ☐

US

07-MAR-06

60/779,939

9

Comprobante de pago No.

08-61889

Fecha 01-AGO-08

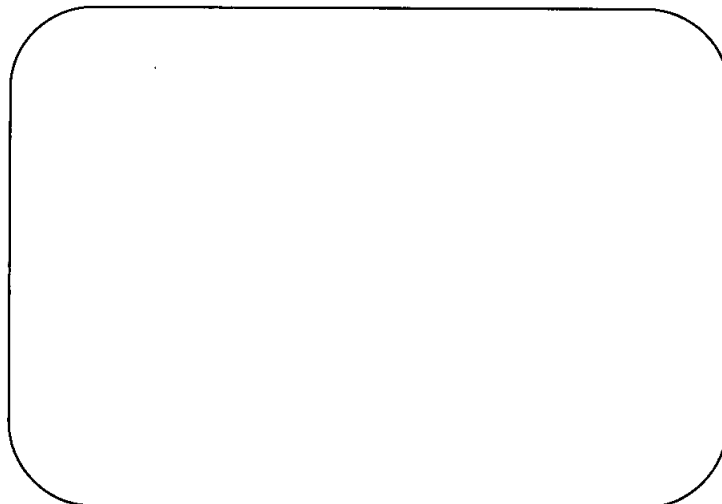
10

ANEXOS

- ☒ 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
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ 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 internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional 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 del 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
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Varios solicitud internacional

11

FIGURA CARATERISTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALVARO CORREA ORDÓÑEZ

FIRMA:

C.C. 79.143.366 de Usaquén

T.P. 20.281

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

RECIBO DE PAGO

00003

2008 10.14

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-093113- -00000-0000

Fecha: 2008-09-04 15:56:06

Dep. 2020 NUECREACION

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 93

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 61,889
FECHA : AGOSTO 1 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	79632243	01/08/2008	28,350,900.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

4

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 446/08 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 4 de agosto de 2008 por la Sra. María Teresa Lara, c.c. 41.568.055 de Bogotá, Traductora Oficial según Resolución No. 01016 del 2 de octubre de 1998, expedida por el Ministerio de Justicia.

=====

Poder otorgado por WYETH para su representación en relación con asuntos de propiedad industrial en Colombia. Certificación notarial suscrita por Michelle L. McGowan, Notario Público del estado de Nueva Jersey, y legalizaciones subsiguientes.

EL PODER Y LA CERTIFICACIÓN NOTARIAL NO SE TRADUCEN POR ENCONTRARSE EN INGLÉS Y ESPAÑOL EN EL DOCUMENTO ORIGINAL.

(Fdo.) Michelle L. McGowan

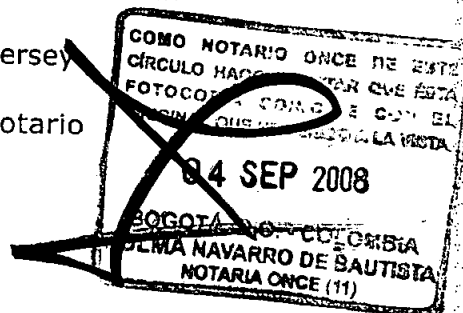
[Sello] MICHELLE L. MCGOWAN
Notario Público, Estado de Nueva Jersey
No. 2108903
Habilitada en el Condado de Morris
La comisión expira el 9 de febrero de 2011

(Sello notarial
en relieve)

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por: Michelle L. McGowan
3. actuando en calidad de: Notario Público de Nueva Jersey
4. lleva el sello/timbre de: Michelle L. McGowan, Notario



CERTIFICADO

5. en Trenton, Nueva Jersey
6. el día 28 de julio de 2008
7. por R. David Rousseau, TESORERO DE NUEVA JERSEY
8. No. A334737
9. Sello/Timbre:
10. Firma

(Sello del Estado
de Nueva Jersey)

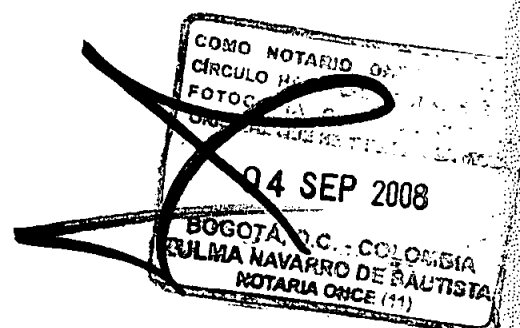
(Fdo.) R. David Rousseau

La anterior es traducción fiel y completa del documento en referencia, de la cual se deja copia en este archivo para su confrontación.

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION RA-0148
DE MINISTERIO

Maria Teresa Lara R.

María Teresa Lara R.
c.c. 41.568.055 de Bogotá
Traductora Oficial según
Resolución No. 01016 del
2 de octubre de 1998, del
Ministerio de Justicia



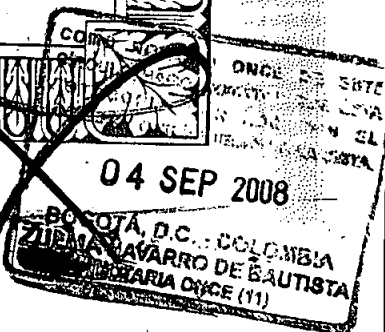
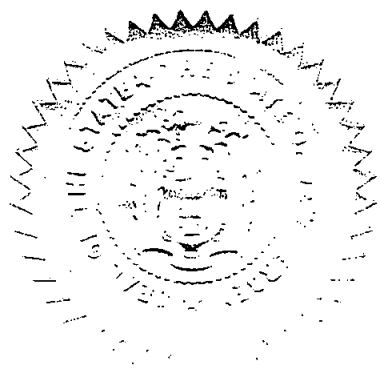
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MICHELLE L MC GOWAN
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MICHELLE L MC GOWAN, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 28TH DAY OF JULY 2008
7. BY: R. David Rousseau, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A334737
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



Colombia

Baker & McKenzie Colombia S.A.
Av. 82 No. 10 - 62 6th Floor
Bogotá, Colombia

NIT: 860.068.840-3
Tel: +57 1 634 1500
Fax: +57 1 376 2211
www.bakernet.com

POWER OF ATTORNEY

The undersigned.

WYETH

with offices at

**Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
United States of America**

declares that it hereby grants to

**ALVARO CORREA-ORDOÑEZ and/or
OLGA GEORGETTE OTERO and/or
RICARDO METKE and/or
JUAN PABLO CONCHA**

all members of the law firm Baker & McKenzie Colombia S.A., with domicile at Av. 82 No. 10 - 62, 6th floor, of Bogotá D. C., Colombia, and for so long as they remain members of the law firm, a full and sufficient Power of Attorney to obtain the protection of my (our) industrial property for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before administrative, and judicial authorities or persons, in all matters concerning the following: a) obtainment of patents, including filing of assignments, change of name or address, and at my (our) specific direction, voluntary cancellation, defending and filing of oppositions, cancellations, annulment and criminal actions, and in general the civil, criminal, and administrative processes relating to those rights.

I hereby ratify all lawful actions previously taken on behalf of this company by the aforementioned attorneys with respect to the mentioned matters.

Done and subscribed in

On the 25th day of July, 2008

Gale F. Matthews
Assistant Secretary

Signature of the person issuing the Power

PODER DE ABOGADO

La abajo firmada,

WYETH

con oficinas en

**Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
Estados Unidos de América**

declara por el presente que otorga a

**ALVARO CORREA-ORDOÑEZ y/o
OLGA GEORGETTE OTERO y/o
RICARDO METKE y/o
JUAN PABLO CONCHA**

todos miembros de la firma de abogados Baker & McKenzie Colombia S.A., con domicilio en la Av. 82 No. 10 - 62 Piso 6 en Bogotá D. C., Colombia, y hasta tanto ellos continúen siendo miembros de la firma, poder amplio y suficiente para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial a, cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante autoridades o personas del orden administrativo y judicial, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes, incluyendo presentación de traspasos, cambio de nombre o dirección y bajo mi (nuestra) expresa(s) instrucción(es), cancelación voluntaria, defensa y presentación de oposiciones, cancelaciones, nulidades, y en general procesos civiles, penales, administrativos relacionados con estos derechos.

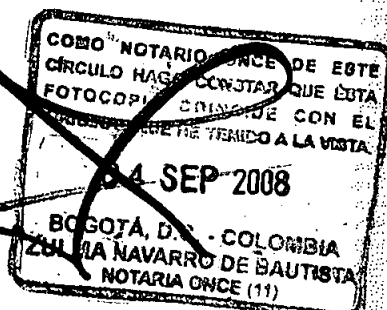
Igualmente, ratifico todo lo actuado en derecho hasta el momento en nombre de esta compañía por cualquiera de los mencionados apoderados en los casos mencionados.

Dado y firmado en

A los 25 días del mes de julio de 2008

Gale F. Matthews
Subsecretario

Firma de la persona que firma el Poder



NOTARIAL CERTIFICATION

On this 25th day of July
2008, the undersigned Notary

CERTIFIES

1. That **Gale F. Matthews**

set his hand on the foregoing document.

2. That the grantor is to me personally known and that he/she has legal capacity to execute the instrument.

3. That the grantor has executed the foregoing document as

Assistant Secretary

of the judicial person **WYETH**

4. That the judicial person **WYETH**
having its home office in

Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
United States of America

is duly organized, has present legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

5. That the grantor has in fact the referred to authority and that his/her representation is legal.

6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic documents for such purpose exhibited to me and which I mention specifically, giving their dates and their origin or source:

Minutes of the Board of Directors Meeting held on May 24, 2008.

Michelle L. McGowan
Notary Public

MICHELLE L. MCGOWAN
Notary Public, State of New Jersey
No. 2108903
Qualified in Morris County
Commission Expires Feb. 9, 2011

CERTIFICACION NOTARIAL

A los 25 días del mes de julio
de 2008, el suscrito Notario

DA FE

- 1 Que **Gale F. Matthews**

suscribió de su puño y letra el documento que antecede.

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.

- 3 Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

Subsecretario

de la persona jurídica **WYETH**

- 4 Que la persona jurídica **WYETH**
con sede en

Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
Estados Unidos de América

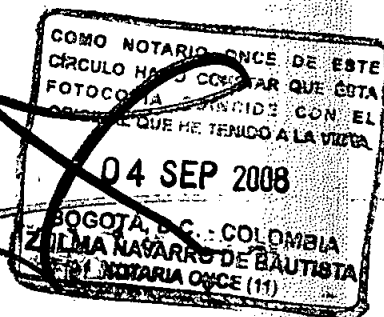
está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se otorga el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

- 5 Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta y que ésta es legítima.

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

Actas de la reunión de la Junta Directiva
celebrada el 24 de mayo de 2008.

El Notario Público



TRADUCCIÓN OFICIAL No. 490/08 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 19 de agosto de 2008 por la Sra. María Teresa Lara, c.c. 41.568.055 de Bogotá, Traductora Oficial según Resolución No. 01016 del 2 de octubre de 1998, expedida por el Ministerio de Justicia.

= = = = =

Cesión a WYETH del invento titulado "PROCESO PARA PREPARAR CONJUGADOS DE POLIETILENGLICOL SOLUBLES EN AGUA DE INMUNOSUPRESORES MACROLIDOS". Certificación notarial suscrita por Barbara A. Kiely, Notario Público del estado de Nueva Jersey, y legalizaciones subsiguientes.

AM102114

DECLARACIÓN JURAMENTADA

Yo, Michelle L. McGowan, Asociada para Registros Internacionales de Wyeth, certifico por la presente que la copia adjunta ha sido comparada con la Cesión original (para la U.S.S.N. 60/779,939, y cualquier equivalente legal de la misma en un país extranjero, para el invento titulado: "PROCESO PARA PREPARAR CONJUGADOS DE POLIETILENGLICOL SOLUBLES EN AGUA DE INMUNOSUPRESORES MACROLIDOS"), fechada el 20 de marzo de 2006 de Mahdi Fawzi; fechada el 21 de marzo de 2006 de Mark Ruppen; fechada el 27 de marzo de 2006 de Jianxin Gu; y fechada el 31 de marzo de 2006 de Tianmin Zhu a Wyeth y que la citada copia es fiel copia del original.

Dado a los 3 días del mes de junio de 2008, en Madison, Nueva Jersey, Estados Unidos de América.

WYETH

(Fdo.) Michelle L. McGowan

Michelle L. McGowan
Asociada para Registros Internacionales

PARA USO EN COLOMBIA

TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE MINISTERIO DE JUSTICIA

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva Jersey)
)
 Condado de Morris)

A los 3 días del mes de junio de 2008, ante mi personalmente compareció Michelle L. McGowan, Asociada para Registros Internacionales de Wyeth, a quien conozco y de quien me consta que es la persona descrita en el instrumento anterior y quien lo suscribió, y reconoció ante mi haber suscrito el mismo.

(Fdo.) Barbara A. Kiely
Notario Público

(Sello notarial
en relieve)

[Sello] Barbara A. Kiely ID. 33893
Notario Público de Nueva Jersey
Mi comisión expira el 20 de junio de 2009

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 0701
DE MINISTERIA

Expediente No: AM-102114L1
Patente

Cesión de Inventario

En virtud del pago por la CESIONARIA al CEDENTE de contraprestación válida y valiosa, el recibo de la cual se reconoce por la presente, el CEDENTE:

- (1) Nombre Completo del Inventor: JIANXIN GU
Residencia: 267 VOORHIS AVENUE, RIVER EDGE, NJ 07661
Ciudadanía: CANADÁ

- (2) Nombre Completo del Inventor: MARK RUPPEN
Residencia: 6 LEA COURT, GARNERVILLE, NY 10923
Ciudadanía: E.U.A.

(3) Nombre Completo del Inventor: TIANMIN ZHU
Residencia: 5 WHITMAN PLACE, MONROE, NY 10950
Ciudadanía: E.U.A.

(4) Nombre Completo del Inventor: MAHDI FAWZI
Residencia: 1 DUKES COURT, MORRISTOWN, NJ 07960
Ciudadanía: E.U.A.

por la presente vende, cede y traspasa a la CESIONARIA:

Wyeth
Five Giralda Farms
Madison, NJ 07940

y a los sucesores, cesionarios y representantes legales de la CESIONARIA, todo derecho, título e interés para los Estados Unidos y sus posesiones territoriales y en todos los países extranjeros, incluidos todos los derechos a reclamar prioridad, en y sobre el invento titulado:

PROCESO PARA PREPARAR CONJUGADOS DE POLIETILENGLICOL SOLUBLES EN AGUA DE INMUNOSUPRESORES MACROLIDOS

e inventado por el CEDENTE y los siguientes inventores adicionales, en caso de haberlos:

y el cual se encuentra en la Solicitud Provisional de los E.U. No. 60/779,939 presentada el: 7 de marzo de 2006

[X] Yo/nosotros, el CEDENTE que firma/firmamos a continuación, por la presente autorizo/autorizamos y solicito/solicitamos la inserción anterior del número de solicitud y fecha de presentación, una vez que éstos se conozcan,

[marcar también si se están cediendo solicitud(es) extranjera(s)]

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION DE MINISTERIO
DE JUSTICIA

[X] y cualquier equivalente legal de la misma en un país extranjero, incluyendo el derecho a reclamar prioridad, incluidas todas y cada una de las mejoras allí divulgadas, y en y sobre todas las Patentes que hayan de obtenerse para dicho invento en virtud de la solicitud anterior o cualquier solicitud provisional, no provisional, de continuación, divisional, de renovación o sustituta de la misma posteriormente presentada, y respecto de Patentes, cualquier reemisión o reexamen de las mismas.

El CEDENTE pacta por el presente que no se ha hecho ni se hará ni se realizará ninguna cesión, venta, acuerdo o gravamen que pudiese entrar en conflicto con esta cesión.

El CEDENTE autoriza a la CESIONARIA a presentar solicitudes y recibir Patentes para dicho invento en cualquiera de dichos países en su propio nombre, o en nombre del CEDENTE, a su elección.

El CEDENTE pacta y acuerda suscribir u obtener cualquier garantía adicional necesaria del título sobre dicho invento y cualquier Patente que pueda expedirse para el mismo y, en cualquier momento, a solicitud y por cuenta de la CESIONARIA, entregar cualquier testimonio en cualquier interferencia, litigio o proceso relacionado con el mismo y otorgar todos los documentos que puedan ser necesarios o convenientes para perfeccionar el título sobre dicho invento o cualquier Patente que pueda otorgarse para el mismo a la CESIONARIA, sus sucesores, cesionarios u otros representantes legales y, en cualquier momento, a solicitud y por cuenta de la CESIONARIA, suscribir cualquier continuación, continuación en parte, solicitud divisional, de renovación o sustituta de la misma, y en cuanto a Patentes y reemisión o reexamen de las mismas, o cualquier otra solicitud adicional de Patente para dicho invento o cualquier parte del mismo, todas las cuales solicitudes y

cualesquiera Patentes que se expidan sobre las mismas son por la presente cedidas a la CESIONARIA, y hará todos los juramentos o declaraciones lícitos, y realizará todo los actos lícitos requeridos para adquirir las mismas, sin otra compensación, pero por cuenta de la CESIONARIA, sus sucesores, cesionarios u otros representantes legales.

El CEDENTE autoriza y solicita al Comisionado de Patentes expedir todas y cada una de las Patentes de los Estados Unidos para dicho invento, resultantes de cualquiera de las anteriores solicitudes a su CESIONARIA.

(Fdo.) Jianxin Gu
JIANXIN GU

27 Marzo 2006
Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva York }
 ss:
Condado de Rockland }

A los 27 días del mes de marzo de 2006, compareció personalmente ante mí **JIANXIN GU**, a quien conozco como la misma persona descrita en el instrumento anterior y quien lo otorgó, y reconoció haber otorgado el mismo, por su propia voluntad y para los propósitos allí señalados.

(Fdo.) RoseAnn D. Jastrow
Notario Público

(Fdo.) Mark Ruppen
MARK RUPPEN

21 Marzo 2006
Fecha

RECONOCIMIENTO

MARIA TERESA LABA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 07510
DE MINISTERIO

Estado de Nueva York }
 ss:
 Condado de Rockland }

A los 21 días del mes de marzo de 2006, compareció personalmente ante mí
MARK RUPPEN, a quien conozco como la misma persona descrita en el
 instrumento anterior y quien lo otorgó, y reconoció haber otorgado el mismo,
 por su propia voluntad y para los propósitos allí señalados.

(Fdo.) RoseAnn D. Jastrow
 Notario Público

[Sello] ROSEANN D. JASTROW
 NO. 01JA6085818
 HABILITADA EN EL CONDADO DE ROCKLAND
 MI COMISIÓN EXPIRA 01-06-2007

(Fdo.) Tianmin Zhu
 TIANMIN ZHU

31 Marzo 2006
 Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva York }
 ss:
 Condado de Rockland }

A los 31 días del mes de marzo de 2006, compareció personalmente ante mí
TIANMIN ZHU, a quien conozco como la misma persona descrita en el
 instrumento anterior y quien lo otorgó, y reconoció haber otorgado el mismo,
 por su propia voluntad y para los propósitos allí señalados.

(Fdo.) Janice A. White
 Notario Público

[Sello] JANICE A. WHITE
 NOTARIO PÚBLICO – ESTADO DE NUEVA YORK
 NO. 01-WH6052604
 HABILITADA EN EL CONDADO DE ROCKLAND
 MI COMISIÓN EXPIRA 12-26-2006

MARIA TERESA LARA R.
 TRADUCTORA OFICIAL
 RESOLUCION Nº 01/01/06
 DE MINISTERIO

(Fdo.) Mahdi Fawzi
MAHDI FAWZI

20 Marzo 2006
Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva York }
 ss:
Condado de Rockland }

A los 20 días del mes de marzo de 2006, compareció personalmente ante mí **MAHDI FAWZI**, a quien conozco como la misma persona descrita en el instrumento anterior y quien lo otorgó, y reconoció haber otorgado el mismo, por su propia voluntad y para los propósitos allí señalados.

(Fdo.) Janice A. White
Notario Público

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA CERTIFICADA
RESOLUCION NO. 01810
DE MINISTERIO DE JUSTICIA

[Sello] JANICE A. WHITE
NOTARIO PÚBLICO – ESTADO DE NUEVA YORK
NO. 01-WH6052604
HABILITADA EN EL CONDADO DE ROCKLAND
MI COMISIÓN EXPIRA 12-26-2006

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- 1. País: Estados Unidos de América
- 2. Este documento público ha sido firmado por: Barbara A. Kiely
- 3. actuando en calidad de: Notario Público de Nueva Jersey
- 4. lleva el sello/timbre de: Barbara A. Kiely, Notario

CERTIFICADO

- 5. en Trenton, Nueva Jersey
- 6. el día 4 de junio de 2008

- 7. por R. David Rousseau, TESORERO DE NUEVA JERSEY
- 8. No. A329275
- 9. Sello/Timbre:
- 10. Firma

(Sello del Estado
de Nueva Jersey)

(Fdo.) R. David Rousseau

=====

La anterior es traducción fiel y completa del documento en referencia, de la cual se deja copia en este archivo para su confrontación.



María Teresa Lara R.
c.c. 41.568.055 de Bogotá
Traductora Oficial según
Resolución No. 01016 del
2 de octubre de 1998, del
Ministerio de Justicia



MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE OCTUBRE DE 1998
DE MINISTERIO DE JUSTICIA

80017
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
BARBARA A KIELY
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
BARBARA A KIELY, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 4TH DAY OF JUNE 2008
7. BY: R. David Rousseau, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A329275
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



Maria Teresa Lara R.

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01510
DE MINISTERIA

490/08

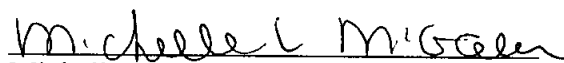
AM102114

AFFIDAVIT

I, Michelle L. McGowan, International Filing Associate of Wyeth, do hereby certify that the attached copy has been compared with the original Assignment (for U.S.S.N. 60/779,939, and any legal equivalent thereof in a foreign country, for the invention entitled: "PROCESS FOR PREPARING WATER-SOLUBLE POLYETHYLENE GLYCOL CONJUGATES OF (MACROLIDE IMMUNOSUPPRESSANTS") dated March 20, 2006 from Mahdi Fawzi; dated March 21, 2006 from Mark Ruppen; dated March 27, 2006 from Jianxin Gu; and dated March 31, 2006 from Tianmin Zhu to Wyeth and that the said copy is a true copy of the original.

Dated this 3rd day of June, 2008 at Madison, New Jersey, United States of America.

WYETH

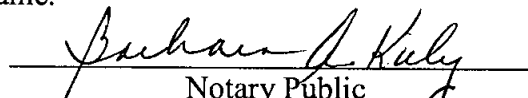

Michelle L. McGowan
International Filing Associate

TO BE USED IN COLOMBIA

ACKNOWLEDGMENT

State of New Jersey)
)
County of Morris)

On this 3rd day of June, 2008, before me personally appeared Michelle L. McGowan, International Filing Associate of Wyeth, to me known and known to me to be the individual described in and who executed the foregoing instrument, and she acknowledged to me that she executed the same.


Notary Public

Barbara A. Kiely ID. 33893
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires June 20, 2009

Assignment of Invention

In consideration of the payment by ASSIGNEE to ASSIGNOR of good and valuable consideration, the receipt of which is hereby acknowledged,
ASSIGNOR:

(1) Full Name of Inventor: JIANXIN GU
Residence: 267 VOORHIS AVENUE, RIVER EDGE, NJ 07661
Citizenship: CANADA

(2) Full Name of Inventor: MARK RUPPEN
Residence: 6 LEA COURT, GARNERVILLE, NY 10923
Citizenship: US

(3) Full Name of Inventor: TIANMIN ZHU
Residence: 5 WHITMAN PLACE, MONROE, NY 10950
Citizenship: US

(4) Full Name of Inventor: MAHDI FAWZI
Residence: 1 DUKES COURT, MORRISTOWN, NJ 07960
Citizenship: US

hereby sells, assigns and transfers to ASSIGNEE:

Wyeth
Five Giralda Farms
Madison, NJ 07940

and the successors, assigns and legal representatives of the ASSIGNEE the entire right, title and interest for the United States and its territorial possessions and in all foreign countries, including all rights to claim priority, in and to the invention entitled:

**PROCESS FOR PREPARING WATER-SOLUBLE POLYETHYLENE GLYCOL
CONJUGATES OF MACROLIDE IMMUNOSUPPRESSANTS**

and invented by ASSIGNOR and the following additional inventors, if any:

and which is found in U.S. Provisional Application No. 60/779,939 filed on: March 7, 2006

☒ I/we the ASSIGNOR signing below, hereby authorize and request insertion above of the application number and filing date, when they become known.

[also check if foreign application(s) is(are) also being assigned]

☒ and any legal equivalent thereof in a foreign country,

including the right to claim priority, including any and all improvements disclosed therein, and in and to all Letters Patent to be obtained for said invention by the above application or any subsequently filed provisional, nonprovisional, continuation, divisional, renewal, or substitute thereof, and as to Letters Patent any reissue or re-examination thereof.

ASSIGNORS hereby covenants that no assignment, sale, agreement or encumbrance has been or will be made or entered into which would conflict with this assignment.

ASSIGNORS authorizes ASSIGNEE to make applications for and to receive Letters patent for said invention in any of said countries in its own name, or in ASSIGNOR's name, at its election.

ASSIGNORS covenants and agrees to execute or procure any further necessary assurance of the title to said invention and any Letters Patent which may issue therefore and to, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE deliver any testimony in any interference, litigation or proceeding related thereto and execute all papers that may be necessary or desirable to perfect the title to said invention or any Letters Patent which may be granted therefore in ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives, and that to, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE execute any continuation, continuation-in-part, divisional, renewal or substitute thereof, and as to Letters Patent and reissue or re-examination thereof, or any other additional applications of Letters Patent for said invention or any part thereof, all of which applications and any Letters Patent issuing thereon are hereby assigned to ASSIGNEE, and will make all rightful oaths or declarations, and do all lawful acts requisite for procuring the same therein, without further compensation, but at the expense of ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives.

ASSIGNORS authorizes and requests the Commissioner of Patents to issue any and all Letters Patent of the United States for said invention, resulting from any of the aforesaid applications to its ASSIGNEE.

JIANXIN GU

27 March 2006
Date

ACKNOWLEDGMENT

State of New York }

County of Rockland }

ss:

On the 27th day of March 2006, **JIANXIN GU** personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

Rose Ann D. Jastrow
Notary Public

MARK RUPPEN

21 Mar 06
Date

ACKNOWLEDGMENT

State of New York }

County of Rockland }

ss:

On the 21st day of March 2006, **MARK RUPPEN** personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

ROSEANN D. JASTROW
NO. 01JA6085816
QUALIFIED IN ROCKLAND COUNTY
MY COMMISSION EXPIRES 01-06-20 07

Rose Ann D. Jastrow
Notary Public

00022

TIANMIN ZHU

Date

31-Mar-2006

ACKNOWLEDGMENT

State of New York }
County of Rockland } ss:

On the 31 day of March 2006, **TIANMIN ZHU** personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

JANICE A. WHITE
NOTARY PUBLIC - STATE OF NEW YORK
NO. 01-WH6052604
QUALIFIED IN ROCKLAND COUNTY
MY COMMISSION EXPIRES 12-26-2006

Janice A. White
Notary Public

MAHDI FAWZI

Date

March 20, 2006

ACKNOWLEDGMENT

State of New York }
County of Rockland } ss:

On the 20 day of March 2006, **MAHDI FAWZI** personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

JANICE A. WHITE
NOTARY PUBLIC - STATE OF NEW YORK
NO. 01-WH6052604
QUALIFIED IN ROCKLAND COUNTY
MY COMMISSION EXPIRES 12-26-2006

Janice A. White
Notary Public

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
13 September 2007 (13.09.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/103348 A3(51) International Patent Classification:
A61K 47/48 (2006.01) A61P 37/06 (2006.01)(21) International Application Number:
PCT/US2007/005646

(22) International Filing Date: 5 March 2007 (05.03.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/779,939 7 March 2006 (07.03.2006) US(71) Applicant (for all designated States except US): Wyeth
[US/US]; Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): GU, Jianxin
[CA/US]; 267 Voorhis Avenue, River Edge, NJ 07661
(US). RUPPEN, Mark [US/US]; 6 Lea Court, Garnerville,
NY 10923 (US). ZHU, Tianmin [US/US]; 5 Whitman
Place, Monroe, NY 10950 (US). FAWZI, Mahdi [US/US];
1 Dukes Court, Morristown, NJ 07960 (US).(74) Agents: KODROFF, Cathy, A. et al.; Howson and How-
son, 501 Office Center Drive, Suite 210, Fort Washington,
PA 19034 (US).(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS,
JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ,
NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU,
SC, SD, SE, SG, SK, SI, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

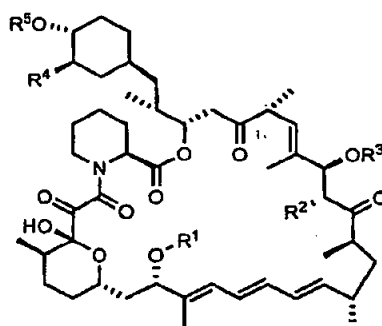
(88) Date of publication of the international search report:
8 May 2008

WO 2007/103348 A3

(54) Title: PROCESS FOR PREPARING WATER-SOLUBLE POLYETHYLENE GLYCOL CONJUGATES OF MACROLIDE
IMMUNOSUPPRESSANTS(57) Abstract: Processes are described for preparing 42-pegylated rapamycins including reacting a rapamycin with an acylating
agent in the presence of a lipase to form an acylated rapamycin and reacting the acylated rapamycin with a methoxy poly(ethylene
glycol) derivative in the presence of a base. Also described are processes for preparing 32-pegylated tacrolimus and/or ascomycin
using these steps.

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A process for preparing polyethylene glycol conjugates of immunosuppressive macrolides, comprising:
 - (a) reacting an acylating agent with an immunosuppressive macrolide having a shikimic acid derived cyclohexyl region in the presence of a lipase to form an acylated macrolide;
 - (b) reacting the acylated macrolide with a methoxy poly(ethylene glycol) derivative or thiol-terminated poly(ethylene glycol) derivative in the presence of a base.
2. The process according to claim 1, wherein the immunosuppressive macrolide is a rapamycin, said rapamycin being regiospecifically acylated at the 42-position.
3. The process according to claim 1 or 2, wherein the immunosuppressive macrolide is of the structure:



wherein:

- R^1 is selected from the group consisting of H, and alkyl, alkenyl, aryl, and arylalkyl;
- R^2 is selected from the group consisting of H, hydroxyl, and -O-alkyl;
- R^3 is selected from the group consisting of H, alkyl, alkenyl, aryl, arylalkyl, and $-C(O)R^{31}$;
- R^{31} is selected from the group consisting of H, alkyl, alkenyl, aryl, and arylalkyl;

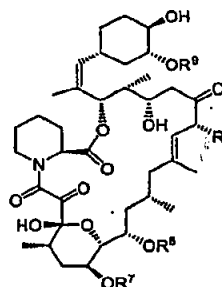
- R^4 is selected from the group consisting of H, hydroxyl, and -O-alkyl;
 R^5 is selected from the group consisting of H, hydroxyalkyl, hydroxyalkenyl, hydroxyaryl, hydroxyaralkyl, and $-C(O)R^{51}$; and
 R^{51} is selected from the group consisting of hydroxyalkyl, hydroxyalkenyl, hydroxyaryl, and hydroxyaralkyl.

4. The process according to claim 1 or 2, wherein the immunosuppressive macrolide is 42-O-(2-hydroxy)ethyl rapamycin.

5. The process according to claim 1 or 2, wherein the immunosuppressive macrolide is CCI-779.

6. The process according to claim 1, wherein the immunosuppressive macrolide is selected from the group consisting of tacrolimus and ascomycin, said tacrolimus and said ascomycin being regiospecifically acylated at the 32-position.

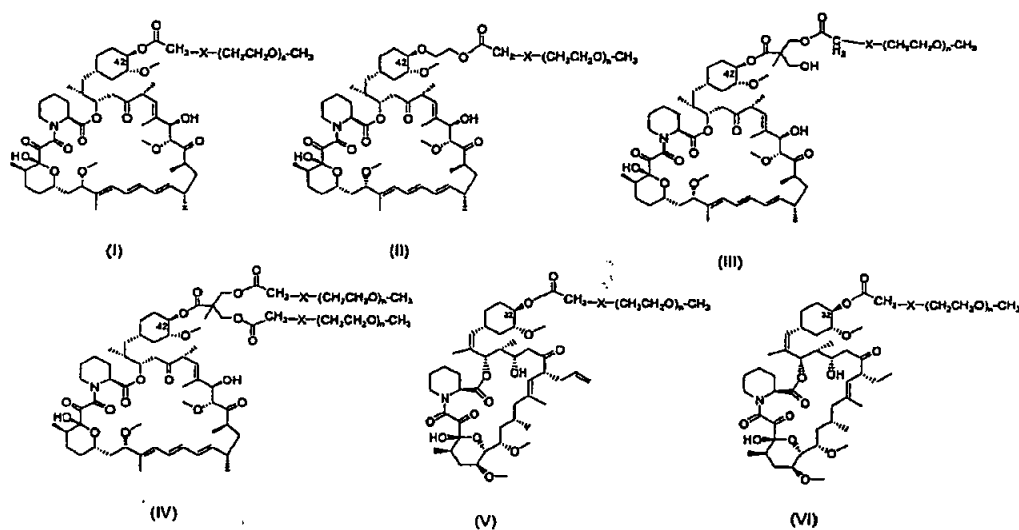
7. The process according to claim 1 or 6, wherein said immunosuppressive macrolide is of the structure:



wherein:

- R^7 , R^8 , R^9 are independently H or alkyl;
 R is ethyl or allyl.

8. A process for preparing a pegylated immunosuppressive macrolide selected from the group consisting of formula I, formula II, formula III, formula IV, formula V, and formula VI:



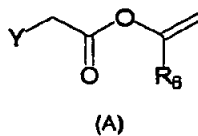
wherein:

n is an integer from 10 to 1000;

X is O or S;

wherein said process comprising:

(a) reacting the macrolide with an acylating agent in the presence of a lipase to form an acylated macrolide, wherein said acylating agent is of the structure:



wherein:

R_6 is H or CH_3 ;

Y is a leaving group; and

(b) reacting the acylated macrolide with a methoxy poly(ethylene glycol) derivative in the presence of a base, wherein said methoxy poly(ethyleneglycol) derivative is of the structure:



wherein:

n is an integer from 10 to 1000; and

X is O or S.

9. The process according to any of claims 1 to 8, wherein said lipase is a microbial lipase from microorganisms comprising *Aspergillus niger*, *Candida antarctica*, *Candida rugosa*, *Mucor miehei*, *Pseudomonas cepacia*, *Pseudomonas fluorescens*, or *Rhizopus delemar*.

10. The process according to any of claims 1 to 9, wherein said lipase is from *Candida antarctica*.

11. The process according to any of claims 1 to 10, wherein said lipase is immobilized *Candida antarctica* type B (preferably immobilized on an acrylic resin).

12. The process according to any of claims 1 to 9, wherein said lipase is lipase PS from *Pseudomonas cepacia*.

13. The process according to any of claims 1 to 9 or 12, wherein said lipase is immobilized lipase PS-C from *Pseudomonas cepacia* where the enzyme is immobilized on diatomaceous earth or on a ceramic support, for example, Amano II™ lipase or lipase PS-D Amano I™ lipase.

14. The process according to any of claims 1 to 8, wherein step (a) is performed in an organic solvent selected from the group consisting of toluene, tert-butyl methyl ether, ethyl ether, tetrahydrofuran, acetonitrile, methylene chloride, chloroform, hexane, dioxane and mixtures thereof.

15. The process according to any of claims 1 to 14, wherein step (a) is performed at 20 to 70 °C.

16. The process according to any claims 1 to 15, wherein step (a) further comprises using molecular sieves.

17. The process according to claim 16, wherein step (a) is performed at 40 °C in tert-butyl methyl ether, said acylating agent is vinyl bromoacetate, said lipase is immobilized *Candida antarctica* lipase B (preferably immobilized on an acrylic resin), and said molecular sieves are 5 Å molecular sieves.

18. The process of any of claims 8 to 17, wherein Y is I, Br, or Cl.

19. The process according to any of claims 1 to 18, wherein the acylating agent is vinyl bromoacetate.

20. The process according to any of claims 1 to 19, wherein said base in step (b) is a tertiary amine.

21. The process according to claim 20, wherein said tertiary amine is aliphatic or aromatic.

22. The process according to claim 20, wherein said tertiary amine is a trialkylamine.

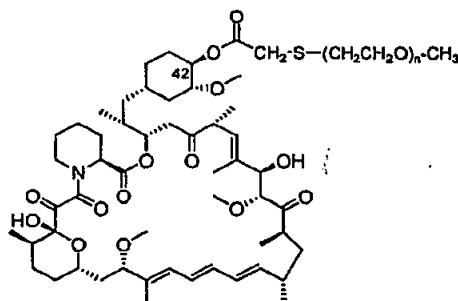
23. The process according to any of claims 1 to 19, wherein said base is diisopropylethylamine.

24. The process according to any of claims 8 to 23, wherein said methoxy poly(ethylene glycol) derivative is a methoxy poly(ethylene glycol) thiol compound.

25. The process according to claim 24, wherein said methoxy poly(ethylene glycol) thiol has an average molecular weight of 400 to 30000.

26. The process according to claim 25, wherein said methoxy poly(ethylene glycol) thiol has an average molecular weight of 5000.

27. A process for preparing a pegylated rapamycin of the structure:



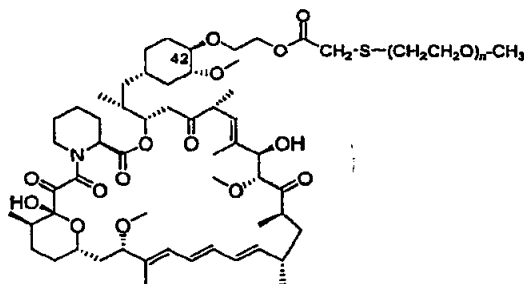
wherein:

n is 105-115;

wherein said process comprises:

- (a) reacting rapamycin with vinyl bromoacetate in the presence of immobilized *Candida antarctica* lipase B (preferably immobilized on an acrylic resin) to form an acylated rapamycin; and
- (b) reacting the acylated rapamycin with methoxy poly(ethylene glycol) thiol having an average molecular weight of 5000 in the presence of diisopropylethylamine.

28. A process for preparing a pegylated everolimus of the structure:

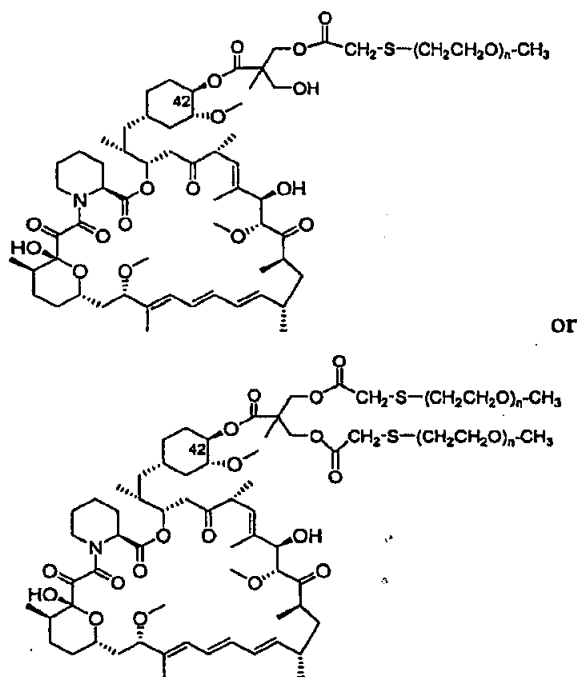


wherein, n is 105-115 and said process comprises:

- (a) reacting everolimus with vinyl bromoacetate in the presence of immobilized *Candida antarctica* lipase B (preferably immobilized on an acrylic resin) to form an acylated everolimus; and
- (b) reacting the acylated everolimus with methoxy poly(ethylene glycol) thiol having an average molecular weight of 5000 in the presence of diisopropylethylamine.

00030

29. A process for preparing a pegylated CCI-779 of the structure:

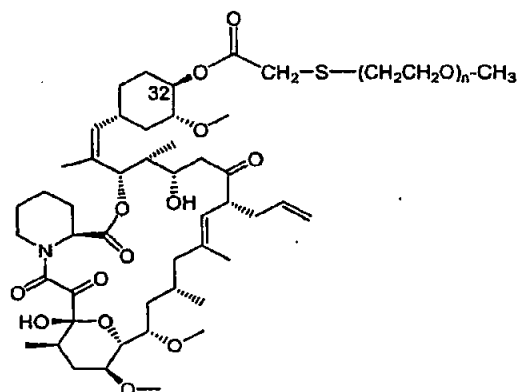


wherein, n is 105-115 and said process comprises:

- (a) reacting CCI-779 with vinyl bromoacetate in the presence of immobilized *Candida antarctica* lipase B (preferably immobilized on an acrylic resin) to form an mono-acylated or bis-acylated CCI-779; and
- (b) reacting the acylated CCI-779 with methoxy poly(ethylene glycol) thiol having an average molecular weight of 5000 in the presence of diisopropylethylamine.

30. A process for preparing a pegylated tacrolimus of the structure:

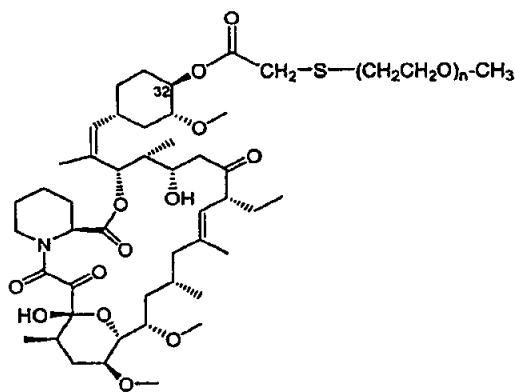
03331



wherein, n is 105-115 and said process comprises:

- (a) reacting tacrolimus with vinyl bromoacetate in the presence of immobilized *Candida antarctica* lipase B (preferably immobilized on an acrylic resin) to form an acylated tacrolimus; and
- (b) reacting the acylated tacrolimus with methoxy poly(ethylene glycol) thiol having an average molecular weight of 5000 in the presence of diisopropylethylamine.

31. A process for preparing a pegylated tacrolimus of the structure:



wherein, n is an integer from 105 to 115, and said process comprises:

- (a) reacting tacrolimus with vinyl bromoacetate in the presence of immobilized *Candida antarctica* lipase B (preferably immobilized on an acrylic resin) to form an acylated tacrolimus; and

(b) reacting the acylated tacrolimus with methoxy poly(ethylene glycol) thiol having an average molecular weight of 5000 in the presence of diisopropylethylamine.

32. A product prepared by any of the processes of claims 1 to 31.

03923

TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES

PCT

5

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(Artículo 18 y Reglas 43 y 44 de PCT)

1	Referencia del expediente del solicitante o agente AM-102114PCT	PARA CONTINUAR LA TRAMITACION	ver formulario PCT/ISA/220 así como el Punto 5, si aplica
	Solicitud internacional No. PCT/US2007/005646	Fecha de presentación internacional (dd/mm/aaaa) 05/03/2007	Fecha de prioridad (Primera) (dd/mm/aaaa) 07/03/2006
1	Solicitante WYETH		

Este reporte de búsqueda internacional, elaborado por esta Administración que se encarga de la Búsqueda Internacional, se transmite al solicitante, conforme al Artículo 18. Se remite una copia del mismo a la Oficina Internacional.

2 Este Reporte de Búsqueda Internacional comprende un total de 4 hojas.

[X] También se adjunta una copia de cada uno de los documentos de la técnica anterior citados en este reporte.

1. Base del reporte

2 a. Con respecto al idioma, la búsqueda internacional se realizó con base en [X] la solicitud internacional en el idioma en el cual se presentó, [] una traducción de la solicitud internacional en , que es el idioma de la traducción proporcionada para los fines de la búsqueda internacional (Reglas 12.3(a) y 23.1(b).

b. [] Con respecto a cualquier secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos descrita en la solicitud internacional, ver el Recuadro No. I.

3 2. [] Ciertas reivindicaciones resultaron imposibles de buscar (ver Recuadro II).

3 3. [] Falta unidad de invención (ver Recuadro III).

4 4. Con respecto al título [X] el texto es aprobado como fue presentado por el solicitante. [] esta Administración ha establecido que el texto se lea de la siguiente manera:

5 5. Con respecto al resumen, [X] el texto es aprobado como fue presentado por el solicitante. [] esta Administración ha establecido, de acuerdo con la Regla 38.2(b), que el texto aparezca como en el Recuadro No. IV. El solicitante puede, dentro de un período de un mes a partir de la fecha de envío de este reporte de búsqueda internacional, presentar los comentarios a esta Administración.

6 6. Con respecto a los dibujos, a. La Figura de los dibujos que será publicada con el resumen es la Figura No. [] como lo sugirió el solicitante [] como lo seleccionó esta Administración, debido a que el solicitante no sugirió una figura. [] como lo seleccionó esta Administración, debido a que esta figura caracteriza mejor la invención.

4 b. [] Ninguna de las figuras será publicada con el resumen.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2007/005646

A. CLASIFICACION DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

INV. A61K47 A61P37/06

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o la clasificación nacional e IPC

B. CAMPOS COMPRENDIDOS POR LA BUSQUEDA

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido por símbolos de clasificación)

A61K A61P

Documentación buscada además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos estén incluidos en los campos comprendidos por la búsqueda

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de base de datos y, cuando aplique, términos de búsqueda utilizados)

EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría °	Cita de documento, con indicación de las partes relevantes, si procede	Relevante para la reivindicación No.
X	US 5 780 462 A (LEE HYUK-KOO [US] ET AL) 14 de julio de 1998 (1998-07-14) Citado en la solicitud Columna 8 líneas 43-65	32
X	US 2002/055518 A1 (ZHU TIANMIN [US] ET AL) 9 de mayo de 2002 (2002-05-09) Citado en la solicitud Párrafos [0060], [0061]	32
A	WO 2005/105812 A (WYETH CORP [US]); GU JIANXIN [US], CAI PING [US]; RUPPEN MARK E [US] 10 de noviembre de 2005 (2005-11-10) Todo el documento	1-32
	----- -/--	

[X] Los documentos adicionales se indican en la continuación del Recuadro C.

° Categorías especiales de documentos citados:

"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.

"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.

"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).

"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a un uso, a una exposición o a cualquier otro medio.

"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reclamada.

[x] Ver anexo de familias de patentes.

"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.

"X" documento particularmente relevante; la invención reclamada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva cuando el documento es aisladamente considerado.

"Y" documento particularmente relevante; la invención reclamada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la técnica.

"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.

6 de marzo de 2008

Fecha de envío del reporte de búsqueda internacional

13/03/2008

Nombre y dirección postal de ISA/

Oficina Europea de Patentes, P.B. 5818 Patentlaan 2

NL – 2280 HV Rijswijk

Tel. (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl,

Fax: (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Bettio, Andrea

Formulario PCT/ISA/210 (segunda hoja) (Abril 2005)

Página 1 de 2

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

		Solicitud Internacional No. PCT/US2007/005646
C (Continuación). DOCUMENTOS CONSIDRADOS COMO RELEVANTES		
INV. A61K47 A61P37/06		
De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o la clasificación nacional e IPC		
Categoría*	Citación de documento, con indicación, cuando sea apropiado, de pasajes relevantes	Relevante a cláusula No.
5 10 15 20 25 30 35 40 45	A LOPEZ-PELEGRIN J. A.: "Soluble Polymer-supported Chemoenzymatic Synthesis of the C21-C27 Fragment of the Bryostatins". J. ORG. CHEM., vol. 65, no. 25, 2000, págs. 8527-8531, XP007904206. todo el documento A UYAMA HIROSHI ET AL: "Immobilized lipase showing high catalytic activity toward enzymic ring-opening polymerization of macrolides" CHEMISTRY LETTERS, CHEMICAL SOCIETY OF JAPAN, TOKYO, JP, vol. 2, 1996, págs. 107-108, XP008089218. ISSN: 0366-7022 todo el documento	1-32 1-32

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Información sobre los miembros de la familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/US2007/005646

Documento de la patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembros de la familia de patentes	Fecha de publicación
US 5780462 A	14-07-1998	US 5955457 A	21-09-1999
US 2002055518 A1	09-05-2002	NINGUNA	
WO 2005105812 A	10-11-2005	AU 2005238432 A1	10-11-2005
		BR PI0509810 A	18-09-2007
		CA 2562962 A1	10-11-2005
		CN 1942478 A	04-04-2007
		EP 1735321 A1	27-12-2006
		JP 2007532655 T	15-11-2007

TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES

De la
ADMINISTRACION ENCARGADA DE LA DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

5	Para: ver formulario PCT/ISA/220	PCT OPINION ESCRITA DE LA ADMINISTRACION ENCARGADA DE LA DE BUSQUEDA INTERNACIONAL (PCT Regla 43bis1)	
10	Referencia del expediente del solicitante o agente ver formulario PCT/ISA/220	Fecha de expedición (día/mes/año) ver formulario PCT/ISA/210 (segunda hoja) PARA CONTINUAR LA TRAMITACIÓN Ver más adelante el párrafo 2	
15	Solicitud Internacional No. PCT/US2007/005646	Fecha de presentación internacional (dd/mm/aaaa) 05.03.2007	Fecha de prioridad (dd/mm/aaaa) 07.03.2006
	Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o clasificación nacional y CIP INV. A61K47/48 A61P37/06		
	Solicitante WYETH		

20	1. La presente opinión contiene indicaciones relativas a los puntos siguientes: ☒ Recuadro I Base de la opinión ☐ Recuadro II Prioridad ☒ Recuadro III No formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial ☐ Recuadro IV Falta de unidad de invención ☒ Recuadro V Declaración motivada según la Regla 43bis.1(a)i sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración ☐ Recuadro VI Ciertos documentos citados ☐ Recuadro VII Ciertos defectos en la solicitud internacional ☐ Recuadro VIII Ciertas observaciones relativas a la solicitud internacional
35	2. CONTINUACIÓN DE LA TRAMITACIÓN Si se hace una petición de examen preliminar internacional, esta opinión se considerará como una opinión escrita de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional ("IPEA") salvo en aquellos casos en los que el solicitante elija una Administración distinta a ésta y, la IPEA elegida haya notificado a la Oficina Internacional según lo previsto en la Regla 66.1bis(b) que las opiniones escritas de esta Administración encargada de la Búsqueda Internacional no serán consideradas como tales. Si esta opinión es, como se indica más arriba, considerada como una opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a que presente ante la IPEA una respuesta por escrito junto con modificaciones, en su caso, antes de la expiración del plazo de 3 meses a contar desde la fecha de envío del formulario PCT/ISA/220 o antes de la expiración del plazo de 22 meses a contar desde la fecha de prioridad, aplicándose el plazo que expire más tarde. Para otras opciones, consultar el formulario PCT/ISA/220.
50	3. Para más detalles, ver las notas del formulario PCT/ISA/220.

Nombre y dirección postal de ISA: European Patent Office-P.B. 5818 Patenta an2 NL-2280 HV Rijswijk – Países Bajos Tel. +31 70 340-2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340-3016	Fecha en que se ha concluido efectivamente esta opinión Ver formulario PCT/ISA/210	Funcionario autorizado Bettio, Andrea No. de teléfono +31 70 340-9526
--	---	---

Formulario PCT/ISA/237 (primera página) (Abril 2005)

OPINION ESCRITA DE LA ADMINISTRACIÓN ENCARGADA DE
LA BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2007/005646

Recuadro No. I Base de la opinión

- 5
1.
- Con respecto al idioma, esta opinión ha sido formulada sobre la base de:
- 10

☒ la solicitud internacional en el idioma en el cual se presentó

☐ una traducción de la solicitud internacional al, _____, el cual es el idioma de una traducción proporcionada a los fines de la búsqueda internacional (de conformidad con las Reglas 12.3 (a) y 23.1 (b)).

2.

☐ Esta opinión se estableció tomando en cuenta la **rectificación de un error obvio** autorizado por o notificado a esta autoridad bajo la regla 91 (regla 43bis.1(a))

3.

15

Con respecto a cualquier **secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos** descrita en la solicitud internacional y necesaria para la invención reclamada, esta opinión ha sido establecida sobre la base de:

20

a. tipo de material:

☐ un listado de secuencias

☐ cuadro(s) relacionado(s) con el listado de secuencias

b. formato del material:

☐ en papel

☐ en formato electrónico

c. fecha de presentación/entrega:

☐ contenido en la solicitud internacional tal como se presentó.

☐ presentado junto con la solicitud internacional en formato electrónico.

☐ presentado posteriormente a esta Administración para efectos de búsqueda.

3.

☐ Además, en caso de que se haya presentado o entregado más de una versión o copia de un listado de secuencias y/o cuadro referente al mismo, se proporcionaron las declaraciones requeridas de que la información en las copias subsiguientes o adicionales es idéntica a la de la solicitud tal como se presentó o que no va más allá de la solicitud tal como se presentó inicialmente, según aplique.

4.

Comentarios adicionales:

OPINION ESCRITA DE LA ADMINISTRACIÓN ENCARGADA DE LA BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2007/005646

- 5 **Recuadro III. No formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial**
- 10 No se ha examinado la cuestión de saber si el objeto de la invención reivindicada parece ser nuevo, si implica una actividad inventiva (no ser evidente), o si es susceptible de aplicación industrial, por lo que respecta:
- ☐ al conjunto de la solicitud internacional,
☒ a las reivindicaciones Nos. 1-32 en parte
- 15 debido a que:
- ☐ la solicitud internacional o las reivindicaciones Nos. ____ en cuestión se refieren al objeto siguiente, respecto del cual la Administración no está obligada a efectuar una búsqueda internacional (*precisar*):
- 20 ☐ la descripción, las reivindicaciones o los dibujos (*indíquense cuáles a continuación*) o las reivindicaciones Nos. ____ en cuestión, no son claros, de manera que no es posible formular una opinión significativa (*precisar*):
- 25 ☐ las reivindicaciones, o las reivindicaciones Nos. ____ en cuestión, no están fundadas adecuadamente en la descripción, por lo que es imposible formular una opinión significativa (*precisar*):
- ☒ no se ha emitido informe de búsqueda internacional para toda la solicitud o para dichas reivindicaciones Nos. 1-32 en parte
- 30 ☐ no fue posible formular una opinión significativa sin la lista de secuencias; el solicitante no aportó en el plazo previsto:
- ☐ una lista de secuencias en papel de acuerdo a la norma prevista en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas y dicha lista no estuvo a disposición de la Administración encargada del examen preliminar internacional en forma y manera aceptable para ella.
- 35 ☐ una lista de secuencias en formato electrónico de acuerdo con la norma prevista en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, y dicha lista no estuvo a disposición de la Administración encargada del examen preliminar internacional en forma y manera aceptable para ella
- 40 ☐ la tasa por presentación tardía de una lista de secuencias en respuesta a un requerimiento según las Reglas 13ter.1.a) o b)
- 45 ☐ no se pudo formular una opinión significativa sin las tablas relativas a las listas de secuencias; el solicitante no presentó en el plazo establecido dichas tablas en formato electrónico de acuerdo con los requisitos técnicos establecidos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas, y dichas tablas no estuvieron a disposición de la Administración encargada de la búsqueda internacional en forma y manera aceptable para ella.
- 50 ☐ las tablas relativas a las listas de secuencias de nucleótidos y/o de aminoácidos, si se han presentado únicamente en formato electrónico, no cumplen con los requisitos técnicos previstos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas
- 55 ☐ Ver Recuadro Suplementario para más detalles.

OPINION ESCRITA DE LA ADMINISTRACIÓN ENCARGADA DE LA BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2007/005646

Recuadro No. V Declaración motivada de conformidad con la Regla 43bis.1 (a)(i) con respecto a la novedad, actividad inventiva o aplicación industrial; citas y explicaciones que fundamenten dicha declaración**1. Declaración**

Novedad (N)	Sí: Cláusulas	<u>1-31</u>
	No: Cláusulas	<u>32</u>
Actividad inventiva (IS)	Sí: Cláusulas	<u>1-31</u>
	No: Cláusulas	<u>32</u>
Aplicación industrial (IA)	Sí: Cláusulas	<u>1-32</u>
	No: Cláusulas	

2. Citas y explicaciones

ver hoja separada

5 **Con respecto al Punto III**

No establecimiento de opinión respecto a la novedad, paso inventivo y aplicabilidad industrial

La cláusula 1 actual se relaciona con un número excesivamente grande de compuestos posibles, a saber "macrólidos inmunosupresores que tienen una región ciclohexilo derivada del ácido shikímico". El sustento y descripción en el sentido del artículo 6 y 5 PCT sólo se encuentra, empero en una pequeña proporción de los compuestos reivindicados, a saber everolimo de rapamicina, temsirolimo, tacrolimo y ascomicina como se cita en la página 3 línea 30-página 31 línea 1 de la solicitud en cuestión. El incumplimiento de las disposiciones sustantivas es a tal grado que la búsqueda se llevó a cabo tomando en cuenta el incumplimiento al determinar el grado de la búsqueda de la reivindicación 1 (lineamientos PCT 9.-19 y 9.23).

La búsqueda de la cláusula 1-32 se restringió a aquellos compuestos reclamados que parecen estar sustentados por la descripción, a saber everolimo de rapamicina, temsirolimo, tacrolimo y ascomicina como se cita en la página 3 línea 30-página 31 línea 1 de la presente solicitud.

Respecto al Punto V

Declaración razonable respecto a novedad, patentabilidad o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustenten dicha declaración

25 Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: US-A- 5 780 462 (LEE HYUK-KOO [US] ET AL) 14 de julio 1998 (1998-07-14) citado en la solicitud

D2: US 2002/055518 (ZHU TIANMIN [US] ET AL) 9 de mayo 2002 (2002-05-09) citado en la solicitud

5 Novedad (art 33(2) PCT)

La materia de la presente reivindicación 32 no es novedosa en el sentido del artículo 33(2) PCT por las siguientes razones:

D1 (columnas 8 líneas 43-65) y D2 (párrafos 60, 61) describen ésteres de metoxipolietilenglicol de rapamicina en donde PEG está unido en la posición
10 42 de la estructura de macrólido.

Aunque la síntesis de dichos compuestos de acuerdo con uno de los métodos descritos en las reivindicaciones 1-31 no se divulga en dichos documentos, pueden prepararse indiscutidamente mediante dichos métodos.

En consecuencia, el tema en cuestión de la cláusula 32 actual no es novedosa
15 en el sentido del artículo 33(2) PCT sobre D1 y D2.

Patentabilidad (art 33(3) PCT)

El tema en cuestión de la presente cláusula 32 que no es novedosa tampoco es inventiva en el sentido del artículo 33(3) PCT.

El problema a resolverse mediante el tema en cuestión de las
20 presentes cláusulas 1-31 es la provisión de procedimientos nuevos y alternativos para la preparación de inmunosupresores de un macrólido derivados de polietilenglicol soluble en agua (página 23 líneas 19-20 de la solicitud actual).

Como solución la presente solicitud propone métodos de conformidad con la cláusula 1 actual en donde el macrólido reacciona con un agente de acilación en presencia de una lipasa para formar un macrólido acetilado previo a la reacción del macrólido regioselectivamente acilado con un derivado de polietilenglicol.

D1 y D2 (ver sección de novedad), ambos de los cuales pueden considerarse la técnica antecedente más cercana, divulgan métodos para la síntesis de derivados de macrólido pegilados en la posición 42.

La diferencia entre los métodos descritos en D1 y D2 y el tema en cuestión de las presentes reivindicaciones 1-31 es el hecho que en la técnica antecedente, para obtener una pegilación regioselectiva en la posición 42, es necesario proteger selectivamente el grupo OH en la posición 31.

El tema en cuestión de las presentes cláusulas 1-31 por ello es inventivo en el sentido del artículo 33(3) PCT porque representa un método sintético más breve y sencillo que reduce el número de pasos intermedios, haciendo así al procedimiento sintético más eficiente en comparación con la técnica antecedente.

03245

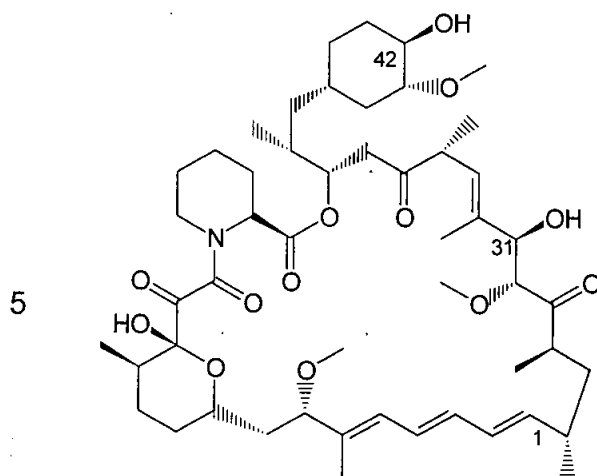
PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR CONJUGADOS DE
POLIETILENGLICOL SOLUBLES EN AGUA DE INMUNOSUPRESORES DE
MACROLIDOS

5

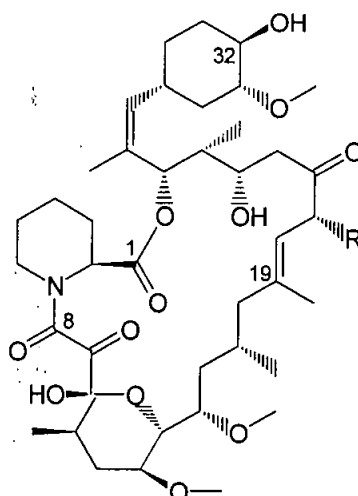
ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a procedimientos para preparar conjugados de poli(etilenglicol) solubles en agua de los inmunosupresores de macrólidos sirolimo (rapamicina), everolimo, temsirolimo (CCI-779), tacrolimo (FK506) y ascomicina (FK520).

La rapamicina (1), tacrolimo (FK506, 2) y ascomicina (FK520, 3) son policétidos macrocíclicos estructuralmente similares y todos son potentes inmunosupresores que interactúan con los mismos receptores intracelulares, pero tienen diferentes modos de acción, suprimiendo la activación de células T en diferentes etapas (Rosen et al., "Natural products as probes of cellular function: studies of immunophilins" Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1992, 31, 384-400). Estos macrólidos tienen actividad antimicrobiana y también son efectivos en modelos animales de enfermedades autoinmunes que incluyen encefalomiелitis alérgica experimental, artritis, modelos animales de diabetes, el modelo de ratón MRL/lpr de SLE, enfermedades de la piel hiperproliferativas, y uveoretinitis.



1 rapamicina



2 Tacrolimo (FK506) R = CH₂CH=CH₂
 3 Ascomicina(FK520) R = CH₂CH₃

10 La rapamicina y tacrolimo han sido aprobados para prevenir el
 rechazo de transplantes. Sin embargo, ambos compuestos comparten
 problemas similares para formular las composiciones debido a su solubilidad
 acuosa muy limitada. Por ejemplo, el tacrolimo tiene una solubilidad de 12
 µg/mL en agua. Dicha baja solubilidad requiere una formulación más bien
 15 complicada. Por ejemplo, se requieren 200 mg/mL de aceite de ricino
 hidrogenado polioxi 60 (HCO-60) y 80% (v/v) de alcohol absoluto como el
 auxiliar de solubilización para disolver 5 mg de tacrolimo para inyecciones
 intravenosas. La rapamicina tiene una solubilidad de aproximadamente 2.6
 µg/mL en agua y una baja biodisponibilidad oral (Yatscoff et al., "Rapamycin;
 20 distribution, pharmacokinetics, and therapeutic range investigations" Ther.
 Drug Monit. 1995, 17, 666-671). Estas características han limitado las
 aplicaciones clínicas de la rapamicina además del tratamiento de baja
 dosificación tal como inmunosupresión, a pesar de que también es un potente

inhibidor de crecimiento tumoral con un IC_{50} típico <50 nm contra diversos tumores sólidos.

El polietilenglicol (PEG) y metoxi polietilenglicol (mPEG) son polímeros neutros lineales o ramificados disponibles en una variedad de pesos moleculares con bajas polidispersidades ($M_p/M_n < 1.05$). Se ha descubierto que estos polímeros no tóxicos, solubles en agua/solvente orgánico son útiles en aplicaciones biológicas y farmacéuticas. Una de esas aplicaciones es la unión de estos polímeros con los productos terapéuticos de moléculas pequeñas nada o escasamente solubles en agua para hacer conjugados de PEG-fármaco solubles en agua, denominada PEGilación. Se ha informado que la pegilación de moléculas orgánicas mejora la solubilidad acuosa de la molécula orgánica y confiere otras propiedades benéficas tales como vida media en plasma mejorada, distribución biológica mejorada, y toxicidad reducida (Greenwald et al., "Effective drug delivery by PEGylated drug conjugates", *Advanced Drug Delivery Rev.* 2003, 55, 217-250; Pasut et al., "Protein, peptide and non-peptide drug PEGylation for therapeutic application", *Expert Opin. Ther. Patents* 2004, 14, 859-894).

La acetilación de rapamicina catalizada por lipasas se ha discutido en la publicación de solicitud de patente No. US-2005/0234234. Este proceso enzimático da derivados de 42-éster de rapamicina de manera regioespecífica a partir de rapamicina con un excelente rendimiento bajo una condición moderada. Dicha publicación de solicitud de patente de E.U.A. se incorpora como referencia.

La preparación de conjugados de PEG de rapamicina o sus derivados se ha descrito en las patentes de E.U.A. Nos. 5,955,457; 5,780,462; 6,432,973 y 6,331,547. La preparación de hidroxíster de rapamicina CCI-779, a partir del cual se elaboró el CCI-779, se describe en la patente de E.U.A. No. 5,362,718. Estas patentes de E.U.A. se incorporan todas como referencia. Estas patentes describen conjugados formados al unir químicamente la rapamicina o sus derivados con compuestos de metoxi polietilenglicol tales como un derivado tiol (mPEGSH) a través de un enlace éster. Con esto se requirió la extracción de solvente y purificación mediante cromatografía para recuperar el conjugado de PEG deseado. Al hacer esto, se preparó 42-yodoacetato de rapamicina en un rendimiento de 55% después de purificación mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC).

La preparación del conjugado PEG-tacrolimo (FK-506) soluble en agua se discute en la Publicación de Patente Internacional No. WO 99/03860 utilizando un procedimiento similar. Una desventaja mayor de estos procedimientos es la baja selectividad de instalación del enlace éster debido a la presencia de múltiples funcionalidades OH en la estructura básica de rapamicina/tacrolimo. Además, el uso de bicarbonato de sodio acuoso como una base durante la pegilación genera varios productos secundarios, que requieren múltiples pasos de purificación con un rendimiento de recuperación bajo o moderado.

La síntesis de everolimo se describe en la patente de E.U.A. No. 6,440,990 y la síntesis de PEG-everolimos (II) se describió en la patente de

E.U.A. No. 6,331,547. Estas patentes de E.U.A. se incorporan como referencia.

Lo que se necesita en la técnica son procedimientos alternos para preparar conjugados de poli(etilenglicol) solubles de agua de
5 inmunosupresores de macrólidos.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

En un aspecto, se proveen procedimientos para preparar
10 conjugados de polietilenglicol de macrólidos inmunosupresores.

En otro aspecto, se proveen procedimientos para preparar conjugados de polietilenglicol de rapamicina, everolimo, temsirolimo, tacrolimo y ascomicina.

Otros aspectos y ventajas de la presente invención se describen
15 adicionalmente en la siguiente descripción detallada de las modalidades preferidas de la misma.

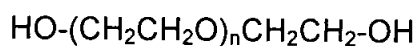
DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

20 Se proveen procedimientos novedosos, eficientes para preparar conjugados de polietilenglicol con una rapamicina que incluye rapamicina, everolimo, temsirolimo; tacrolimo; o ascomicina en altos rendimientos. Los procedimientos incluyen pasos simples de aislamiento, los cuales se centran

en la instalación de un enlace éster en estos macrólidos utilizado lipasas con completa regioselectividad y excelente rendimiento del conjugado pegilado.

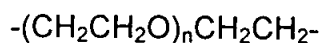
Como se utiliza en la presente, un polietilenglicol, abreviado (PEG) es un polímero lineal que tiene grupos hidroxilo en cada terminal:

5



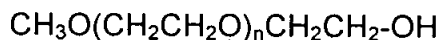
Esta fórmula puede ser representada como HO-PEG-OH, en donde se entiende que -PEG- representa la estructura básica del polímero sin

10 los grupos terminales:



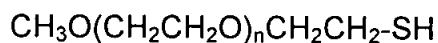
Un polietilenglicol también puede incluir polietilenglicoles alquilo-terminados, mono-activados, tales como metoxi-PEG-OH (mPEGOH):

15



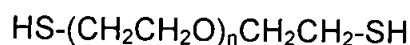
en la cual una terminal es el grupo metoxi inerte, mientras que la otra terminal es un grupo hidroxilo que está listo para modificación química. En una modalidad, los mPEG activados son metoxi-PEG-SH (mPEGSH):

20



En otra modalidad, un polietilenglicol también puede incluir polietilenglicoles tiol-terminados, bis-activados, tales como HS-PEG-SH (PEGSH):

5



que también se contemplan para dichos propósitos.

Aunque los polietilenglicoles varían sustancialmente en peso molecular, normalmente se seleccionan polímeros que tienen pesos moleculares que varían de aproximadamente 400 a aproximadamente 30,000. En un ejemplo, se seleccionan polietilenglicoles de pesos moleculares de aproximadamente 1000 a aproximadamente 30,000. En otro ejemplo, se seleccionan polietilenglicoles de pesos moleculares de aproximadamente 2500 a 20,000. En un ejemplo adicional, se seleccionan polietilenglicoles de pesos moleculares de aproximadamente 5000 a aproximadamente 20,000. Un experto en la técnica entenderá fácilmente que en estas fórmulas, n es un entero, por lo general en la escala de 10 a 1000.

Como se define en la presente, "una rapamicina" se refiere a rapamicina y a compuestos que pueden estar química o biológicamente modificados como derivados del núcleo de rapamicina, manteniendo al mismo tiempo actividades biológicas. Por consiguiente, el término "una rapamicina" incluye ésteres, éteres, carbonatos, carbamatos, oximas, hidrazonas, e

hidroxilaminas de rapamicina, así como rapamicinas en las cuales han sido modificados grupos funcionales en el núcleo, por ejemplo a través de reducción u oxidación. El término "una rapamicina" también incluye sales de rapamicinas farmacéuticamente aceptables, las cuales son capaces de formar
5 dichas sales, ya sea en virtud de contener una porción ácida o básica.

En una modalidad, los ésteres y éteres de rapamicina son ésteres y éteres del grupo hidroxilo en la posición 31 del núcleo de rapamicina, ésteres y éteres de un grupo hidroxilo en la posición 27 (después de reducción química de la 27-cetona), ésteres y éteres del grupo hidroxilo en
10 la posición 42, particularmente hidroxialquil, hidroxialquenil, hidroxialquilaril ésteres o éteres de grupo hidroxilo en la posición 42 de la rapamicina. Las oximas, hidrazonas e hidroxilaminas son de una cetona del núcleo de rapamicina.

En otras modalidades, los 31-ésteres y éteres de rapamicina se describen en las siguientes patentes: ésteres alquílicos (Patente de E.U.A. No. 4,316,885); ésteres aminoalquílicos (Patente de E.U.A. No. 4,650,803); ésteres fluorados (Patente de E.U.A. No. 5,100,883); ésteres de amida (Patente de E.U.A. No. 5,118,677); ésteres de carbamato (Patente de E.U.A. No. 5,118, 678; 5,441,967; 5,434,260; 5,480,988; 5,480,989; y 5,489,680);
20 ésteres silílicos (Patente de E.U.A. No. 5,120,842); aminoésteres (Patente de E.U.A. No. 5,130,307); acetales (Patente de E.U.A. No. 5,51,413); aminodiésteres (Patente de E.U.A. No. 5,162,333); ésteres de sulfonato y sulfato (Patente de E.U.A. No. 5,177,203); ésteres (Patente de E.U.A. No.

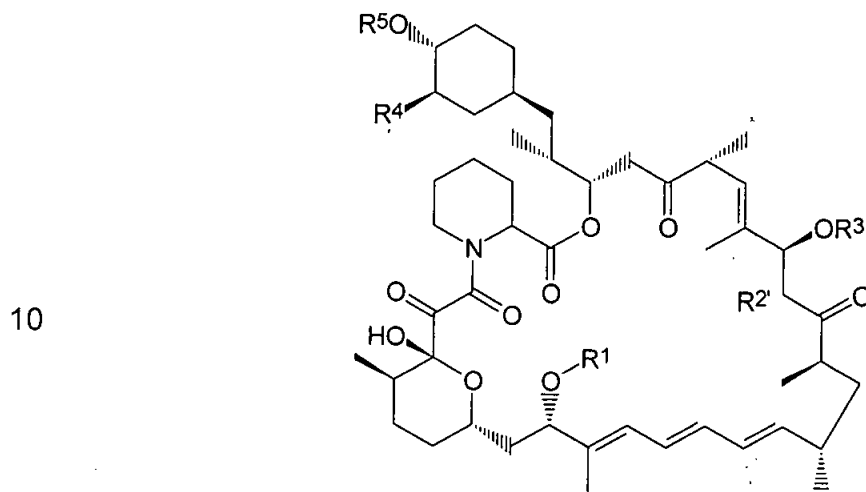
5,221,670); alcoxiésteres (Patente de E.U.A. No. 5,233,036); O-aril, -alquil, -alquenil, y -alquinil éteres (Patente de E.U.A. No. 5,258,389); ésteres de carbonato (Patente de E.U.A. No. 5,260,300); carbamatos de arilcarbonilo y alcoxycarbonilo (Patente de E.U.A. No. 5,262,423); carbamatos (Patente de E.U.A. No. 5,302,584); hidroxíésteres (Patente de E.U.A. No. 5,362,718); ésteres impedidos (Patente de E.U.A. No. 5,385,908); ésteres heterocíclicos (Patente de E.U.A. No. 5,385,909); ésteres gem-disustituídos (Patente de E.U.A. No. 5,385,910); ésteres amino alcanóicos (Patente de E.U.A. No. 5,389,639); ésteres de fosforilcarbamato (Patente de E.U.A. No. 5,391,730); ésteres de amino carbamato (Patente de E.U.A. No. 5,463,048); ésteres de N-óxido impedidos (Patente de E.U.A. No. 5,491,231); ésteres de biotina (Patente de E.U.A. No. 5,504,091); y O-alquil éteres (Patente de E.U.A. No. 5,665,772). La preparación de estos ésteres y éteres se describe en las patentes arriba indicadas.

15 Incluso en otras modalidades, los 27-ésteres y éteres de rapamicina se discuten en la patente de E.U.A. No. 5, 256,790. La preparación de estos ésteres y éteres se describe en las patentes arriba mencionadas.

 Incluso en otras modalidades, los 42-hidroxialquil, 42-hidroxialquenil, 42-hidroxialquilaril éteres de la rapamicina se describen en las patentes de E.U.A. Nos. 6,440,990; 5,665,772; y 5,258,389. 42-hidroxialquil, 42-hidroxialquenil, 42-hidroxialquilaril ésteres de la rapamicina se describen en la patente de E.U.A. No. 5,362,718. La preparación de estos ésteres y éteres se describe en las patentes antes mencionadas.

En una modalidad, el macrólido inmunosupresor contiene una región ciclohexilo derivada de ácido shikímico. En un ejemplo, el macrólido inmunosupresor es una rapamicina, tacrolimo o ascomicina.

En otra modalidad, el macrólido inmunosupresor es una rapamicina y tiene la estructura:



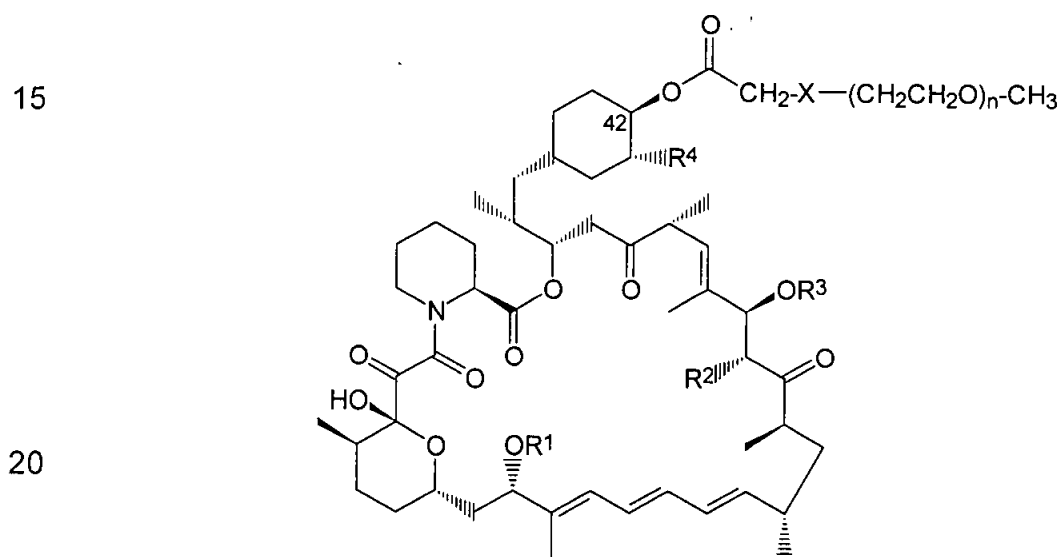
en donde R^1 se selecciona de H, y alquilo, alquenilo, arilo, y arilalquilo; R^2 se selecciona de H, hidroxilo y O-alquilo; R^3 es H, alquilo, alquenilo, arilo, arilalquilo, y $-C(O)R^{31}$; R^{31} se selecciona de H, alquilo, alquenilo, arilo y arilalquilo; R^4 se selecciona de H, hidroxilo, y O-alquilo; R^5 se selecciona de H, hidroxialquilo, hidroxialquenilo, hidroxiarilo, hidroxiaralquilo, y $-C(O)R^{51}$; y R^{51} se selecciona de hidroxialquilo, hidroxialquenilo, hidroxiarilo, e hidroxiaralquilo.

Ejemplos de "una rapamicina" incluyen, sin límite rapamicina (patente de E.U.A. No. 3,929,992), 32-desmetilrapamicina, 32-desmetoxirrapamicina, 41-desmetilrapamicina, 41-desmetoxirrapamicina (Publicación de Patente Internacional No. WO-2004/007709), 7,32-bis-desmetilrapamicina, prolina-rapamicina, 42-éster de rapamicina con ácido 3-

hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico (CCI-779, patente de E.U.A. No. 5,362,718), y 42-O-(2-hidroxi)etil rapamicina (Everolimo, RAD001, Patente de E.U.A. No. 5,665,772).

Los procedimientos aquí descritos establecen la preparación de
5 conjugados de polietilenglicol de macrólidos inmunosupresores. Los procedimientos incluyen hacer reaccionar un agente de acilación con un macrólido inmunosupresor que tiene una región ciclohexilo derivada de ácido shikímico en presencia de una lipasa para formar un macrólido acilado. El macrólido acilado posteriormente se hace reaccionar con un derivado de
10 metoxi poli(etilenglicol) en presencia de una base. En una modalidad, el macrólido inmunosupresor es un compuesto de rapamicina.

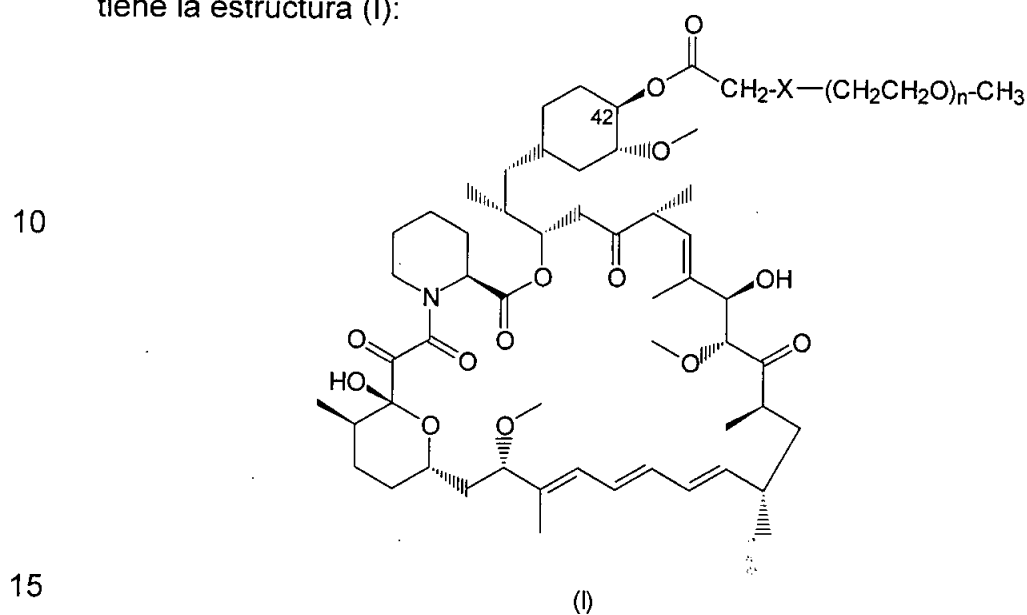
En una modalidad, un conjugado de PEG-rapamicina tiene la siguiente estructura:



en donde R¹ se selecciona de H, y alquilo, alquenilo, arilo y arilalquilo; R² se selecciona de H, hidroxialquilo, y O-alquilo; R³ es H, alquilo, alquenilo, arilo,

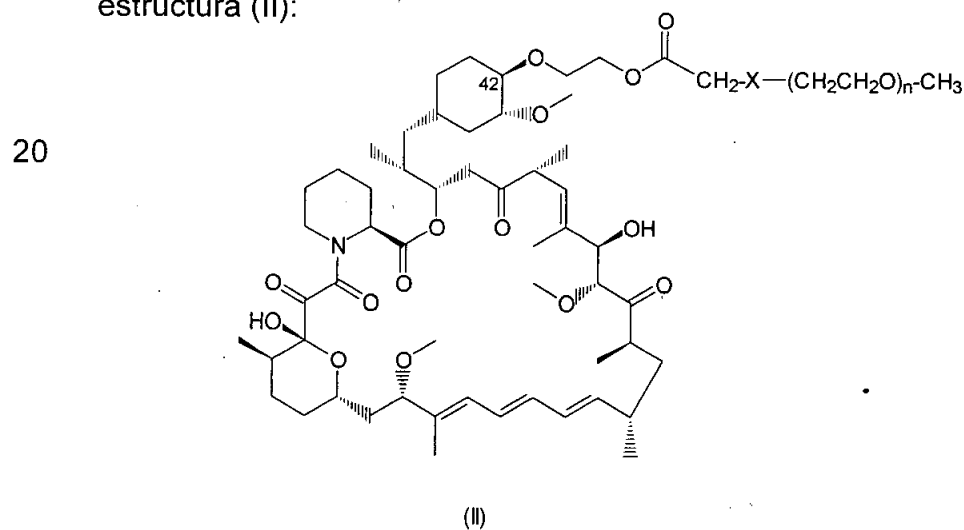
arilalquilo o $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{31}$; R^{31} se selecciona de H, alquilo, alquenilo, arilo y arilalquilo; R^4 se selecciona de H, hidroxilo y $-\text{O}$ -alquilo; X se selecciona de oxígeno ($-\text{O}-$), $-\text{O}$ -alquilo- $\text{O}-$, $-\text{O}$ -alquenilo- $\text{O}-$, $-\text{O}$ -arilo- $\text{O}-$, $-\text{O}$ -arilalquilo- $\text{O}-$, y $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_7$; R_7 se selecciona de $-\text{alquil}-\text{O}-$, $\text{alquenil}-\text{O}-$, $-\text{aril}-\text{O}-$, y $-\text{arilalquil}-\text{O}-$;
 5 n es un entero de 10 a 1000; y X es O o S.

En una modalidad adicional, un conjugado de PEG-rapamicina tiene la estructura (I):



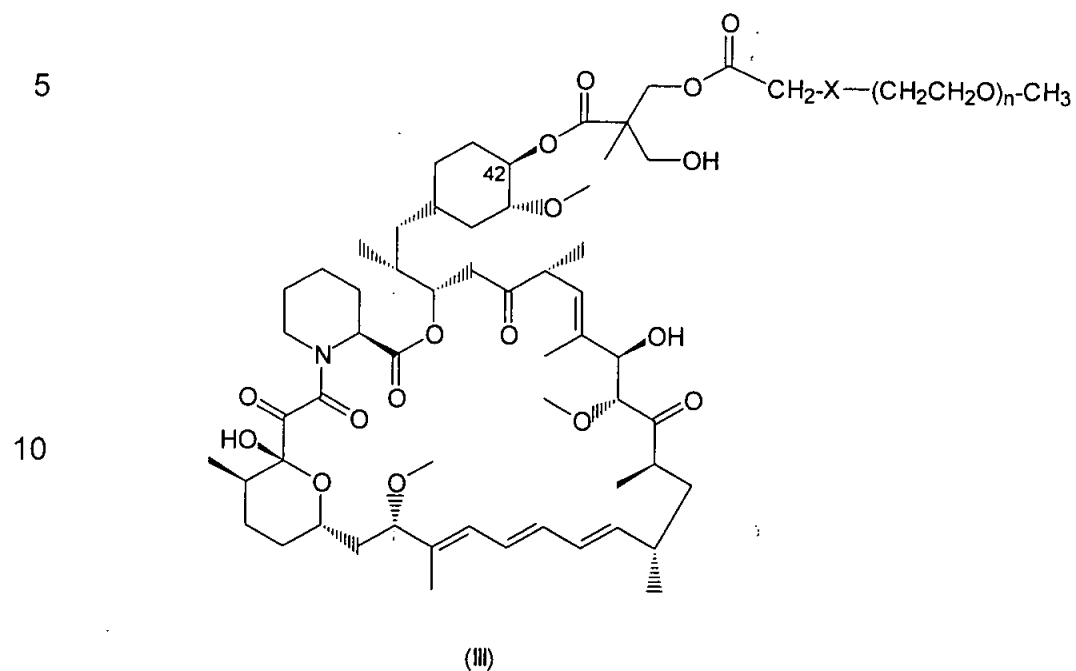
en donde n es un entero de 10 a 1,000; y X es O o S.

En otra modalidad, un conjugado de PEG-rapamicina tiene la estructura (II):



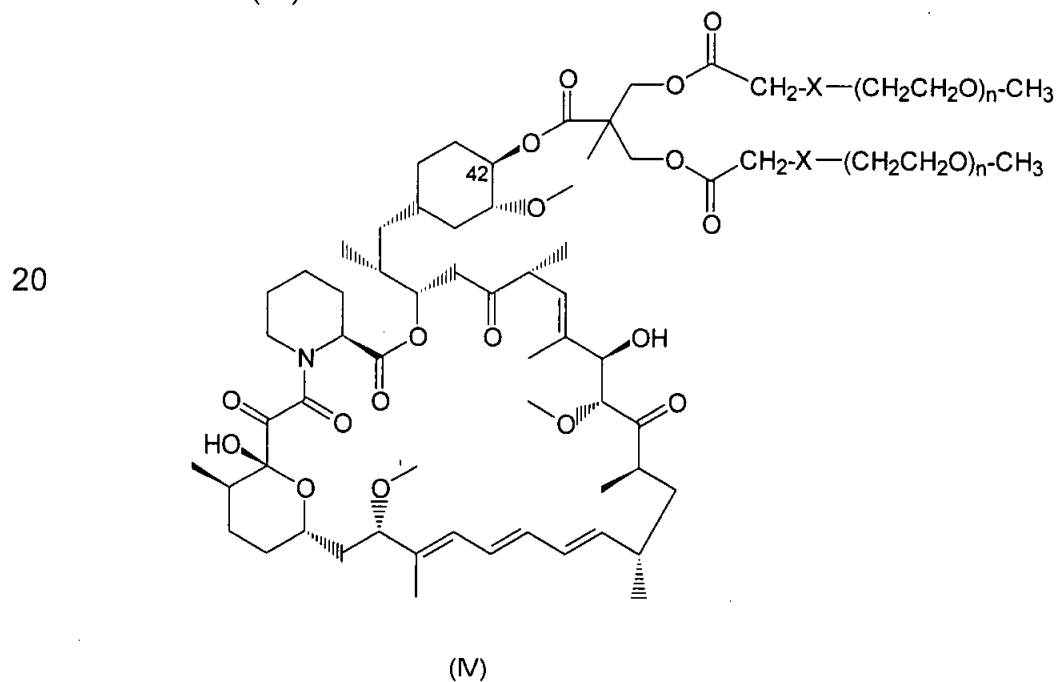
en donde X y n se definen anteriormente.

Incluso en otra modalidad, un conjugado de PEG-rapamicina tiene la estructura de (III):



en donde X y n se definen anteriormente.

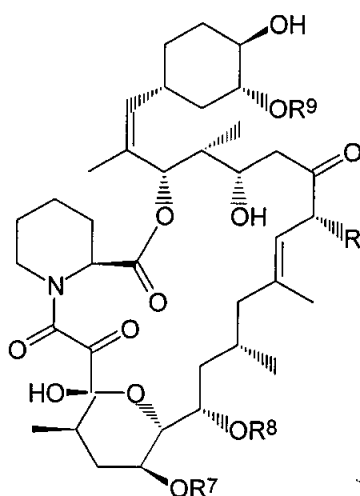
15 En otra modalidad, un conjugado de PEG-rapamicina tiene la estructura (IV):



en donde X y n se definen anteriormente.

Los procedimientos también son útiles para preparar conjugados de PEG con inmunofilinas diferentes a los compuestos de rapamicina. Las inmunofilinas contienen una región ciclohexilo derivada de ácido shikímico análoga a la funcionalidad 42-OH de los compuestos de rapamicina, que incluyen sin límite, productos naturales relacionados con FK-506.

Como se utiliza en la presente, el término "productos naturales relacionados con FK-506" se refiere a compuestos que tienen la siguiente estructura de núcleo:



en donde R⁷, R⁸ y R⁹ son independientemente H o alquilo y R es etilo o alilo.

En otro ejemplo, R⁷, R⁸ y R⁹ son Me; y R es CH₂CH=CH₂. En otro ejemplo, R⁷, R⁸, y R⁹ son Me; y R es CH₂CH₃.

El término "alquilo" se utiliza en la presente para referirse a grupos hidrocarburo alifáticos saturados de cadena recta y ramificada que tienen uno a diez átomos de carbono (por ejemplo, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇,

C₈, C₉ o C₁₀), tal como uno a ocho átomos de carbono (por ejemplo, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, o C₈), uno a seis átomos de carbono (por ejemplo, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆), o uno a cuatro átomos de carbono (por ejemplo, C₁, C₂, C₃, o C₄). El término "alquenilo" se refiere a grupos alquilo de cadena recta y
5 ramificada con al menos un doble enlace carbono-carbono y dos a ocho átomos de carbono (por ejemplo, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, o C₈), dos a seis átomos de carbono (por ejemplo, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆), o dos a cuatro átomos de carbono (por ejemplo, C₂, C₃, o C₄). El término "alquinilo" se refiere a grupos alquilo de cadena recta y ramificada con al menos un triple enlace
10 carbono-carbono y dos a ocho átomos de carbono (por ejemplo, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, o C₈), dos a seis átomos de carbono (por ejemplo, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆), o dos a cuatro átomos de carbono (por ejemplo, C₂, C₃, o C₄).

El término "arilo" se utiliza en la presente para referirse a un sistema aromático carbocíclico, el cual puede ser un solo anillo, o múltiples
15 anillos aromáticos fusionados o enlazados para que al menos una parte de los anillos fusionados o enlazados forme el sistema aromático conjugado. Los grupos arilo incluyen, pero no se limitan a fenilo, naftilo, bifenilo, antrilo, tetrahidronaftilo, fenantrilo, e indano.

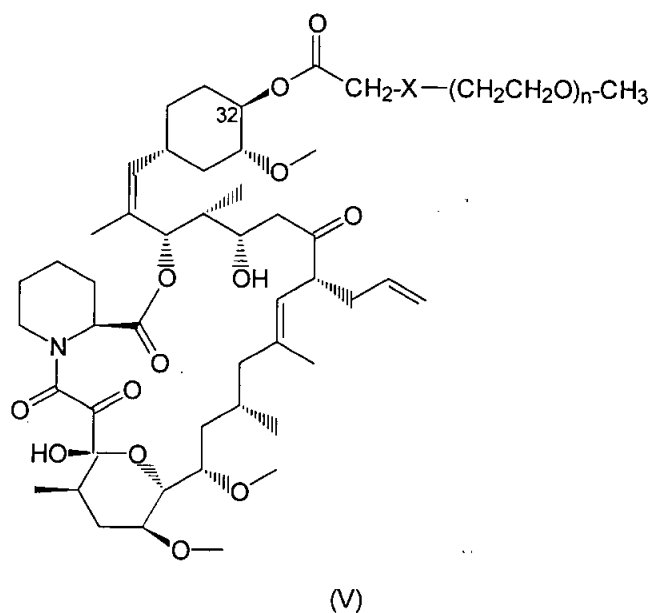
El término "arilalquilo" se refiere a un grupo alquilo que está
20 sustituido con un grupo arilo. El grupo alquilo se puede localizar en cualquier punto en el grupo arilo siempre que la unión constituya un enlace químico estable.

El término "aralquilo" como se utiliza en la presente se refiere a un grupo alquilo que tiene un grupo arilo unido a cualquier átomo de carbono en el grupo alquilo.

Los términos "hidroxialquilo", "hidroxialquenilo", "hidroxiarilo" e "hidroxiaralquilo" se refieren a grupos alquilo, alquenilo, arilo y aralquilo justo como se describieron que tienen un grupo -OH unido a cualquier átomo de carbono del grupo alquilo, alquenilo, arilo o aralquilo siempre que la unión constituya un enlace químico estable.

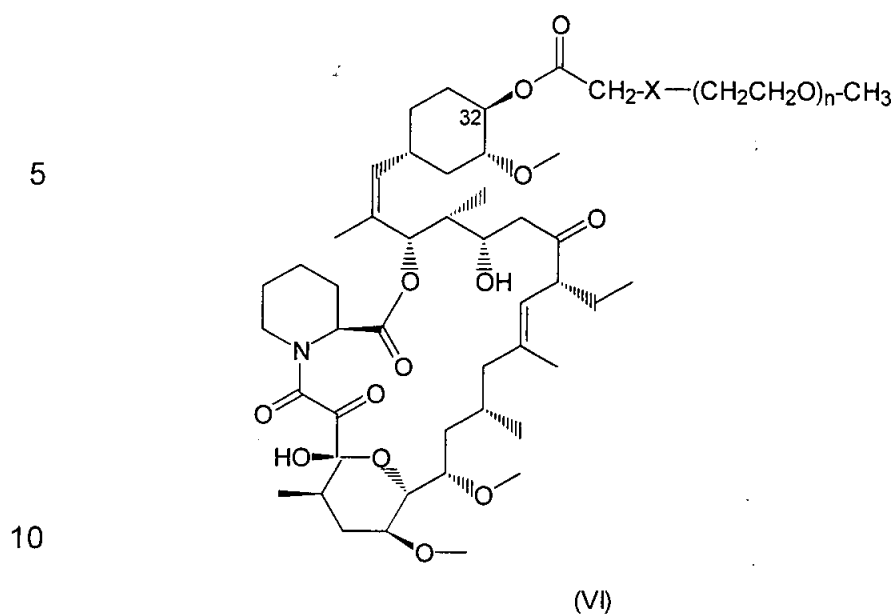
El término "halógeno" se refiere a Cl, Br, F o I.

En una modalidad, el conjugado del producto natural relacionado con FK506 es PEG-tacrolimo que tiene la estructura de fórmula (V):



en donde n es un entero de 10 a 1000; y X es O o S.

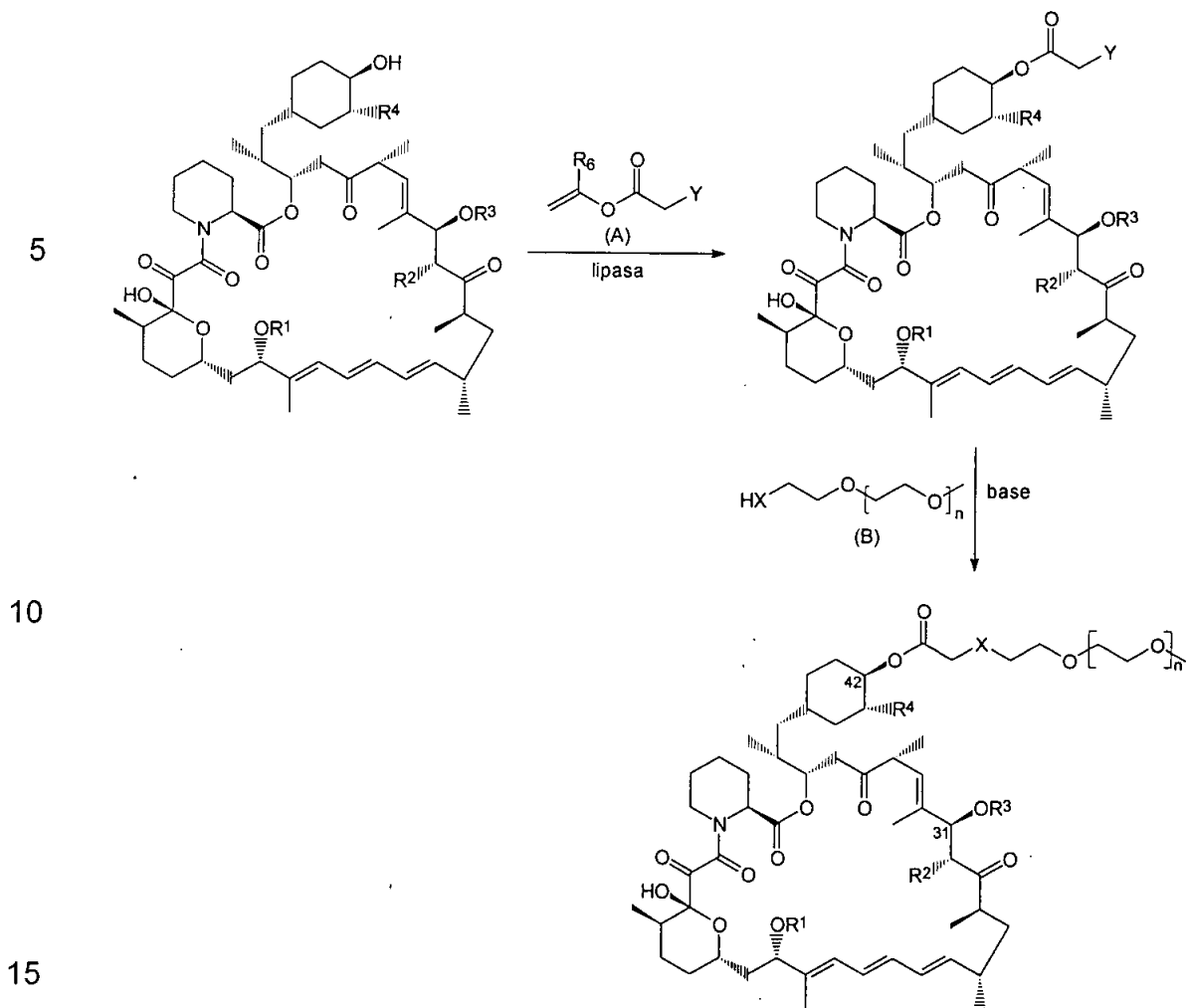
En otra modalidad, el conjugado del producto natural relacionado con FK506 es PEG-ascomicina que tiene la estructura de fórmula (VI):



en donde n es un entero de 10 a 1000; y X es O o S.

De esta manera, en una modalidad, se provee un procedimiento para preparar un conjugado soluble en agua de fórmula I. Ver esquema 1.

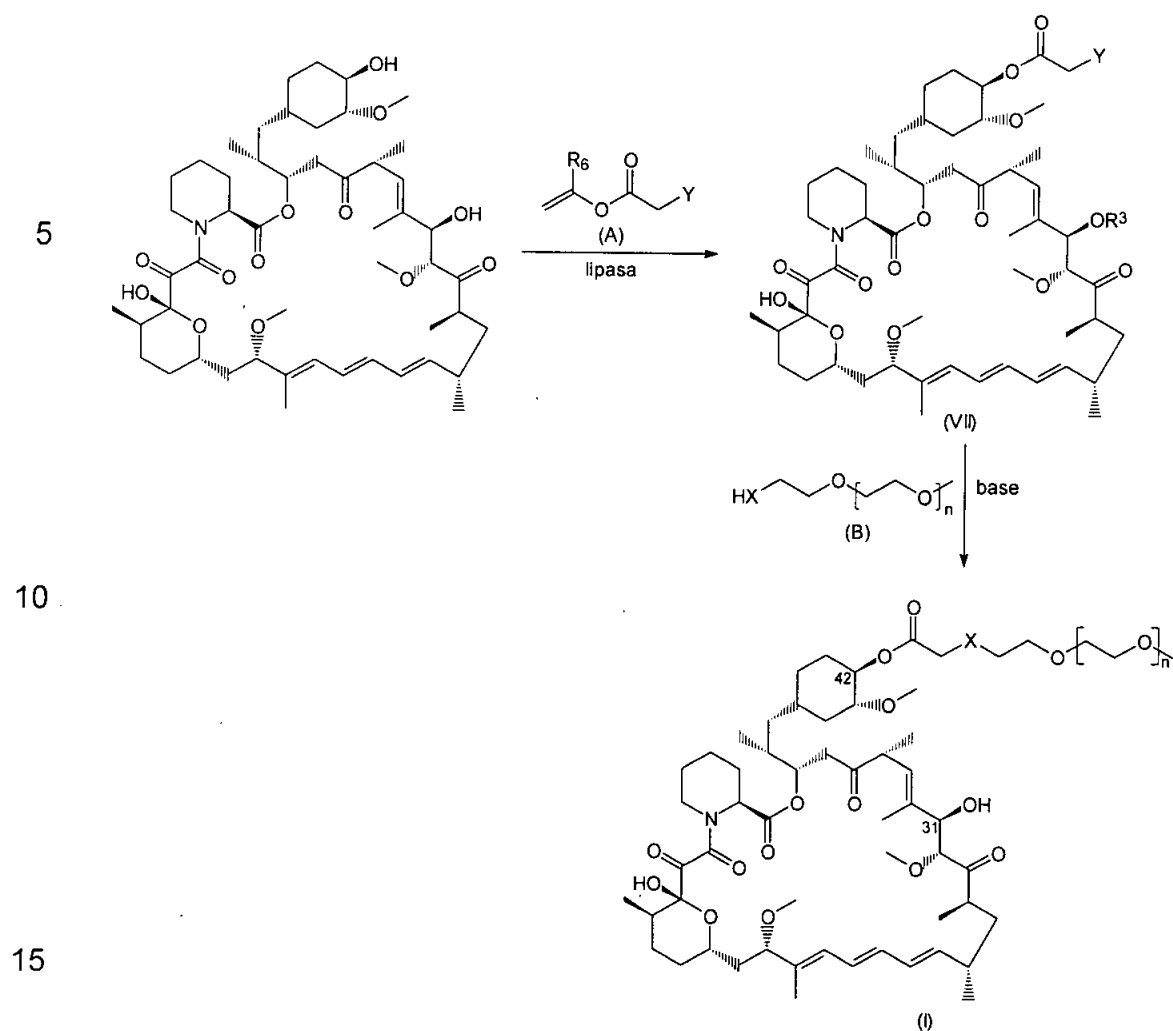
ESQUEMA 1



en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 se definen anteriormente.

En otra modalidad, se provee un procedimiento para preparar un conjugado de PEG-rapamicina soluble en agua representado por la fórmula (I)

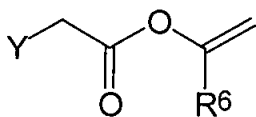
20 a través de una secuencia de dos pasos como se delinea en el esquema 2.

ESQUEMA 2

en donde X es S o R; Y es un grupo saliente tal como un halógeno; y R₆ es H o metilo.

20 Como se puede ver a partir de los esquemas 1 y 2, el conjugado de rapamicina está en forma de un éster en donde el metoxi polietilenglicol está unido a rapamicina a través de un enlazador éster en la posición 42. A diferencia de los métodos en la técnica, la síntesis de este derivado de 42-éster de rapamicina activado como se describe en la presente, se realiza a

través de una acilación de rapamicina catalizada por lipasas con un éster activado (A) que tiene la siguiente fórmula general:



(A)

en donde R_6 es H o CH_3 ; e Y es un grupo saliente.

Los ejemplos de grupos salientes incluyen, pero no se limitan a halógenos y sulfonatos tales como metansulfonato (mesilato, MsO) y p-toluensulfonato (tósilato, TsO). En una modalidad, el grupo saliente es un halógeno tal como I, Br, o Cl. En otra modalidad, el éster activado es un éster vinílico de ácido 2-haloacético ($R_6=H$). En una modalidad adicional, el éster activado es un éster vinílico de ácido bromoacético. Los expertos en la técnica conocen otros ésteres activados de ácido 2-haloacético tales como ésteres isopropenílicos ($R_6=CH_3$), ésteres de oxima, éster tricloroetílico o trifluoroetílico y se contemplan en la presente.

Es una ventaja de los procedimientos aquí descritos que la conversión de la rapamicina a la rapamicina acilada (VII) se pueda realizar en un rendimiento casi cuantitativo. De manera aconsejable, la rapamicina acilada (VII) se puede preparar en más de 95%, 96%, 97%, 98%, o 99% de rendimiento.

Se puede utilizar una variedad de lipasas. En una modalidad, la lipasa es una lipasa microbiana, es decir, una lipasa con origen microbiano que cataliza la hidrólisis y formación de enlaces éster. Las lipasas microbianas

incluyen, por ejemplo, *Candida antarctica*, *Candida rugosa*, *Mucor miehei*,
Pseudomonas cepacia, *Pseudomonas fluorescens*, *Rhizopus delemar*, y
Aspergillus niger. Sin embargo, la lipasa seleccionada para uso en la presente
5 sino que se puede preparar de manera sintética o recombinante, o a través de
otros medios adecuados. Una variedad de estas enzimas está disponible de
algunas fuentes comerciales, además, estas preparaciones enzimáticas se
pueden utilizar como crudas, parcialmente purificadas, purificadas o
inmovilizadas de diferente origen microbiano o diferentes nombres
10 comerciales de diversos proveedores.

En una modalidad, se utiliza la lipasa de *Candida antarctica*, tipo
B. La lipasa de *C. antarctica* está comercialmente disponible, por ejemplo,
bajo la designación de producto Novo SP43TM, Novozym 43TM (Novo Nordisk),
o Chirazyme L-2TM (Roche Molecular Biochemicals and BioCatalytics). En otra
15 modalidad, se utiliza la lipasa de *Pseudomonas cepacia*. *Pseudomonas*
cepacia está comercialmente disponible, por ejemplo, bajo la designación de
producto Lipasa PS (Amano Enzymes, Inc). De manera aconsejable, la
enzima se utiliza como su forma inmovilizada. En una modalidad, la lipasa
inmovilizada es lipasa PS-C "Amano" IITM o lipasa PS-C "Amano" ITM (Amano
20 Enzymes, Inc.). En otra modalidad, la lipasa inmovilizada es lipasa PS-D
"Amano" ITM (Amano Enzymes, Inc.).

La lipasa se utiliza en una cantidad catalítica efectiva, es decir,
una cantidad la cual cataliza de manera efectiva la acilación a una velocidad

razonable. Los expertos en la técnica aprecian que la enzima se puede utilizar en una cantidad de aproximadamente 20 a aproximadamente 800% en peso (con respecto a la cantidad de la rapamicina o FK506/FK520). En una modalidad, la enzima se utiliza en una cantidad de aproximadamente 25 a 5 aproximadamente 500% en peso. En otra modalidad, la enzima se utiliza en una cantidad de aproximadamente 50 a aproximadamente 250% en peso. En una modalidad adicional, la enzima se utiliza en una cantidad de aproximadamente 75 a aproximadamente 150% en peso.

La reacción por lo general se lleva a cabo en un solvente orgánico. Los solventes adecuados incluyen, pero no se limitan a tolueno, *ter*-butil metil éter (TBME) etil éter, tetrahidrofurano (THF), acetonitrilo (MeCN), cloruro de metileno (CH_2Cl_2), cloroformo (CHCl_3), diisopropil éter (Pr_2O), hexano, dioxano, o mezclas que incluyen estos solventes. En una modalidad, se utiliza TBME. Los expertos en la técnica apreciarán que el solvente se utiliza en una cantidad que puede disolver de manera efectiva toda o parte de la rapamicina de partida al inicio y permite que la reacción proceda a una velocidad razonable. Por ejemplo, un solvente tal como TBME, se puede utilizar en una cantidad de por lo menos 4 veces volumen en peso (es decir, un volumen que está en exceso de 4 veces (4X) la cantidad de rapamicina) a 20 aproximadamente 10 veces volumen en peso. En un ejemplo, se puede utilizar un solvente en una cantidad de aproximadamente 5 a 8 veces volumen en peso) es decir, un volumen que está en exceso de 5 a 8 veces la cantidad de rapamicina).

TBME puede contener agua residual (por ejemplo, aproximadamente 0.05%) lo cual puede descomponer el compuesto de rapamicina. Con el fin de reducir al mínimo esta reacción secundaria, se mantiene una baja cantidad de humedad en el sistema de reacción. En una

5 modalidad, se utiliza TBME anhidro con una preparación comercial estándar del catalizador de lipasa. En otra modalidad, la humedad se puede controlar al ajustar la cantidad de agua presente en la solución de lipasa al añadir un agente de secado. Incluso en otra modalidad, se puede utilizar un tamiz molecular para controlar la humedad. Debido a que un tamiz molecular

10 desacelerará la reacción, se puede añadir más enzima para compensar, o se puede utilizar un tiempo de reacción más prolongado. En una modalidad, se utiliza un tamiz molecular de 5 Å. Sin embargo, se pueden utilizar fácilmente otros tamaños de tamices que incluyen, pero no se limitan a 4 Å y 3 Å. Los tamices moleculares adecuados están disponibles de una variedad de fuentes

15 comerciales. Incluso en otra modalidad, se pueden utilizar agentes de secado tales como MgSO_4 , Na_2SO_4 , entre otros, para controlar el contenido de humedad.

La reacción de acilación se lleva a cabo a una temperatura suficientemente baja para reducir la formación de productos secundarios no

20 deseados, pero no tan baja como para requerir un tiempo de reacción irrazonablemente prolongado. En una modalidad, la acilación se lleva a cabo entre aproximadamente 20 y aproximadamente 55°C. En otra modalidad, la reacción de acilación se lleva a cabo entre aproximadamente 25 y 50°C. En

una modalidad adicional, la reacción de acilación se lleva a cabo entre aproximadamente 35 y 45°C.

En una modalidad, la acilación se lleva a cabo al combinar rapamicina, bromoacetato de vinilo, y lipasa PS-C "Amano" IITM (100% p/p como rapamicina) en TBME anhidro. La mezcla se calienta bajo nitrógeno a 40°C durante aproximadamente 8 horas o hasta que el material de partida de rapamicina desaparece según lo monitoreado con cromatografía de capa delgada (TLC) o HPLC. Después de retirar la enzima mediante filtración, se obtiene 42-bromoacetato de rapamicina en rendimiento casi cuantitativo.

Una vez que se introduce el enlazador éster, el siguiente paso incluye la unión de la molécula de PEG a ese acetato de rapamicina activado (VII). La pegilación se llevó a cabo al hacer reaccionar (VII) con un derivado de metoxi polietileno que tiene la fórmula general $HX-(CH_2CH_2O)_n-CH_3$ (B) en donde X y n se definen anteriormente, en un solvente orgánico en presencia de una base no nucleófila.

Como se utiliza en la presente, el termino "base no nucleófila" se refiere a un compuesto químico que funciona como una base sin nucleofilicidad. De manera aconsejable, la base no nucleófila no reacciona con los otros compuestos y reactivos de la pegilación. Los expertos en la técnica conocen una variedad de bases no nucleófilas. Ver por ejemplo, Richard C. Larock, in "Comprehensive Organic Transformation" 2^a edición, 1999. En una modalidad, la base no nucleófila es una amina terciaria. En un ejemplo, la amina terciaria es una amina alifática. En otro ejemplo, la amina

terciaria es una amina aromática. En un ejemplo adicional, la amina terciaria es una trialquilamina tal como trietilamina o diisopropiletilamina.

Los solventes adecuados útiles en la pegilación incluyen, pero no se limitan a THF, MeCN, CH₂Cl₂, CHCl₃, dioxano, dimetilformamida (DMF) o mezclas que incluyen estos solventes. En una modalidad, MeCN es el solvente.

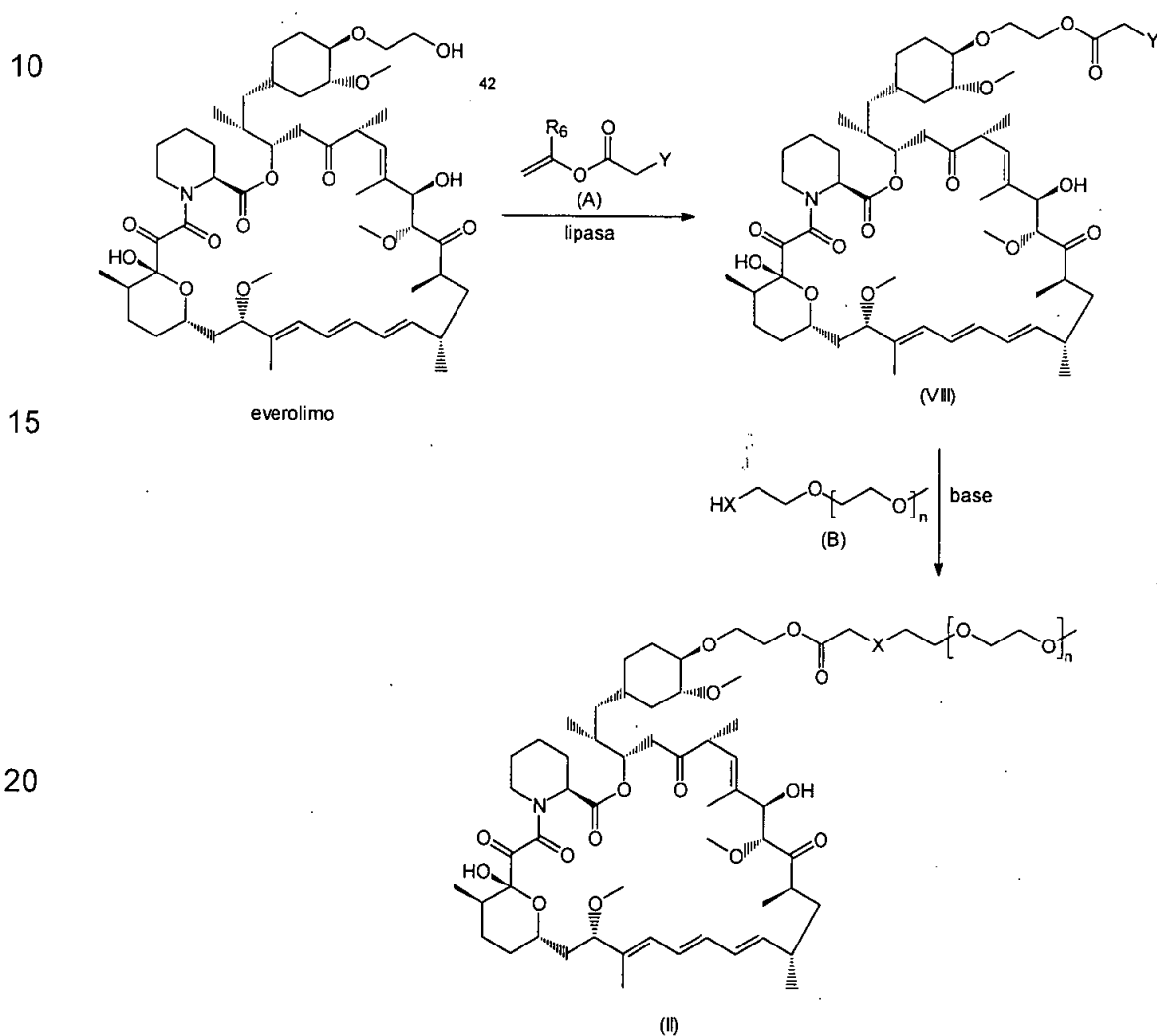
El conjugado de PEG-rapamicina se puede aislar utilizando procedimientos conocidos para los expertos en la técnica que incluyen precipitación, extracción, filtración, entre otros.

De esta manera, en una modalidad, el 42-bromoacetato de rapamicina y mPEG Tiol (PM ~5000) se trataron con diisopropiletilamina en acetonitrilo durante un cierto período. Al hacer esto, se puede obtener el conjugado deseado de PEG-rapamicina (I) en un rendimiento excelente después de una simple precipitación al añadir isopropanol a la mezcla de reacción.

En otra modalidad, se provee un procedimiento para preparar un conjugado de PEG-Everolimo (42-O-(2-hidroxi)etil rapamicina, RAD001) soluble en agua representado por la fórmula (II) a través de una secuencia de dos pasos como se delinea en el esquema 3. El conjugado de PEG-everolimo (II) se puede preparar de una manera similar a la descrita para el conjugado de PEG-rapamicina (I). En resumen, la reacción se lleva a cabo a través del intermediario (VIII) que está disponible a través de una acilación catalizada por lipasas con un agente de acilación de fórmula (A). Posteriormente, el

compuesto (VIII) se hace reaccionar con un derivado de metoxipolietileno de fórmula (B) en presencia de una base no nucleófila en un solvente orgánico antes descrito. En un ejemplo, la base no nucleófila es una trialkilamina. En otro ejemplo, el solvente orgánico es acetonitrilo. A través de esto, se prepara el compuesto II en excelentes rendimientos y altas purzas sin necesidad de purificación adicional.

ESQUEMA 3

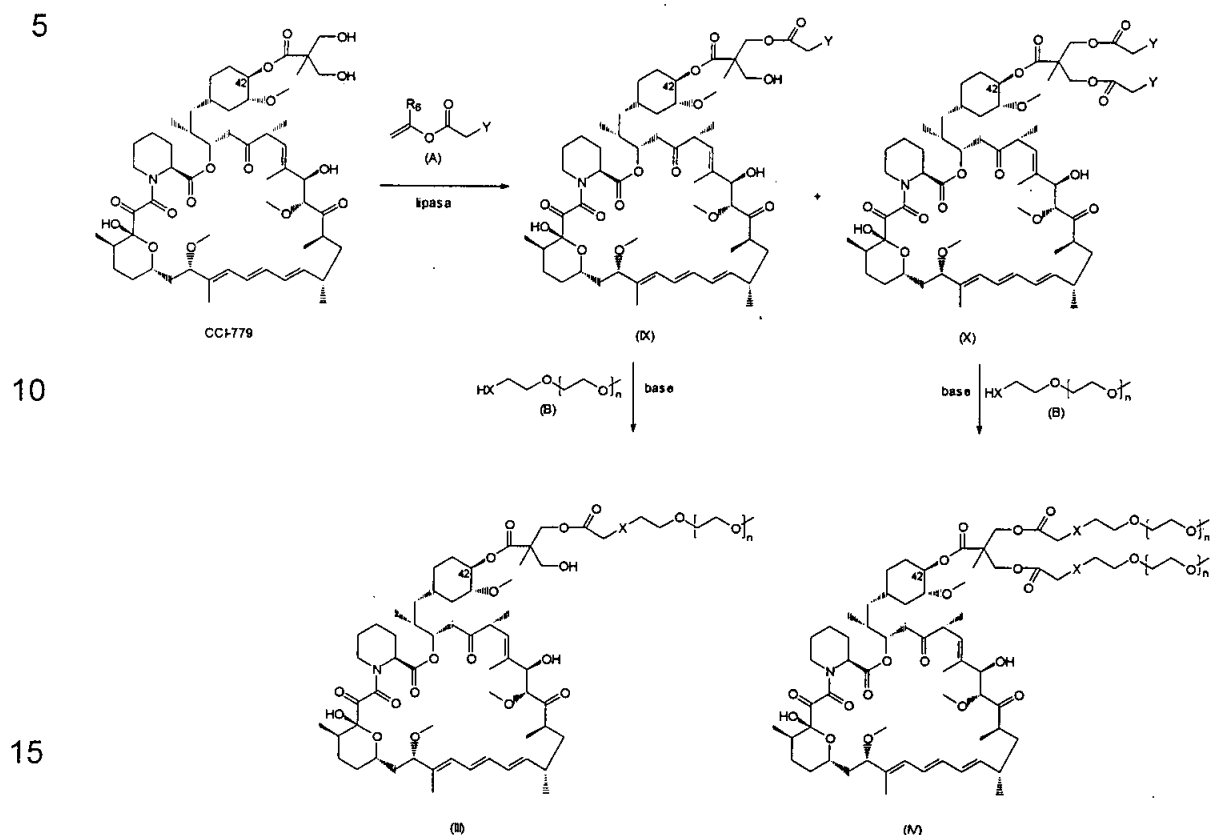


En otra modalidad, se provee un procedimiento para preparar un conjugado de PEG-CCI-779 representado por la fórmula (III), (IV), o una combinación de las mismas a través de una secuencia similar de dos pasos. Ver, esquema 4. Uno o ambos de los grupos OH en la cadena lateral de éster en la posición 42 de la molécula de CCI-779 pueden ser acilados con un agente de acilación de fórmula (A) catalizado por una lipasa, como se describe en el esquema 3. La relación de producto mono-acilado (IX) y producto bis-acilado (X) se puede alterar a través de la modificación de la cantidad de lipasa, cantidad de éster vinílico (A), tiempo de reacción, y temperatura. Además, los compuestos de fórmulas (IX) y (X) se pueden separar respectivamente de la mezcla utilizando cromatografía. Los compuestos (IX) y (X) pueden ser entonces utilizados por separado para preparar los conjugados correspondientes de PEG-CCI-779 (III) y (IV). De manera alternativa, los compuestos (IX) y (X) pueden ser retenidos como una mezcla, mezcla la cual se utiliza para preparar los correspondientes conjugados de PEG-CCI-779 (III) y (IV).

La preparación de conjugados de PEG (III) y (IV) se realizó al hacer reaccionar los compuestos (IX) y (X) con un derivado de metoxipolietileno de fórmula (B) en presencia de una base no nucleófila antes descrita en un solvente orgánico antes descrito. En un ejemplo, la base no nucleófila es una trialkilamina. En otro ejemplo, el solvente orgánico es acetonitrilo. Al hacer esto, se pueden preparar los conjugados (III) y (IV) en

excelentes rendimientos y con altas purezas, sin necesidad de un paso de purificación adicional, respectivamente.

ESQUEMA 4

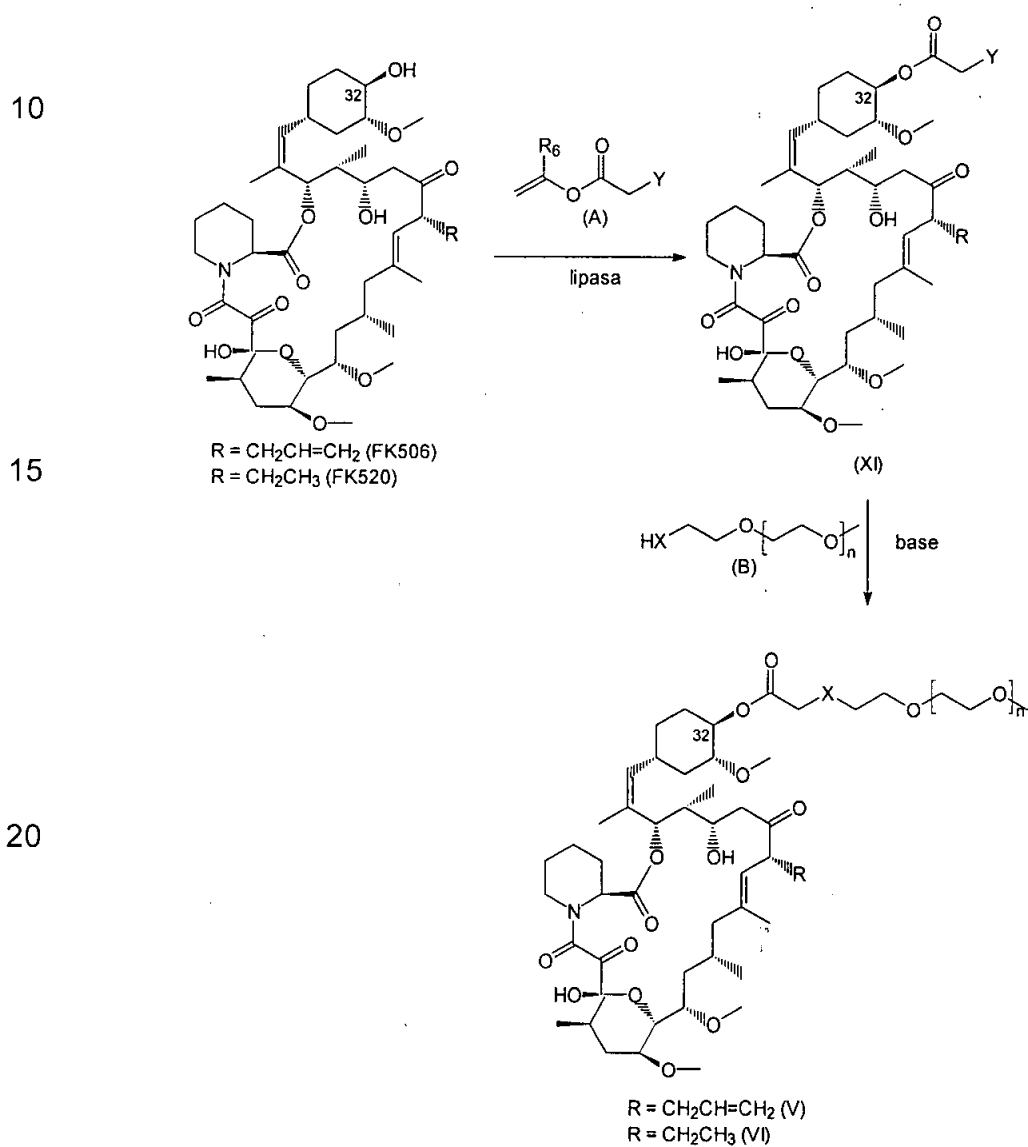


Incluso en otra modalidad, se provee un procedimiento para preparar por separado conjugado de PEG-tacrolimo y de PEG-ascomicina soluble en agua representado por la fórmula (V) y (VI). Como se describe en el esquema 5, el intermediario 32-esterificado respectivo (XI) se puede obtener al acilar tacrolimo (FK506) o ascolimo (FK520) con un agente de acilación de fórmula (A) en presencia de una lipasa con excelente rendimiento de una forma regioespecífica. El tratamiento posterior de (XI) con un derivado

de metoxipolietileno de fórmula (B) en presencia de una base no nucleófila antes descrita en un solvente orgánico antes descrito dio el conjugado de PEG-tacrolimo de fórmula (V) o el conjugado de PEG-ascolimo de fórmula (VI), con un excelente rendimiento y alta pureza, respectivamente. En un

5 ejemplo, la base no nucleófila es una trialkilamina. En otro ejemplo, el solvente orgánico es acetonitrilo.

ESQUEMA 5



Las rutas descritas en la presente proveen varias ventajas distintas con respecto a la metodología sintética publicada en las patentes de E.U.A. Nos. 5,955,457; 6,331,547; 5,780,462; y 6,432,973 y Publicación de Patente Internacional No. WO 99/03860. Estas ventajas incluyen facilidad de procesamiento sin requerir pasos de purificación adicionales y un rendimiento general superior. Esto se realiza al utilizar lipasa como un catalizador para introducir de manera regioespecífica el enlazador éster. El rendimiento mayor también se atribuye al uso de una base orgánica, tal como triaquilamina, en la reacción posterior del conjugado, en lugar de utilizar una base inorgánica, tal como bicarbonato de sodio, que descompone el material de partida y el producto. Por ejemplo, la ruta sintética descrita en la patente de E.U.A. No. 5,955,457 provee rapamicina 42-pegilada en menos de 50% de rendimiento después de dos purificaciones mediante HPLC, mientras que el procedimiento descrito en la presente proporciona el producto en rendimiento casi cuantitativo sin la necesidad de purificación.

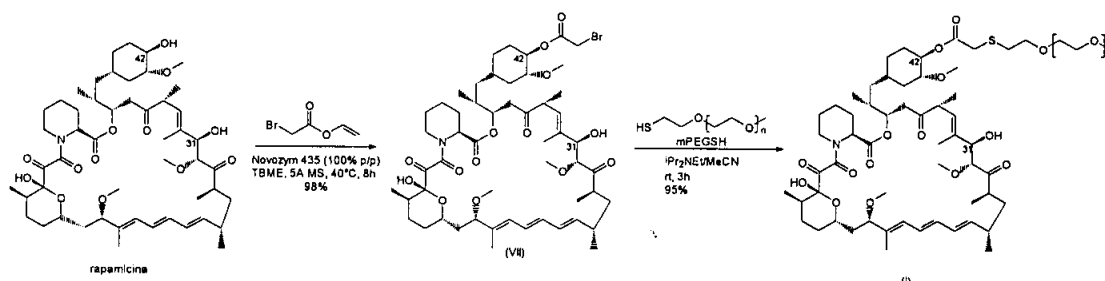
EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos solamente son ilustrativos y no pretenden ser una limitación de la presente invención. Novozym 435 es una marca comercial para lipasa B de *Candida antarctica* inmovilizada en una resina acrílica.

EJEMPLO 1

Preparación de conjugado de PEG-rapamicina (I) a través de 42-
bromoacetato de rapamicina (VII)

5



10

A. Preparación de 42-bromoacetato de rapamicina (VII)

Una mezcla de rapamicina (914 mg, 1 mmoles), bromoacetato de vinilo (660 mg, 4 mmoles), tamices moleculares de 5 Å (100 mg) y lipasa Novozym 435TM (1.0 g) en *t*-butil metil éter anhidro (TBME) (8 mL) se calentó bajo N₂ a 40°C durante 8 horas. La enzima se retiró mediante filtración y se lavó con TBME. La mezcla se concentró y precipitó en hexano. El 42-bromoacetato de rapamicina (VII) se recolectó mediante filtración y se secó *in vacuo*. Rendimiento: 1.01 g (98%).

MS (ESI) *m/e* 1035 (M⁺).

20

B. Preparación de conjugado de PEG-rapamicina (I)

A una solución de mPEGSH (500 mg, PM = 5000) en MeCN (1.5 mL) se añadió diisopropiletilamina (17 mg), seguido de 42-bromoacetato de rapamicina (VII) (95 mg). Luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente

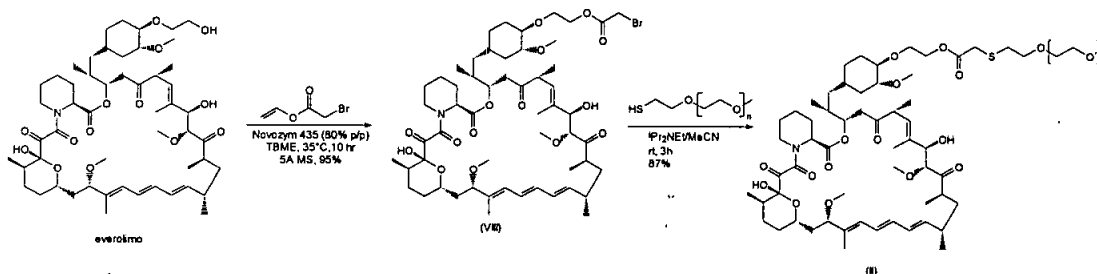
durante 3 horas. Se añadió 2-propanol (18 mL) y la mezcla se enfrió a 10-15°C y se mantuvo durante 30 minutos. La rapamicina pegilada precipitada se recolectó mediante filtración y se secó *in vacuo*. Rendimiento: 550 mg (95%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 2.84 (t, 2H, S-CH₂-CH₂), 3.27 (s, 2H, CO-CH₂-S), 3.36 (s, 3H, -OCH₃), 4.69 (m, 1H, H-42); MS (MALDI/TOF) m/z 5877.47 (PM promedio).

EJEMPLO 2

Preparación de conjugado de PEG-everolimo (II) a través de 42-

bromoacetato de everolimo (VIII)



A. Preparación de 42-bromoacetato de everolimo (VIII)

Una mezcla de everolimo (250 mg, 0.26 mmoles), bromoacetato de vinilo (165 mg, 1 mmol), tamices moleculares de 5Å (20 mg) y lipasa Novozym 435TM (200 mg) en *t*-butil metil éter anhidro (TBME) (3 mL) se calentó bajo N₂ a 35°C durante 10 horas. La enzima se retiró mediante filtración y se lavó con TBME. La mezcla se concentró y trituró con hexano. El 42-bromoacetato de everolimo (VIII) se recolectó mediante filtración y se secó *in vacuo*. Rendimiento: 275 mg (96%).

MS (ESI) m/e 1078 (M^+).

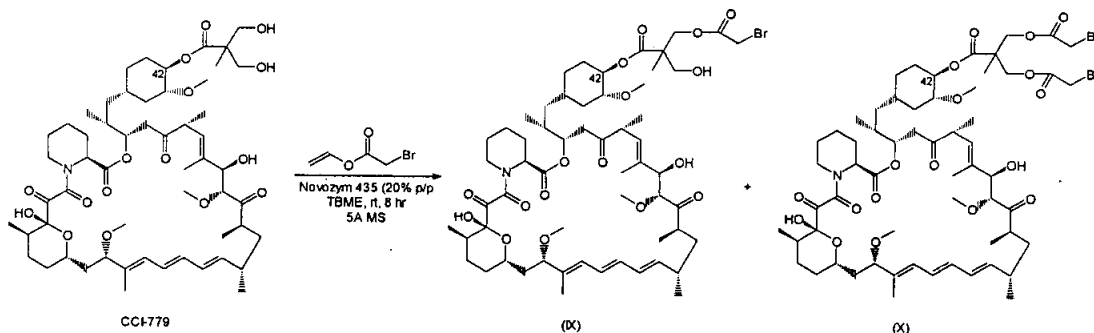
B. Preparación de conjugado de PEG-everolimo (II)

A una solución de mPEGSH (500 mg, PM = 5000) en MeCN (1.5 mL) se añadió diisopropiletilamina (18 mg), seguido de 42-bromoacetato de everolimo (VII) (110 mg). Luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió 2-propanol (18 mL) durante 10 minutos y la mezcla se enfrió a 10-15°C y se mantuvo durante 30 minutos. El polvo blanco se recolectó mediante filtración y se secó *in vacuo*. Rendimiento: 530 mg (87%).

EJEMPLO 3

Preparación de mono-bromoacetato de CCI-779 (IX) y bis-bromoacetato

de CCI-779 (X)



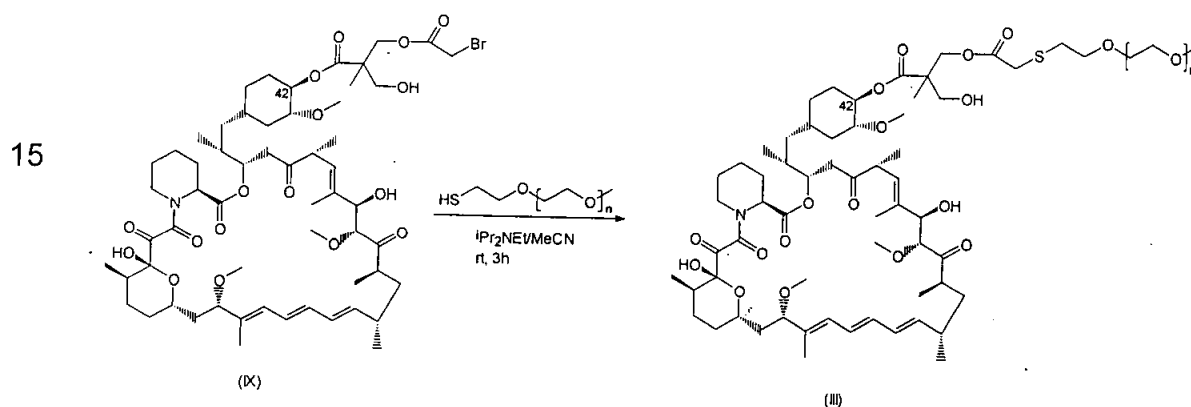
Una mezcla de CCI-779 (7.0 g, 6.8 mmoles), bromoacetato de vinilo (4.0 g, 24.24 mmoles), tamices moleculares de 5Å (2.0 mg) y lipasa Novozym 435TM (1.3 mg) en *t*-butil metil éter anhidro (TBME) (130 mL) se

agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante 8 horas. La HPLC mostró que la mezcla de reacción contenía 64% de mono-bromoacetato, 20% de bis-bromoacetato y 12% de CCI-779 de material de partida. La enzima se retiró mediante filtración y se lavó con TBME. La mezcla se concentró y purificó a través de cromatografía de gel de sílice. La fracción menos polar contenía bis-bromoacetato (X) y se recolectó (1.41 g). MS (ESI) m/e 1317 ($M+45$)⁻. La fracción más polar contenía mono-bromoacetato (IX) (4.56 g), la cual luego se aisló como un polvo blanco.

MS (ESI) m/e 1196 ($M+45$)⁻.

EJEMPLO 4

Preparación de conjugado de PEG-CCI779 (III)



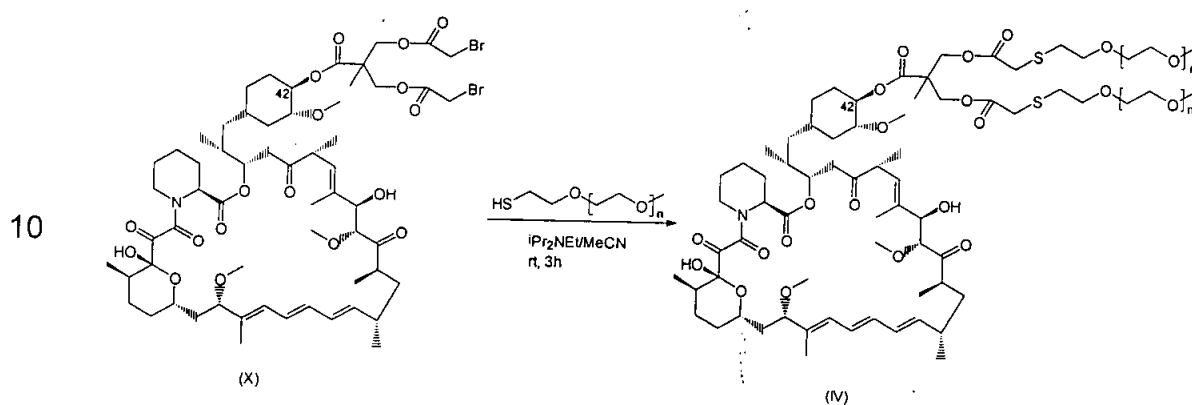
A una solución de mPEGSH (20.0 g, PM = 5000) en MeCN (45 mL) se añadió diisopropiletilamina (722 mg, 5.6 mmoles)) seguido de bromoacetato de CCI-779 (IX) (4.60 g, 4 mmoles) según lo preparado en el ejemplo 3. Luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió 2-propanol (540 mL) durante 10 minutos y la mezcla se enfrió a 10-

15°C y se mantuvo durante 30 minutos. El conjugado de PEG-CCI-779 (III) como un polvo blanco se recolectó mediante filtración y se secó *in vacuo*. Rendimiento 20.3 g (83%).

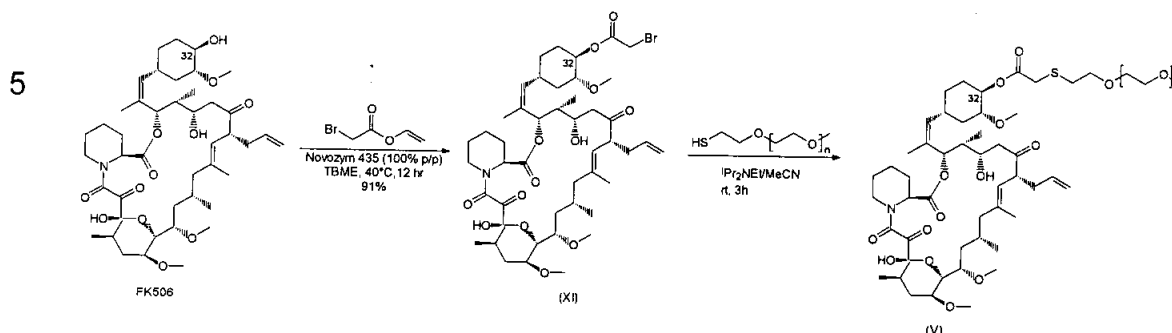
5

EJEMPLO 5

Preparación de conjugado de PEG-CCI-779 (IV)



A una solución de mPEGSH (3.0 g, PM = 5000) en MeCN (9 mL) se añadió diisopropiletilamina (101 mg, .078 mmoles), seguido de bis bromoacetato de CCI-779 (X) (414 mg, 0.32 mmoles) según lo preparado en el ejemplo 3. Luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió 2-propanol (108 mL) durante 10 minutos y la mezcla se enfrió a 10-15°C y se mantuvo durante 30 minutos. El conjugado de PEG-CCI779 (IV) como un polvo blanco se recolectó y se secó *in vacuo*. Rendimiento 3.25 g (96%).

EJEMPLO 6**Preparación de conjugado de PEG-tacrolimo (V) a través de 32-bromoacetato de tacrolimo (XI)****A. Preparación de 32-de bromoacetato de tacrolimo (XI)**

10 Una mezcla de tacrolimo (10 mg), bromoacetato de vinilo (20 mg) y la lipasa Novozym 435TM (20 mg) en *t*-butil metil éter anhidro (TBME) (0.2 mL) se calentó bajo N₂ a 40°C durante 12 horas. La enzima se retiró mediante filtración y se lavó con TBME. El filtrado se pasó a través de una almohadilla de gel de sílice y se lavó con hexano-acetona (3:1). El 32-

15 bromoacetato de tacrolimo se recolectó y seco *in vacuo*. Rendimiento 10.5 mg (91%).

MS (ESI) *m/e* 924 (M⁺).

B. Preparación de conjugado de PEG-tacrolimo (V)

20 A una solución de mPEGSH (25 mg, PM = 5000) en MeCN (0.1 mL) se añadió diisopropiletilamina (1 mg), seguido de 32-bromoacetato de tacrolimo (5 mg). Luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió 2-propanol (1.5 mL) y la mezcla se enfrió a 10-15°C y se

mantuvo durante 30 minutos. El conjugado de PEG-tacrolimo (V) precipitado se recolectó mediante filtración y se secó *in vacuo*. Rendimiento: 24 mg (80%).

Todas las publicaciones citadas en esta especificación se incorporan a la presente como referencia. Aunque la invención ha sido
5 descrita con referencia a modalidades particulares, se apreciará que las modificaciones se pueden realizar sin apartarse del espíritu de la invención. Dichas modificaciones pretenden estar dentro del alcance de las reivindicaciones anexas.

NOVEDAD DE LA INVENCIÓN

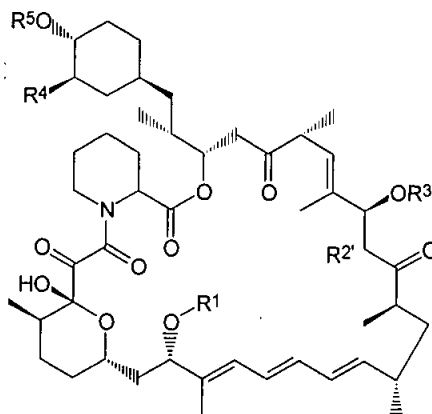
REIVINDICACIONES

5 1.- Un procedimiento para preparar conjugados de polietilenglicol de macrólidos inmunosupresores, que comprende: (a) hacer reaccionar un agente de acilación con un macrólido inmunosupresor que tiene una región ciclohexilo derivada de ácido shikímico en presencia de una lipasa para formar un macrólido acilado; (b) hacer reaccionar el macrólido acilado con un
10 derivado de metoxi polietilenglicol o derivado de polietilenglicol tiol-terminado en presencia de una base.

2.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el macrólido inmunosupresor es una rapamicina, dicha rapamicina siendo acilada regioespecíficamente en la
15 posición 42.

3.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizado además porque el macrólido inmunosupresor tiene la estructura:

20



en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste en H, y alquilo, alquenilo, arilo y arilalquilo; R^2 se selecciona del grupo que consiste en H, hidroxilo, y -O-alquilo; R^3 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, arilo, arilalquilo, y $-C(O)R^{31}$; R^{31} se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, arilo, y arilalquilo; R^4 se selecciona del grupo que consiste en H, hidroxilo y -O-alquilo; R^5 se selecciona del grupo que consiste en H, hidroxialquilo, hidroxialquenilo, hidroxiarilo, hidroxiarilalquilo y $-C(O)R^{51}$; y R^{51} se selecciona del grupo que consiste en hidroxialquilo, hidroxialquenilo, hidroxiarilo, y hidroxialquilo.

10 4.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizado además porque el macrólido inmunosupresor es 42-O-(2-hidroxietil)rapamicina.

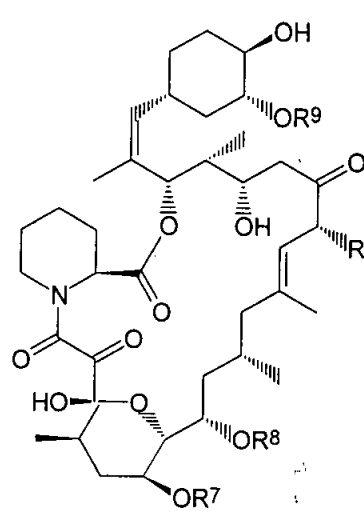
5.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizado además porque el macrólido inmunosupresor es CCI-779.

15 6.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el macrólido inmunosupresor se selecciona del grupo que consiste en tacrolimo y ascomicina, dicho tacrolimo y dicha ascomicina siendo aciladas regioespecíficamente en la posición 32.

20 7.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 1 o 6, caracterizado además porque el macrólido inmunosupresor es de la estructura:

40

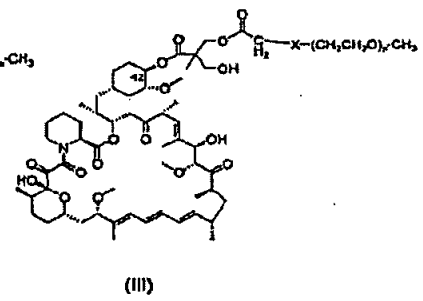
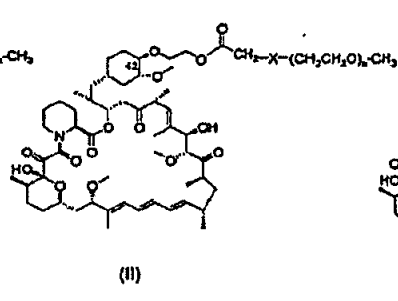
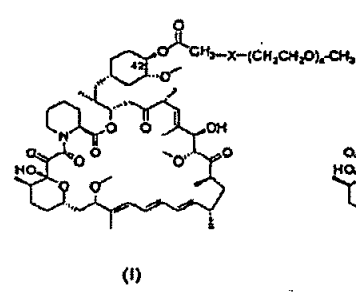
5



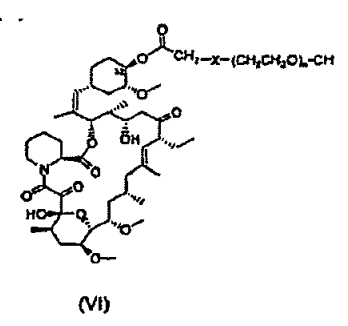
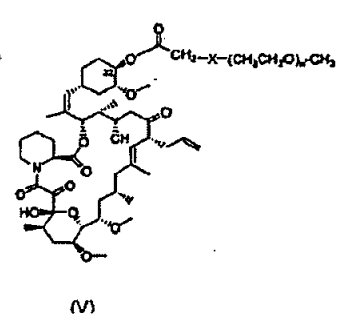
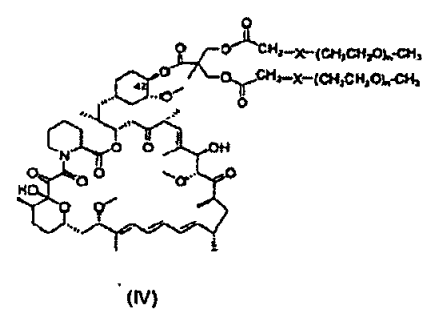
en donde R^7 , R^8 , R^9 , son independientemente H o alquilo; R es etilo o acilo.

8.- Un procedimiento para preparar un macrólido
10 inmunosupresor pegilado seleccionada del grupo que consiste en fórmula I,
fórmula II, fórmula III, fórmula IV, fórmula V, y fórmula VI:

15

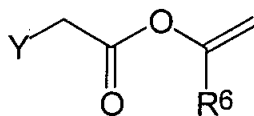


20



en donde n es un entero de 10 a 1000; X es O o S; en donde dicho procedimiento comprende (a) hacer reaccionar el macrólido con un agente de acilación en presencia de una lipasa para formar un macrólido acilado, en donde dicho agente de acilación es de estructura:

5



(A)

en donde R₆ es H o CH₃; Y es un grupo saliente; y (b) hacer reaccionar el macrólido acilado con un derivado de metoxi polietilenglicol en presencia de una base, en donde dicho derivado de metoxi polietilenglicol es de la estructura:

10



en donde : n es un entero de 10 a 1000; y X es O o S.

9.- El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado además porque dicha lipasa es una lipasa microbiana de microorganismos que comprenden *Aspergillus niger*, *Candida antarctica*, *Candida rugosa*, *Mucor miehei*, *Pseudomonas cepacia*, *Pseudomonas fluorescens*, o *Rhizopus delemar*.

10.- El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado además porque dicha lipasa es de *Candida antarctica*.

11.- El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado además porque dicha lipasa es *Candida*

antarctica inmovilizada tipo B (preferiblemente inmovilizada sobre una resina de acrílico).

12.- El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado además porque dicha lipasa es lipasa PS
5 de *Pseudomonas cepacia*.

13.- El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o 12, caracterizado además porque dicha lipasa es lipasa PS-C inmovilizada de *Pseudomonas cepacia* en donde la enzima es inmovilizada en tierra diatomácea o en un soporte de cerámica, por ejemplo
10 lipasa Amano IITM o lipasa PS-D Amano ITM.

14.- El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado además porque el paso (a) se realiza en un solvente orgánico seleccionado del grupo que consiste en tolueno, ter-butil metil éter, etil éter, tetrahidrofurano, acetonitrilo, cloruro de metileno,
15 cloroformo, hexano, dioxano y mezclas de éstos.

15.- El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado además porque el paso (a) se realiza a 20 a 70°C.

16.- El procedimiento de conformidad con cualquiera de las
20 reivindicaciones 1 a 15, caracterizado además porque el paso (a) también comprende utilizar tamices moleculares.

17.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado además porque el paso (a) se realiza a 40°C en ter-butil metil

éter, dicho agente de acilación es bromoacetato de vinilo, dicha lipasa es lipasa B de *Candida antarctica* inmovilizada (preferiblemente inmovilizada en una resina de acrílico) y dichos tamices moleculares son tamices moleculares 5Å.

5 18.- El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 17, caracterizado además porque Y es I, Br, o Cl.

19.- El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, caracterizado además porque el agente de acilación es bromoacetato de vinilo.

10 20.- El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, caracterizado además porque dicha base en el paso (b) es una amina terciaria.

21.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado además porque dicha amina terciaria es alifática o aromática.

15 22.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado además porque dicha amina terciaria es una trialkilamina.

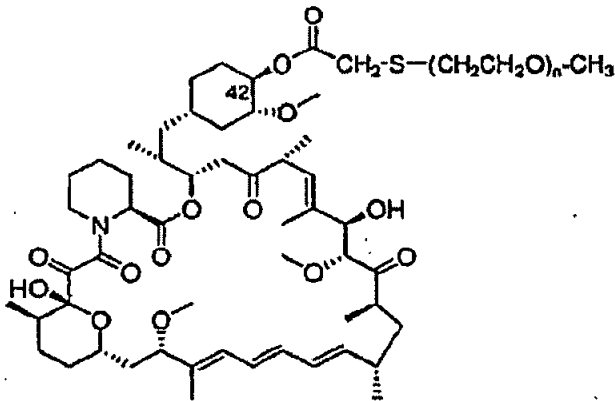
23.- El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, caracterizado además porque dicha base es diisopropiletilamina.

20 24.- El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 23, caracterizado además porque dicho derivado de metoxipolietilenglicol es un compuesto de metoxipolietilenglicol tiol.

25.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado además porque dicho metoxipolietilenglicol tiol tiene un peso molecular promedio de 400 a 30000.

26.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado además porque dicho metoxipolietilenglicol tiol tiene un peso molecular promedio de 5000.

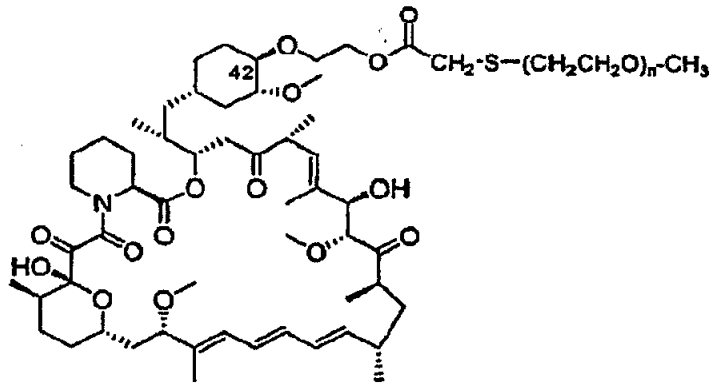
27.- Un procedimiento para preparar una rapamicina pegilada de la estructura



en donde: n es 105-115; en donde dicho procedimiento comprende: (a) hacer reaccionar rapamicina con bromoacetato de vinilo en presencia de lipasa B de *Candida antarctica* inmovilizada (preferiblemente inmovilizada en una resina de acrílico) para formar una rapamicina acilada; y (b) hacer reaccionar la rapamicina acilada con un metoxipolietilenglicol tiol que tiene un peso molecular promedio de 5000 en presencia de diisopropilamina.

28.- Un procedimiento para preparar un everolimo pegilado de estructura:

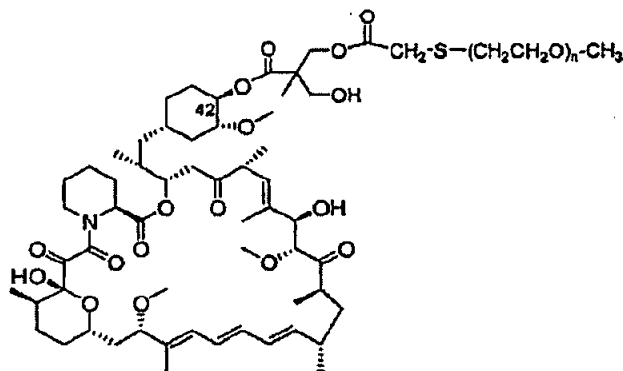
5



en donde n es 105-115 y dicho procedimiento comprende: (a) hacer reaccionar everolimo con bromoacetato de vinilo en presencia de lipasa B de *Candida antarctica* inmovilizada (preferiblemente inmovilizada en una resina de acrílico) para formar un everolimo acilado; y (b) hacer reaccionar el everolimo acilado con un metoxipolietilenglicol tiol que tiene un peso molecular promedio de 5000 en presencia de diisopropiletilamina.

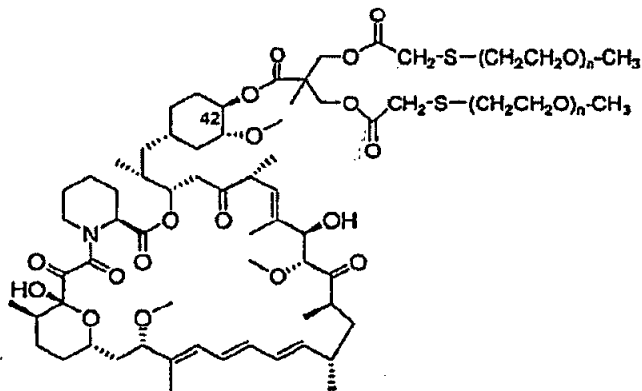
29.- Un procedimiento para preparar un CCI-779 pegilado de estructura:

15



20

5



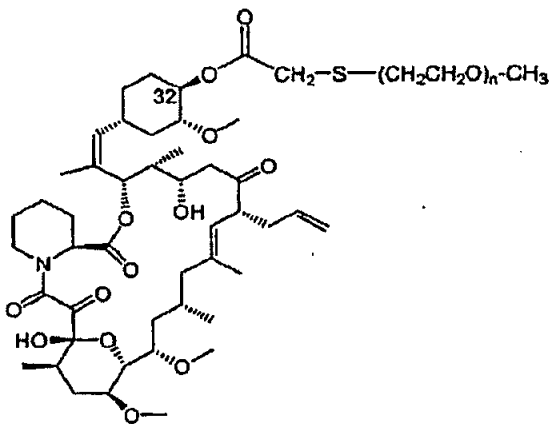
10

en donde n es 105-115 y dicho procedimiento comprende: (a) hacer reaccionar CCI-779 con bromoacetato de vinilo en presencia de lipasa B de *Candida antarctica* inmovilizada (preferiblemente inmovilizada en una resina de acrílico) para formar un CCI-779 monoacilado o bis-acilado; y (b) hacer reaccionar CCI-779 acilado con un metoxipolietilenglicol tiol que tiene un peso molecular promedio de 5,000 en presencia de diisopropiletilamina.

15

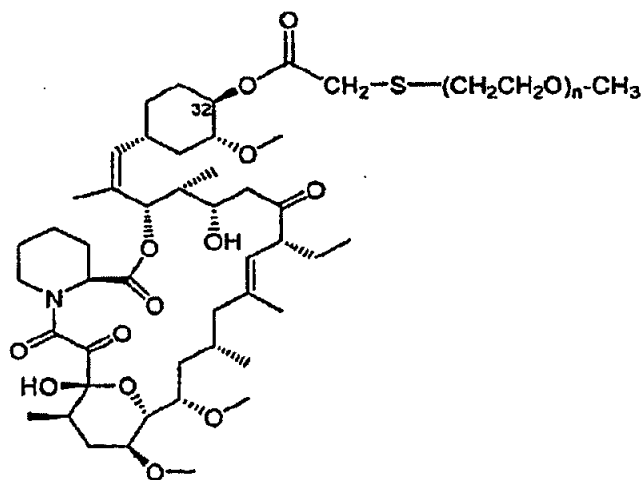
30.- Un procedimiento para preparar un tacrolimo pegilado de estructura:

20



en donde n es 105-115 y dicho procedimiento comprende: (a) hacer reaccionar tacrolimo con bromoacetato de vinilo en presencia de lipasa B de *Candida antarctica* inmovilizada (preferiblemente inmovilizada en una resina de acrílico) para formar tacrolimo acilado; y (b) hacer reaccionar el tacrolimo acilado con un metoxipolietilenglicol tiol que tiene un peso molecular promedio de 5,000 en presencia de diisopropiletilamina.

31.- Un procedimiento para preparar un tacrolimo pegilado de estructura:



en donde n es un entero de 105-115 y dicho procedimiento comprende: (a) hacer reaccionar tacrolimo con bromoacetato de vinilo en presencia de lipasa B de *Candida antarctica* inmovilizada (preferiblemente inmovilizada en una resina de acrílico) para formar tacrolimo acilado; y (b) hacer reaccionar el tacrolimo acilado con metoxipolietilenglicol tiol que tiene un peso molecular promedio de 5, 000 en presencia de diisopropiletilamina.

32.- Un producto preparado con cualquiera de los procedimientos de las reivindicaciones 1 a 31.

RESUMEN DE LA INVENCION

Se describen procedimientos para preparar rapamicinas 42-pegiladas incluyendo hacer reaccionar una rapamicina con un agente de
5 acilación en presencia de una lipasa para formar una rapamicina acilada y hacer reaccionar la rapamicina acilada o un derivado de metoxipolietilenglicol en presencia de una base; también se describen procedimientos para preparar tacrolimo y/o ascomicina 32-pegilados utilizando estos pasos.

10

15

20

4A*8A/todas

P08/1418F

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT		a1
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: A61K 47/48, A61P 37/06		
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) WYETH		
(30) Prioridad	(31) No. 60/779,939	32) Fecha 07/03/06	(33) País US	(72) Inventor(es) GU, Jianxin RUPPEN, Mark y otros
				(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 07/10/08			(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT			Fecha: 13/09/07
	Fecha de presentación de la solicitud: 05/03/07			N° publicación: WO/2007/103348
	No. de solicitud PCT/US2007/005646			
(54) Titulo: PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR CONJUGADOS DE POLIETILENGLICOL SOLUBLES EN AGUA DE INMUNOSUPRESORES DE MACROLIDOS				

Reivindicaciones:

1.- Un procedimiento para preparar conjugados de polietilenglicol de macrólidos inmunosupresores, que comprende: (a) hacer reaccionar un agente de acilación con un macrólido inmunosupresor que tiene una región ciclohexilo derivada de ácido shikímico en presencia de una lipasa para formar un macrólido acilado; (b) hacer reaccionar el macrólido acilado con un derivado de metoxi polietilenglicol o derivado de polietilenglicol tiol-terminado en presencia de una base.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

92

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCION ____ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional : A61K 47/48, A61P 37/06

(71) Solicitante(s)

WYETH

(72) Inventor(es) GU, Jianxin; RUPPEN, Mark; ZHU, Tianmin y FAWZI, Mahdi

(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

(30) Prioridad

(31) *No. Prioridad* 32)

Fecha

(33) *País*

60/779,939

07/03/06

US

(85) Fecha inicio fase nacional: 07/10/08

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: 13/09/07

Fecha de presentación de la solicitud: 05/03/07

N° publicación: WO/2007/103348

No. de solicitud PCT/US2007/005646

Título:

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR CONJUGADOS DE POLIETILENGLICOL SOLUBLES EN AGUA DE INMUNOSUPRESORES DE MACROLIDOS



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

93

 **Industria y Comercio**

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCION _____ PCT X MODELO DE UTILIDAD _____ DISEÑO INDUSTRIAL _____

(21) N° de solicitud:		(22) Fecha de solicitud:	
(51) Clasificación Internacional : A61K 47/48, A61P 37/06			
(71) Solicitante(s)			
WYETH			
(72) Inventor(es) GU, Jianxin; RUPPEN, Mark; ZHU, Tianmin y FAWZI, Mahdi			
(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	60/779,939	07/03/06	US
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 07/10/08		(87) Publicación internacional:	
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT		Fecha: 13/09/07	
Fecha de presentación de la solicitud: 05/03/07		No. Publicación : WO/2007/103348	
No. de solicitud PCT/US2007/005646			

(54) Titulo: **PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR CONJUGADOS DE POLIETILENGLICOL SOLUBLES EN AGUA DE INMUNOSUPRESORES DE MACROLIDOS**

(57) Resumen: Se describen procedimientos para preparar rapamicinas 42-pegiladas incluyendo hacer reaccionar una rapamicina con un agente de acilación en presencia de una lipasa para formar una rapamicina acilada y hacer reaccionar la rapamicina acilada o un derivado de metoxipoli-etilenglicol en presencia de una base; también se describen procedimientos para preparar tacrolimo y/o ascomicina 32-pegilados utilizando estos pasos



No. 08-093113- -00000-0000

Fecha: 2008-09-04 15:56:06 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 93

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION (X) MODELO DE UTILIDAD ()	()	()
-Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	(X)	(X)
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	(X)	(X)
-Descripción de la invención.	(X)	(X)
-Dibujos de ser estos pertinentes.	(X)	(X)
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	(X)	(X)
COMPLETA (X) INCOMPLETA	()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()	()	()
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica y 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 se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA	()	()

Firma Responsable:

Fecha:

Mallu Rey
SEPTIEMBRE 4, 2008

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 95

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
CORREA ORDOÑEZ ALVARO
Apoderado(a) y/o Representante de
WYETH

REFERENCIA	Radicación No.	8 93113
	Solicitud internacional	PCT/US2007/00546
	Fecha inicio fase nacional	07/10/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	6928
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

24 OCT. 2008

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

adpall