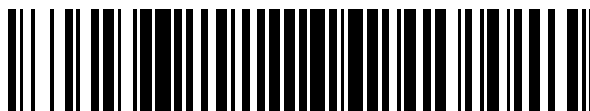


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 453 903**

51 Int. Cl.:

A61K 31/70 (2006.01)

A61P 37/04 (2006.01)

A61P 37/08 (2006.01)

A61P 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.02.2002 E 02724914 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.12.2013 EP 1482955**

54 Título: **Tratamiento profiláctico y terapéutico de enfermedades infecciosas y otras enfermedades con compuestos inmunofectores**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.04.2014

73 Titular/es:

**CORIXA CORPORATION (100.0%)
SUITE 200, 1124 COLUMBIA STREET
SEATTLE, WA 98104, US**

72 Inventor/es:

**BALDRIDGE, JORY, R.;
JOHNSON, DAVID, A. y
CLUFF, CHRISTOPHER, W.**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 453 903 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Tratamiento profiláctico y terapéutico de enfermedades infecciosas y otras enfermedades con compuestos inmunoefectores

Antecedentes de la invención

5 El sistema inmunológico innato coordina la respuesta inflamatoria a patógenos mediante un sistema que discrimina entre receptores de vía propia y no propia que identifican clases de moléculas sintetizadas exclusivamente por microbios. Estas clases se denominan a veces patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) e incluyen, por ejemplo, lipopolisacárido (LPS), peptidoglicanos, ácidos lipoteicoicos, y lipoproteínas bacterianas (BLPs).

10 El LPS, un abundante constituyente externo de la pared celular de las bacterias gram-negativas, es reconocido por el sistema inmunológico innato. Aunque la estructura química del LPS se conoce desde hace algún tiempo, la base molecular de reconocimiento del LPS por proteínas del suero y/o células sólo está siendo elucidada ahora. En una serie de informes recientes, se ha relacionado una familia de receptores, denominados receptores similares a Toll (TLRs), con la potente respuesta inmunitaria innata a LPS y otros componentes microbianos. Los TLR son proteínas de membrana que tienen un único dominio de transmembrana. Los dominios citoplasmáticos son de 15 aproximadamente 200 aminoácidos y comparten similitud con el dominio citoplasmático del receptor de IL-1. Los dominios extracelulares son relativamente grandes (aproximadamente 550-980 aminoácidos) y pueden contener múltiples sitios de unión a ligandos.

20 La importancia de los TLRs en la respuesta inmunitaria a LP9 ha sido demostrada específicamente para al menos dos receptores similares a Toll, Tlr2 y Tlr4. Por ejemplo, estudios de transfección con células de riñón embrionarias revelaron que el Tlr2 humano fue suficiente para conferir facultad de respuesta a LPS (Yang et al., Nature 395:284-288 (1998); Kirschning et al. J Exp Med. 11:2091-97 (1998)). Una fuerte respuesta por LPS pareció requerir tanto la proteína de unión a LPS (LBP) como CD14, que se une al LPS con alta afinidad. Se observó unión directa de LPS a Tlr2 a una afinidad relativamente baja, sugiriendo que proteínas accesorias pueden facilitar la unión y/o activación de Tlr2 por LPS in vivo.

25 La importancia del Tlr4 en la respuesta inmunitaria a TLS se demostró conjuntamente con clonación posicional en linajes de ratones mutantes *lps*. Se han identificado dos alelos mutantes del gen *lps* de ratón, un alelo semidominante que surgió en el linaje C3H/HeJ y un segundo alelo, recesivo, que está presente en los linajes C57BL/10ScN y C57BL/10ScCr. Los ratones que son homocigóticos para alelos mutantes de *lps* son sensibles a la infección por bacterias Gram-negativas y son resistentes al choque séptico inducido por LPS. El locus *lps* de estos 30 linajes se clonó, y se demostró que las mutaciones alteraron el gen Tlr4 del ratón en ambos casos (Portorak et al., Science 282:2085-2088 (1998); Qureshi et al., J Exp Med 4:615-625 (1999)). Se concluyó a partir de estos informes que se requería Tlr4 para una respuesta al LPS.

35 El residuo sub-estructural endotóxico biológicamente activo del LPS es el lípido-A, un disacárido de glucosamina acilado de manera múltiple con ácidos grasos, fosforilado, que sirve para anclar la estructura entera en la membrana externa de bacterias Gram-negativas. Los inventores de la presente invención informamos previamente de que los efectos tóxicos del lípido A podrían ser mitigados por modificación química selectiva del lípido A para producir compuestos de monofosforil-lípido A (inmunoestimulante MPL®; Corixa Corporation; Seattle, WA). Se han descrito métodos para preparar y usar inmunoestimulante MPL®, y compuestos estructuralmente similares, para adyuvante de vacunas y otras aplicaciones (véanse, por ejemplo, las patentes de EE.UU. Nos. 4.436.727; 4.877.611; 4.866.034 40 y 4.912.094; 4.987.237; Johnson et al., J Med Chem 42:4640-4649 (1999); Ulrich y Myers, en Vaccine Design: The Subunit and Adjuvant Approach; Powell y Newman, Eds.; Plenum: Nueva York, 495-524, 1995). En particular, estas y otras referencias demostraron que el inmunoestimulante MPL® y compuestos relacionados tuvieron actividades adyuvantes significativas para mejorar la inmunidad humoral y/o mediada por células a los antígenos, cuando se usaron en formulaciones de vacunas con antígenos de proteínas y carbohidratos.

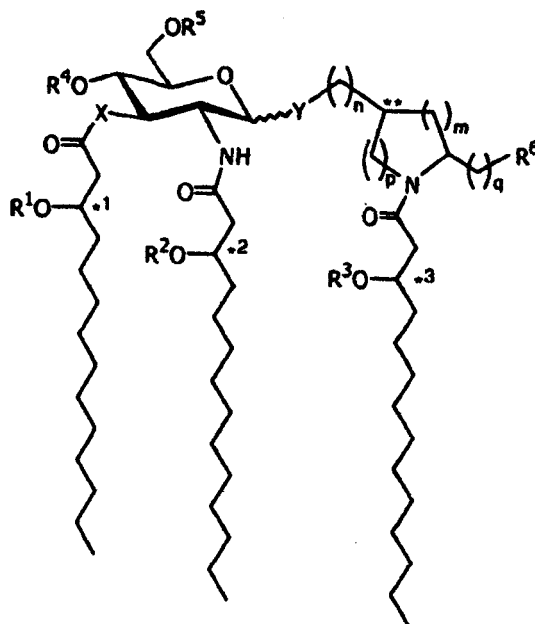
45 Se han descrito moléculas de mono- y disacáridos sintéticos que comparten similitudes estructurales con el inmunoestimulante MPL®, denominadas aminoalquil-glucosaminida-fosfatos (AGPs), véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. N° 6.113.918, la patente de EE.UU. N° 6.303.347, y la solicitud de patente internacional WO 98/50399, publicada el 12 de octubre de 1998. Estos compuestos conservan características adyuvantes significativas cuando se formulan con antígenos en composiciones de vacunas, y tienen perfiles de toxicidad similares o mejorados 50 cuando se comparan con el monofosforil-lípido A. Estos compuestos se han descrito para uso en combinación con antígenos en formulaciones de vacunas (patente de EE.UU. N° 6.113.918) y en ausencia de antígeno, como monoterapias, solicitud de patente internacional WO 01/90129, publicada el 29 de noviembre de 2001.

55 Se han descrito aminoalquil-glucosaminida-fosfatos cíclicos o "AGPs cíclicos" en la solicitud de patente PCT N° PCT/US01/24284 (WO 02/12258). Esos AGPs cíclicos son moléculas inmunoefectoras eficaces que potencian las respuestas inmunitarias humorales y mediadas por células a antígenos de vacunas. Como se emplea en la presente memoria, el término "AGP cíclico" significa un azacicloalquil- o (azacicloalquil)alquil-glucosaminida-fosfato, en donde una 2-desoxi-2-amino-b-D-glucopiranososa (glucosamina) está enlazada glicosídicamente a un grupo azacicloalquilo o (azacicloalquil)alquilo (aglicona).

La presente invención proporciona AGPs cíclicos para uso como monoterapias formuladas y administradas en ausencia de antígenos exógenos para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de enfermedades y afecciones de plantas y animales, tales como enfermedades infecciosas, autoinmunidad y alergias. Las monoterapias comprenden uno o más AGPs cíclicos. Estos y otros aspectos de la invención se harán evidentes con la referencia a la siguiente descripción detallada y los dibujos acompañantes.

Compendio de la invención

En un aspecto, la presente invención proporciona uno o más compuestos para uso en el tratamiento, alivio o prevención sustancial de una enfermedad infecciosa, enfermedad autoinmune o afección alérgica, teniendo el uno o más compuestos la fórmula (I):

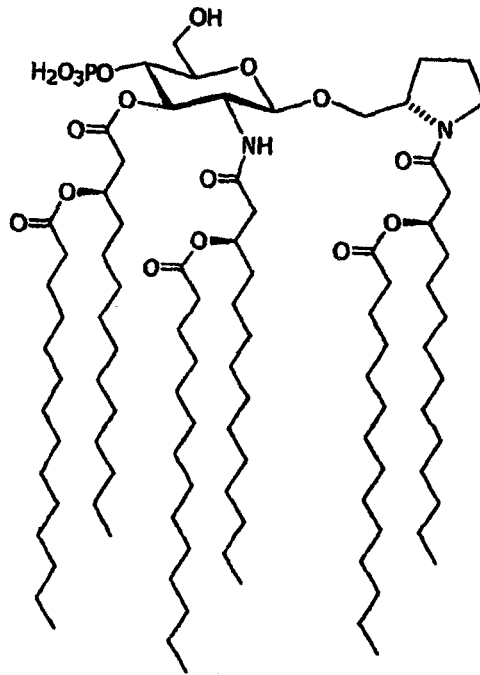


(I)

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde X es -O- o -NH- e Y es -O- o -S-; R¹, R² y R³ son independientemente cada uno un grupo acilo (C₂-C₂₀), incluyendo grupos acilo saturados, insaturados y ramificados; R⁴ es -H o -PO₃R⁷R⁸, en donde R⁷ y R⁸ son independientemente cada uno H o grupos alifáticos (C₁-C₄); R⁵ es -H, -CH₃ o -PO₃R⁹R¹⁰, en donde R⁹ y R¹⁰ se seleccionan independientemente cada uno de -H y grupos alifáticos (C₁-C₄); R⁶ se selecciona independientemente de H, OH, grupos oxialifáticos (C₁-C₄), -PO₃R¹¹R¹², -OPO₃R¹¹R¹², -SO₃R¹¹, -OSO₃R¹¹, -NR¹¹R¹², -SR¹¹, -CN, -NO₂, -CHO, -CO₂R¹¹ y -CONR¹¹R¹², en donde R¹¹ y R¹² se seleccionan independientemente cada uno de H y grupos alifáticos (C₁-C₄); a condición de que uno de R⁴ y R⁵ sea un grupo que contenga fósforo y que cuando R⁴ es -PO₃R⁷R⁸, R⁵ sea distinto a -PO₃R⁹R¹⁰, en donde “*1-3” y “***” representan centros quirales; en donde los subíndices n, m, p y q son independientemente cada uno un número entero de 0 a 6, a condición de que la suma de p y m sea de 0 a 6, y en donde el hexapiranosido puede estar en otra configuración que la configuración gluco representada en la fórmula, seleccionada de alo, altro, mano, gulo, ido, galacto y talo; caracterizado por que el uno o más compuestos se administran en ausencia de antígeno exógeno.

En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula I contienen un -O- en X e Y, R⁴ es PO₃R⁷R⁸, R⁵ y R⁶ son H, y los subíndices n, m, p y q son números enteros de 0 a 3. En una realización más preferida, R⁷ y R⁸ son -H. En una realización, el subíndice n es 1, el subíndice m es 2, y los subíndices p y q son 0. En otras realizaciones, R¹, R² y R³ son grupos acilo (C₆-C₁₄), (C₆-C₁₂)₁₋₃ o (C₆-C₈), en una realización particular se proporcionan grupos acilo (C₆-C₁₂). Una realización adicional proporciona ₁₋₃ que están en la configuración R, Y está en la posición ecuatorial, y ₁₋₃ está en la configuración S.

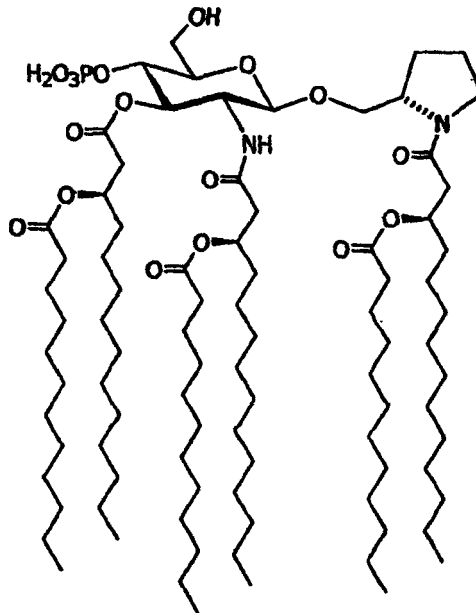
Las realizaciones ilustrativas incluyen N-[(R)-3-tetradecanoiloxitetradecanoil]-[(S)-2-pirrolidinilmetil-2-desoxi-4-O-fosfono-2-[(R)-3-tetradecanoiloxitetradecanoilamino]-3-O-[(R)-3-tetradecanoiloxitetradecanoil]-β-D-glucopiranosido] y sales farmacéuticamente aceptables del mismo; Fórmula II,



(II)

N-[*(R)*-3-dodecanoiloxitetradecanoil]-(*S*)-2-pirrolidinilmetil-2-desoxi-4-*O*-fosfono-2-[*(R)*-3-dodecanoiloxitetradecanoilamino]-3-*O*-[*(R)*-3-dodecanoiloxitetradecanoil]- β -D-glucopiranosido farmacéuticamente aceptables del mismo; Fórmula III,

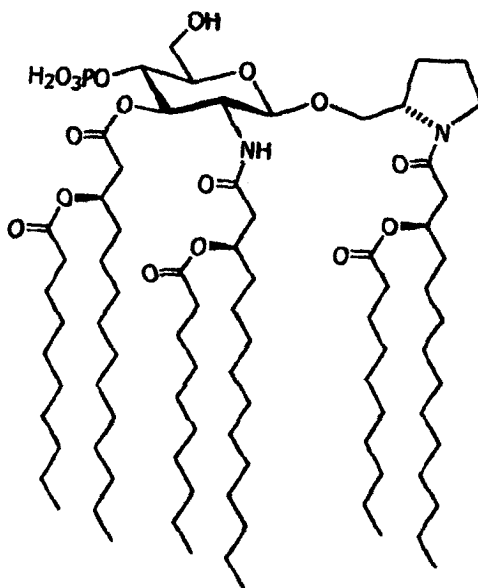
y sales



(III)

5

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



(IV)

Por tanto, en la presente memoria se describen métodos empleados en el tratamiento, alivio o prevención sustancial de enfermedades infecciosas, enfermedades autoinmunes y alergias.

5 La presente invención, en otros aspectos, proporciona una composición farmacéutica que comprende uno o más de los compuestos descritos en la presente memoria en combinación con vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables, siendo la composición para uso en el tratamiento, alivio o prevención sustancial de una enfermedad infecciosa, enfermedad autoinmune o afección alérgica; caracterizada por que dicha composición se formula en ausencia de antígeno exógeno y es para administración en ausencia de antígeno exógeno.

10 También se proporciona un AGP cíclico para uso en el tratamiento, alivio o prevención sustancial de una enfermedad infecciosa, enfermedad autoinmune o afección alérgica, en donde dicho AGP cíclico es *N*-[(*R*)-3-dodecanoiloxitetradecanoil]-(*S*)-2-pirrolidinilmetil-2-desoxi-4-*O*-fosfono-2-[(*R*)-3-dodecanoiloxitetradecanoilamino]-3-*O*-[(*R*)-3-dodecanoiloxitetradecanoil]-β-*D*-glucopiranosido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o *N*-[(*R*)-3-decanoiloxitetradecanoil]-(*S*)-2-pirrolidinilmetil-2-desoxi-4-*O*-fosfono-2-[(*R*)-3-decanoiloxitetradecanoilamino]-3-*O*-[(*R*)-3-decanoiloxitetradecanoil]-β-*D*-glucopiranosido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

15 caracterizado por que

dicho AGP cíclico se administra en ausencia de antígeno exógeno.

Descripción de realizaciones ilustrativas de la invención

Aplicaciones profilácticas y terapéuticas ilustrativas

20 La presente invención se refiere ampliamente a uno o más compuestos descritos en la presente memoria o una composición farmacéutica que comprende uno o más tales compuestos para uso en métodos profilácticos y terapéuticos para tratar ciertas enfermedades y otras afecciones médicas, en donde el tratamiento es por administración de una cantidad eficaz del uno o más compuestos de la composición farmacéutica.

25 Aunque ciertos de los compuestos AGP cíclicos han sido descritos para uso como adyuvantes en combinación con antígenos administrados exógenamente en formulaciones de vacunas, y para uso en ciertas otras aplicaciones, la presente invención describe nuevos usos terapéuticos que emplean los compuestos preferiblemente en aplicaciones monoterapéuticas, es decir, en ausencia de antígeno administrado exógenamente.

30 En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos para el uso definido en la presente memoria, en donde dicho uso es para tratar, aliviar y/o prevenir sustancialmente enfermedades infecciosas en sujetos eucarióticos, particularmente en animales, preferiblemente en seres humanos. Dada la importancia de la señalización mediada por TLR en la respuesta inmunitaria innata al desafío microbiano, la posibilidad de estimular tales rutas selectivamente y con mínima toxicidad representa una poderosa estrategia para las modalidades de

tratamiento profiláctico y/o terapéutico contra un amplio intervalo de agentes infecciosos.

Los métodos descritos en la presente memoria son aplicables contra esencialmente cualquier tipo de agente infeccioso, incluyendo bacterias, virus, parásitos y hongos. De manera ilustrativa, los métodos son útiles para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de infecciones bacterianas por especies de *Pseudomonas*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Serratia*, *Candida*, *Staphylococci*, *Streptococci*, *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Bacillus*, y numerosas otras. Las afecciones víricas ilustrativas que pueden ser tratadas de acuerdo con la invención incluyen las causadas, por ejemplo, por virus de la gripe, Adenovirus, virus de la paragrape, Rhinovirus, virus sincitiales respiratorios (RSVs), virus del Herpes, Citomegalovirus, virus de la Hepatitis, p.ej., virus de la Hepatitis B y C, y otros. Los hongos ilustrativos incluyen, por ejemplo, *Aspergillus*, *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis*, y otros.

En una realización ilustrativa, la invención proporciona compuestos para el uso definido en la presente memoria, en donde dicho uso es para el tratamiento de sujetos, particularmente sujetos inmunocomprometidos, que han desarrollado o están en riesgo de desarrollar infecciones, tales como infecciones bacterianas y víricas nosocomiales. Aproximadamente 2 millones de los 40 millones de individuos hospitalizados cada año desarrollan infección nosocomial durante su estancia, y aproximadamente el 1% de estos, o aproximadamente 400.000 pacientes, desarrollan neumonía nosocomial, más que 7.000 de los cuales mueren. Esto hace a la neumonía nosocomial la causa principal de muerte en infecciones adquiridas en hospital. Por tanto, esta realización satisface una significativa necesidad de estrategias profilácticas en el tratamiento de infecciones nosocomiales.

En una realización relacionada, la presente invención proporciona compuestos para el uso definido en la presente memoria, en donde dicho uso es en tratamientos profilácticos para pacientes inmunocomprometidos, tales como pacientes HIV-positivos, que han desarrollado o están en riesgo de desarrollar neumonía bien por infección oportunística o bien por la reactivación de una infección suprimida o latente. En 1992, se reportaron aproximadamente 20.000 casos de infecciones por *Pneumocystis carinii* en pacientes de SIDA sólo en los EE.UU. Adicionalmente, el 60-70% de todos los pacientes de SIDA contraen *P. carinii* en algún momento durante su enfermedad. Por tanto, los compuestos para el uso según la presente invención en esta realización proporcionan métodos profilácticos eficaces para esta población en riesgo.

En otra realización relacionada, la presente invención proporciona compuestos para el uso definido en la presente memoria, en donde dicho uso es para tratar otras poblaciones de pacientes que pueden estar inmunocomprometidos y/o en riesgo de desarrollar enfermedades infecciosas, que incluyen, por ejemplo, pacientes con fibrosis quística, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y otros pacientes inmunocomprometidos y/o institucionalizados.

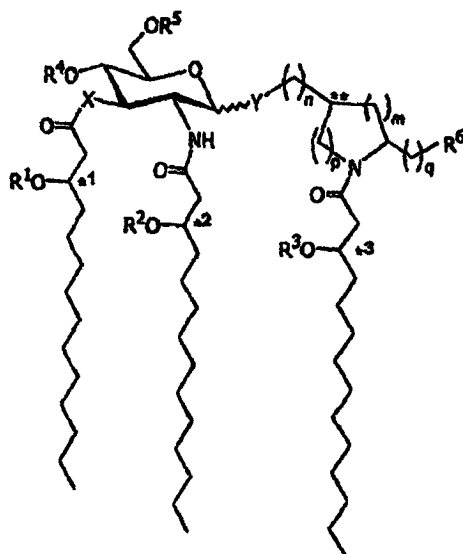
Otro aspecto de la invención proporciona compuestos para el uso descrito en la presente memoria, en donde dicho uso es para tratar, aliviar o prevenir sustancialmente trastornos y afecciones alérgicos, tales como sinusitis, rinosinusitis crónica, asma, dermatitis atópica y psoriasis. Esta estrategia se basa al menos en parte en la capacidad de los compuestos de activar la producción de citocinas desde células diana que pueden competir con respuestas citocínicas estereotípicas de tipo alérgico caracterizadas por la producción de IL-4 o capacidad de respuesta aumentada a la actividad de IL-4. La administración de ciertos de los compuestos descritos en la presente memoria da como resultado la expresión de IFN-gamma e IL-12 desde células procesadoras y presentadoras de antígenos, así como otras células, dando como resultado la regulación en descenso de citocinas asociadas con respuestas alérgicas tales como IL-4, 5, 6, 10 y 13.

Otro aspecto de la invención proporciona compuestos para el uso definido en la presente memoria, en donde dicho uso es para tratar enfermedades y afecciones autoinmunes. Los compuestos para el uso en esta realización se seleccionarán típicamente de aquellos capaces de antagonizar, inhibir o modular negativamente de otro modo uno o más receptores similares a Toll, particularmente Tlr2 y/o Tlr4, de tal modo que una respuesta autoinmune asociada con una afección dada es aliviada o prevenida sustancialmente. De manera ilustrativa, los compuestos para el uso según esta realización pueden ser para uso en el tratamiento de afecciones tales como enfermedad inflamatoria del intestino, artritis reumatoide, artritis crónica, esclerosis múltiple y psoriasis.

Aunque sin desear estar atado a una teoría, se cree que la eficacia de las aplicaciones profilácticas y terapéuticas descritas anteriormente se basa al menos en parte en la implicación de los compuestos en la modulación de la actividad de los receptores similares a Toll. En particular, se cree que los receptores de tipo Toll Tlr2, Tlr4 y otros, son activados específicamente, inhibidos competitivamente o afectados de otro modo por los derivados de LPS no tóxicos y los miméticos descritos en la presente memoria. Por consiguiente, la invención proporciona una estrategia poderosa y selectiva para modular las rutas de respuesta inmunitaria innata en los animales sin dar lugar a las toxicidades asociadas a menudo con los componentes bacterianos nativos que estimular normalmente esas rutas.

Compuestos de AGP cíclicos ilustrativos

Los compuestos ilustrativos empleados en las aplicaciones profilácticas y terapéuticas anteriores comprenden compuestos de Fórmula I:

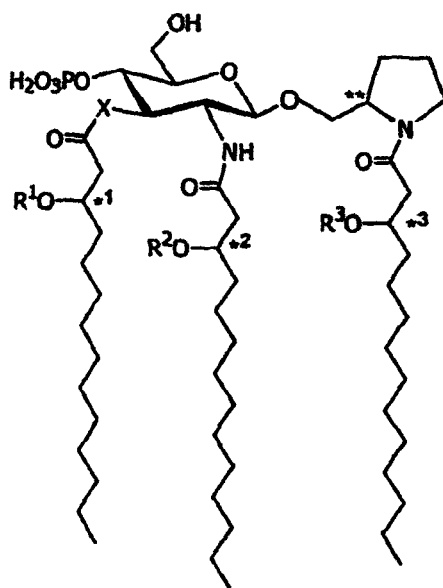


(I)

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde X es -O- o -NH- e Y es -O- o -S-; R^1 , R^2 y R^3 son independientemente cada uno un grupo acilo (C_2 - C_{20}), incluyendo grupos acilo saturados, insaturados y ramificados; R^4 es -H o $PO_3R^7R^8$, en donde R^7 y R^8 son independientemente cada uno H o grupos alifáticos (C_1 - C_4); R^5 es -H, -
 5 CH_3 o $-PO_3R^9R^{10}$, en donde R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente cada uno de -H y grupos alifáticos (C_1 - C_4); R^6 se selecciona independientemente de H, OH, grupos oxialifáticos (C_1 - C_4), $-PO_3R^{11}R^{12}$, $-OPO_3R^{11}R^{12}$, $-SO_3R^{11}$, $-OSO_3R^{11}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-SR^{11}$, $-CN$, $-NO_2$, $-CHO$, $-CO_2R^{11}$ y $-CONR^{11}R^{12}$, en donde R^{11} y R^{12} se seleccionan independientemente cada uno de H y grupos alifáticos (C_1 - C_4); a condición de que uno de R^4 y R^5 sea un grupo que contenga fósforo y que cuando R^4 es $-PO_3R^7R^8$, R^5 sea distinto a $-PO_3R^9R^{10}$, en donde $^{*1-3}$ y *** representan
 10 centros quirales; en donde los subíndices n, m, p y q son independientemente cada uno un número entero de 0 a 6, a condición de que la suma de p y m es de 0 a 6, y en donde el hexapiranosido puede estar en otra configuración que la configuración gluco representada en la fórmula, seleccionada de alo, altro, mano, gulo, ido, galacto y talo.

En la fórmula general anterior, la configuración de los centros 3' estereogénicos a los que están unidos los residuos de acilo graso normales, denotados *1 , *2 y *3 , es R o S, pero preferiblemente R. La estereoquímica absoluta de los átomos de carbono de la unidad aglicona cíclica a la que están unidos R^6 y la unidad glucosamina, directamente o indirectamente (denotado ***) puede ser R o S. En la fórmula general anterior, Y puede estar en la posición ecuatorial o axial, pero es preferiblemente ecuatorial. Se considera que todos los estereoisómeros, enantiómeros, diastereómeros y mezclas de los mismos están dentro del alcance de la presente invención.

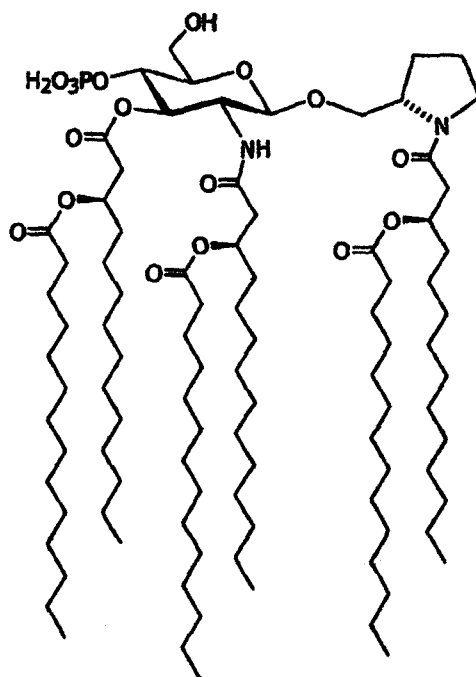
En realizaciones ilustrativas de la presente invención, X e Y son -O-, R^4 es fosfona, R^5 y R^6 son H, y los subíndices n, m, p y q son números enteros de 0 a 3, y más preferiblemente 0 a 2. En una realización ejemplar el número entero n es 1, el número entero m es 2, y los números enteros p y q son 0. En esta realización, los compuestos de esta invención son 2-pirrolidinilmetil- β -D-glucosaminida-4-fosfatos que tienen la fórmula general (V):



(V)

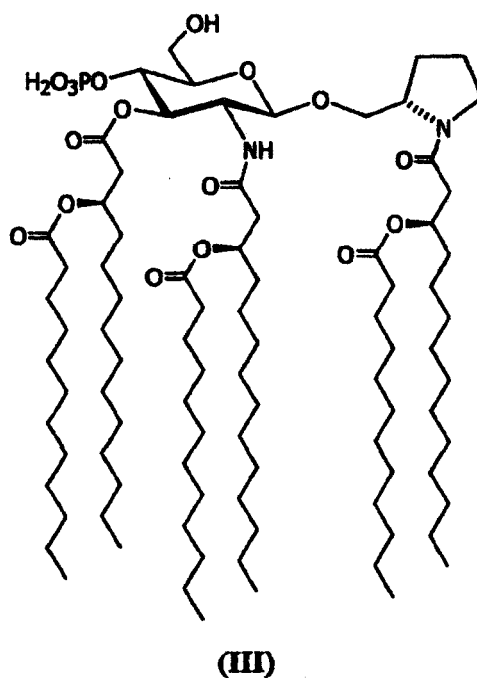
En otra realización ilustrativa de la presente invención, R^1 , R^2 y R^3 de la fórmula (III) son residuos tetradecanoilo y la configuración de los centros 3'-estereogénicos ($^{**1-3}$) a los que están unidos es *R*, Y está en la posición ecuatorial, y la estereoquímica absoluta del centro estereogénico de pirrolidina (***) es *S*.

- 5 Otras realizaciones ejemplares incluyen *N*-[*(R)*-3-tetradecanoiloxitetradecanoil]-(*S*)-2-pirrolidinilmetil-2-desoxi-4-*O*-fosfono-2-[*(R)*-3-tetradecanoiloxitetradecanoilamino]-3-*O*-[*(R)*-3-tetradecanoiloxitetradecanoil]- β -D-glucopiranosido, y sus sales farmacéuticamente aceptables, fórmula (II)

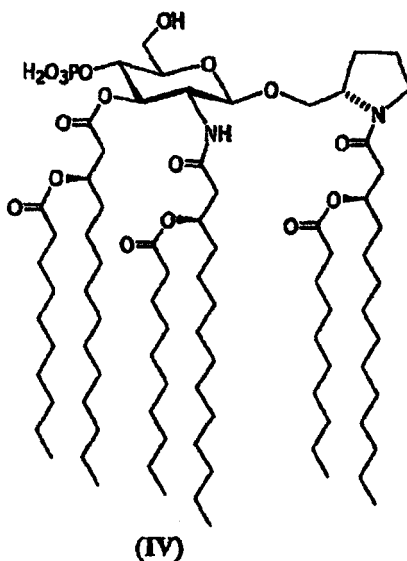


(II)

- 10 *N*-[*(R)*-3-dodecanoiloxitetradecanoil]-(*S*)-2-pirrolidinilmetil-2-desoxi-4-*O*-fosfono-2-[*(R)*-3-dodecanoiloxitetradecanoilamino]-3-*O*-[*(R)*-3-dodecanoiloxitetradecanoil]- β -D-glucopiranosido y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; Fórmula III,



y N -[(R) -3-decanoiloxitetradecanoil]-(S)-2-pirrolidinilmetil-2-desoxi-4- O -fosfeno-2-[(R) -3-decanoiloxitetradecanoilamino]-3- O -[(R) -3-decanoiloxitetradecanoil]- β - D -glucopiranosido y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, Fórmula IV.



5

Los compuestos para el uso según la presente invención se pueden preparar usando los métodos bosquejados en Johnson et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 9:2273, 1999, y en la solicitud internacional PCT/WO98/50399 y las referencias en los mismos. En general, los métodos de síntesis descritos en la referencia citada anteriormente son ampliamente aplicables a la preparación de compuestos que tienen diferentes grupos acilo y subdivisiones. Por ejemplo, se describen ciertos compuestos útiles en la presente invención en la solicitud provisional de patente de EE.UU. N° 60/223.056 y la solicitud internacional PCT/US01/24284. En general, los métodos de síntesis descritos en las referencias citadas anteriormente y otros métodos de síntesis familiares en la técnica son ampliamente aplicables a la preparación de estos compuestos. Por ejemplo, en la preparación de compuestos que tienen diferentes grupos acilo y sustituciones, un experto en la técnica apreciará que los métodos convergentes descritos en las mismas pueden ser modificados para usar agentes de acilación alternativos, o pueden ser iniciados con materiales disponibles en el mercado que tengan grupos acilos apropiados unidos.

El término "acilo" se refiere a aquellos grupos derivados de un ácido orgánico alifático por retirada de la parte hidroxilo del ácido. Por consiguiente, acilo pretende incluir, por ejemplo, acetilo, propionilo, butirilo, decanoilo y pivaloilo.

Un "acilo (C₂-C₂₀)" es un grupo acilo que tiene de 2 a 20 carbonos. De manera similar, un acilo (C₆-C₁₄), (C₆-C₁₂), (C₉-C₁₂) y (C₆-C₈) son grupos acilo que tienen de 6 a 14 carbonos, de 6 a 12 carbonos, de 9 a 12 carbonos y de 6 a 8 carbonos, respectivamente. Dentro del término "acilo" también están incluidos tales grupos que tienen sustituyentes típicos tales como hidroxilo, ceto, etc.

- 5 El término "alifático", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se indique lo contrario, un resto hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada o cíclico, incluyendo un resto que contiene elementos tanto cíclicos como de cadena, que puede ser totalmente saturado o mono- o poliinsaturado, que tiene el número de átomos de carbono designados (es decir, C₁-C₄ significa uno a cuatro carbonos). Los ejemplos de restos hidrocarbonados saturados incluyen grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, metileno, etileno y n-butileno. Un grupo alquilo insaturado es uno que tiene uno o más enlaces dobles y/o triples. Los ejemplos de grupos alquilo insaturados incluyen vinilo, 2-propenilo, crotilo, 1-propinilo y 2-(butadienilo).

El término "oxialifático" se refiere a aquellos grupos que tienen un grupo alifático unido al resto de la molécula mediante un átomo de oxígeno.

- 15 Cada uno de los términos anteriores (p.ej., "alifático", "acilo") pretenden incluir formas tanto sustituidas como no sustituidas del resto indicado. Se proporcionan a continuación sustituyentes preferidos para cada tipo de grupo.

Los sustituyentes para los grupos alifáticos pueden ser diversos grupos seleccionados de: -OR', =O, =S, =NR', N-OR', -NR'R'', -SR', -halógeno, -SiR'R''R''', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR''C(O)NR''R''', -NR''C(O)₂R', -NH-C(NH₂)=NH, -NR''C(NH₂)=NH, -NR''C(NH₂)=NH, -NH-C(NH₂)=NR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -CN y -NO₂ en un número que varía de cero a (2m'+1), donde m' es el número total de átomos de carbono en tal radical. R', R'' y R''' se refieren independientemente cada uno a hidrógeno y grupos alifáticos (C₁-C₈) no sustituidos. Cuando R' y R'' están unidos al mismo átomo de nitrógeno, pueden combinarse con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 5, 6 o 7 miembros. Por ejemplo, -NR'R'' pretende incluir 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo. A partir de la discusión de sustituyentes anterior, un experto en la técnica entenderá que el término "alifático" pretende incluir grupos tales como haloalquilo (p.ej., -CF₃ y -CH₂CF₃) y similares.

Los términos "halo" o "halógeno", por sí mismos o como parte de otro sustituyente, significan, a menos que se indique lo contrario, un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo. En compuestos que tienen sustituyentes halógeno, los halógenos pueden ser los mismos o diferentes.

- 30 El término "sales farmacéuticamente aceptables" pretende incluir sales de los compuestos activos que se preparan con ácidos o bases relativamente no tóxicos, dependiendo de los sustituyentes particulares encontrados en los compuestos descritos en la presente memoria. Cuando los compuestos para uso según la presente invención contienen funcionalidades relativamente ácidas, se pueden obtener sales de adición de base mediante la adición de la base deseada, bien pura o bien en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de base farmacéuticamente aceptables incluyen sal de sodio, potasio, calcio, amonio, amino orgánico o magnesio, o una sal similar. Cuando los compuestos para uso según la presente invención contienen funcionalidades relativamente básicas, se pueden obtener sales de adición de ácido mediante la adición del ácido deseado, bien puro o bien en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrogenocarbónico, fosfórico, monohidrogenofosfórico, dihidrogenofosfórico, sulfúrico, monohidrogenosulfúrico, yodhídrico o fosforoso y similares, así como las sales derivadas de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos como los ácidos acético, propiónico, isobutírico, oxálico, maleico, malónico, benzoico, succínico, subélico, fumárico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, metanosulfónico, y similares. También están incluidas sales de aminoácidos tales como arginato y similares, y sales de ácidos orgánicos como los ácidos glucurónico o galacturónico y similares (véase, por ejemplo, Berge, S.M., et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19). Ciertos compuestos específicos para el uso según la presente invención contienen funcionalidades tanto básicas como ácidas que permiten a los compuestos ser convertidos en sales de adición de ácido o bien de base.

- 50 Las formas neutras de los compuestos pueden ser regeneradas poniendo en contacto la sal con una base o ácido y aislando el compuesto parental de la manera convencional. La forma parental del compuesto difiere de las diversas formas salinas en ciertas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares, pero por lo demás las sales son equivalentes a la forma parental del compuesto para los fines de la presente invención.

- También se describen en la presente memoria compuestos que están en una forma de profármaco. Los profármacos de los compuestos descritos en la presente memoria son aquellos compuestos que sufren fácilmente cambios químicos bajo condiciones fisiológicas para proporcionar los compuestos para el uso según la presente invención. Adicionalmente, los profármacos pueden ser convertidos en compuestos para uso según la presente invención por métodos químicos o bioquímicos en un entorno ex vivo. Por ejemplo, los profármacos pueden ser convertidos lentamente en los compuestos para el uso según la presente invención cuando se ponen en un reservorio de parche transdérmico con una enzima o reactivo químico adecuados.

Ciertos compuestos para el uso según la presente invención pueden existir en formas no solvatadas, así como formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas. En general, las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas, y se pretende que están abarcadas dentro del alcance de la presente invención. Ciertos compuestos pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados por la presente invención, y se pretende que están dentro del alcance de la presente invención.

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

Los compuestos para el uso según la presente invención también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen tales compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden estar radiomarcados con isótopos radioactivos, tales como por ejemplo tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I) o carbono-14 (^{14}C). Se pretende que todas las variaciones isotópicas de los compuestos, ya sean radioactivas o no, estén abarcadas dentro del alcance de la presente invención.

Composiciones farmacéuticas ilustrativas y su administración

En otra realización, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de los compuestos, en combinación con vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables, siendo las composiciones para uso en el tratamiento, alivio o prevención sustancial de una enfermedad infecciosa, enfermedad autoinmune o afección alérgica, caracterizado por que las composiciones se formulan en ausencia de antígeno exógeno, y son para administración en ausencia de antígeno exógeno, es decir, se usan en aplicaciones monoterapéuticas. Tales composiciones farmacéuticas son útiles para la administración a una célula, tejido, animal o planta, bien solas, o bien en combinación con una o más modalidades de terapia. Para muchas de tales realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la invención comprenderán uno o más de los compuestos descritos en la presente memoria.

La frase "farmacéuticamente aceptable" se refiere a entidades moleculares y composiciones que no producen una reacción alérgica o similar inapropiada cuando se administra a un ser humano. Como se emplea en la presente memoria, "vehículo" o "excipiente" incluye cualquiera y todos los disolventes, medios de dispersión, vehículos, revestimientos, diluyentes; agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardantes de la absorción, amortiguadores, soluciones de vehículos, suspensiones, coloides y similares. El uso de tales medios y agentes para sustancias activas farmacéuticas es bien conocido en la técnica. Excepto en la medida que cualquier medio convencional o agente sea incompatible con el ingrediente activo, su uso en las composiciones terapéuticas está contemplado.

Los vehículos ilustrativos para uso en la formulación de las composiciones farmacéuticas incluyen, por ejemplo, emulsiones aceite en agua o agua en aceite, composiciones acuosas con o sin inclusión de co-disolventes orgánicos adecuadas para uso intravenoso (IV), liposomas o vesículas que contienen tensioactivos, microesferas, micropelotas y microsomas, polvos, comprimidos, cápsulas, supositorios, suspensiones acuosas, aerosoles, y otros vehículos evidentes para un experto habitual en la técnica.

En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas comprenderán uno o más amortiguadores (p.ej., suero salino tamponado neutro o suero salino tamponado con fosfato), carbohidratos (p.ej., glucosa, manosa, sacarosa o dextranos), manitol, proteínas, polipéptidos o aminoácidos tales como glicina, antioxidantes, bacteriostáticos, agentes quelantes tales como EDTA o glutatión, adyuvantes (p.ej., hidróxido de aluminio), solutos que hacen a la formulación isotónica, hipotónica o débilmente hipertónica con la sangre de un receptor, agentes de suspensión, agentes espesantes y/o conservantes.

Para ciertas aplicaciones, se preferirán formulaciones acuosas, particularmente aquellas que comprenden una cantidad eficaz de uno o más tensioactivos. Por ejemplo, la composición puede estar en la forma de una dispersión micelar que comprende al menos un tensioactivo adecuado, p.ej., un tensioactivo fosfolipídico. Los ejemplos ilustrativos de fosfolípidos incluyen diacilfosfatidilgliceroles, tales como dimiristoilfosfatidilglicerol (DPMG), dipalmitoilfosfatidilglicerol (DPPG), y diestearoilfosfatidilglicerol (DSPG), diacilfosfatidilcolinas, tales como dimiristoilfosfatidilcolina (DPMC), dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), y diestearoilfosfatidilcolina (DSPC), ácidos diacilfosfatídicos, tales como ácido dimiristoilfosfatídico (DPMA), ácidodipalmitoilfosfatídico (DPPA), y ácido diestearoilfosfatídico (DSPA); y diacilfosfatidiletanolaminas, tales como dimiristoilfosfatidiletanolamina (DPMB), dipalmitoilfosfatidiletanolamina (DPPB) y diestearoilfosfatidiletanolamina (DSPE). Típicamente, una relación molar tensioactivo:mono-/disacárido en una formulación acuosa será de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:10, más típicamente de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:5, sin embargo se puede usar cualquier cantidad eficaz de tensioactivo en una formulación acuosa para adecuarse de la mejor manera a los objetivos específicos de interés.

Como se emplea en la presente memoria, "una cantidad eficaz" es la cantidad que muestra una respuesta sobre y por encima del vehículo o los controles negativos. Como se discutió anteriormente, la dosificación precisa del

compuesto a ser administrado a un paciente dependerá de la vía de administración, la composición farmacéutica y el paciente.

5 Los compuestos y composiciones farmacéuticas de la invención se pueden formular para esencialmente cualquier vía de administración, p.ej., inyección, inhalación por vía oral o intranasal, rectal, vaginal o instilación intratraqueal, ingestión, o vías transdérmicas o transmucosales, y similares. De esta manera, los efectos terapéuticos alcanzables según la invención pueden ser, por ejemplo, sistémicos, locales, específicos de tejidos, etc., dependiendo de las necesidades específicas de una aplicación dada de la invención.

10 Las formulaciones ilustrativas se pueden preparar y administrar por vía parenteral, es decir, por vía intraperitoneal, subcutánea, intramuscular o intravenosa. Un ejemplo ilustrativo de un vehículo para uso intravenoso incluye una mezcla de 10% de etanol USP, 40% de propilenglicol USP o polietilenglicol 600 y el resto Agua para Inyección (WFI) USP. Otros vehículos ilustrativos incluyen 10% de etanol USP y WFI USP; 0,01-0,1% de trietanolamina en WFI USP; o 0,01-0,2% de dipalmitoilfosfatidilcolina en WFI USP; y 1-10% de escualeno o emulsión aceite vegetal en agua parenteral. Los disolventes parenterales farmacéuticamente aceptables se seleccionarán generalmente de tal modo que proporcionen una solución o dispersión que pueda ser filtrada a través de un filtro de 0,22 micrómetros sin retirar el ingrediente activo.

15 Los ejemplos ilustrativos de vehículos para uso subcutáneo o intramuscular incluyen solución de suero salino tamponado con fosfato (PBS), 5% de dextrosa en WFI y 0,01-0,1% de trietanolamina en 5% de dextrosa o 0,9% de cloruro de sodio en WFI USP, o una mezcla 1 a 2 o 1 a 4 de 10% de etanol USP, 40% de propilenglicol y el resto una solución isotónica aceptable tal como 5% de dextrosa o 0,9% de cloruro de sodio; o 0,01-0,2% de dipalmitoilfosfatidilcolina en WFI USP y 1 a 10% de escualeno o emulsiones de aceite vegetal en agua parenterales.

20 Los ejemplos de vehículos para administración por superficies mucosas dependen de la vía particular, p.ej., oral, sublingual, intranasal, etc. Cuando se administran por vía oral, los ejemplos ilustrativos incluyen calidades farmacéuticas de manitol, almidón, lactosa, estearato de magnesio, sacárido sódico, celulosa, carbonato de magnesio y similares, siendo preferido el manitol. Cuando se administran por vía intranasal, los ejemplos ilustrativos incluyen polietilenglicol, fosfolípidos, glicoles y glicolípidos, sacarosa, y/o metilcelulosa, suspensiones de polvo con o sin agentes aumentadores del volumen tales como lactosa y conservantes tales como cloruro de benzalconio, EDTA. En una realización particularmente ilustrativa, el fosfolípido 1,2-dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfolina (DPPC) se usa como vehículo acuoso isotónico a aproximadamente 0,01-0,2% para administración intranasal del compuesto de la presente invención a una concentración de aproximadamente 0,1 a 3,0 mg/ml.

30 Cuando se administran por inhalación, los vehículos ilustrativos incluyen polietilenglicol o glicoles, DPPC, metilcelulosa, agentes dispersantes en polvo y conservantes, siendo preferidos los polietilenglicoles y la DPPC. En muchos casos, se preferirá que los compuestos estén en una forma nebulizada cuando sea administración por inhalación. Ilustrativamente, la entrega puede ser mediante el uso de un dispositivo de entrega de un solo uso, un nebulizador de spray, un inhalador de polvo activado por la respiración, un inhalador de aerosol de dosis medida (MDI) o cualquier otro de los numerosos dispositivos de entrega nebulizadores disponibles en la técnica. Adicionalmente, también se pueden usar tiendas de niebla o administración directa a través de tubos endotraqueales. La entrega por un modo intratraqueal o nasofaríngeo será eficaz para ciertas indicaciones.

35 Un experto en esta técnica reconocerá que la descripción anterior es ilustrativa más que exhaustiva. De hecho, muchas técnicas de formulación adicionales y excipientes y soluciones de vehículos farmacéuticamente aceptables son bien conocidas por los expertos en la técnica, como lo es el desarrollo de regímenes de dosificación y tratamiento adecuados para usar las composiciones particulares descritas en la presente memoria en diversos regímenes de tratamiento.

40 Los compuestos pueden ser evaluados en diversos formatos de ensayo, incluyendo los descritos en la presente memoria, para identificar y seleccionar aquellos que tienen las características más adecuadas para una aplicación dada de la invención. Por ejemplo, se pueden usar modelos animales para identificar y evaluar perfiles de liberación de citocinas en la circulación sistémica después de la administración de un compuesto de AGP cíclico. Además, existen diversos modelos *in vitro* e *in vivo* para examinar cambios en uno o más aspectos de una respuesta inmunitaria a diferentes componentes antigénicos a fin de identificar los compuestos más adecuados para provocar una respuesta inmunitaria específica de interés. Por ejemplo, un compuesto puede ser puesto en contacto con células diana, tales como macrófagos, células dendríticas o células de Langerhans *in vitro*, y se pueden medir las citocinas elaboradas. Además, se pueden usar matrices de expresión de genes para identificar rutas específicas activadas o inhibidas por un AGP cíclico particular de interés.

45 Se entenderá que, si se desea, los compuestos descritos en la presente memoria pueden ser administrados en combinación con otras modalidades terapéuticas, tales como compuestos o terapias antimicrobianos, antivíricos y antifúngicos, diversos terapéuticos basados en ADN, terapéuticos basados en ARN, terapéuticos basados en polipéptidos, y/o con otros inmunofactores. De hecho, también se puede incluir esencialmente cualquier otro componente, siempre que el (los) componente(s) adicional(es) no causen un efecto adverso significativo tras el contacto con las células diana o tejidos huésped. Las composiciones pueden por tanto ser administradas junto con diversos otros agentes según se requiera o desee.

Ilustrativamente, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden incluir, o ser usadas conjuntamente con, ADN que codifique una o más proteínas terapéuticas, ARNs antisentido, ribozimas o similares. El ADN puede estar presente dentro de cualquiera de diversos sistemas de administración conocidos por los expertos habituales en la técnica, que incluyen sistemas de expresión de ácidos nucleicos, sistemas de expresión bacterianos y víricos. Son bien conocidas en la técnica numerosas técnicas de administración de genes, tales como las descritas por Rolland, Crit. Rev. Therap. Drug Carrier Systems 15:143-198, 1998, y las referencias citadas en la misma. Los sistemas de expresión de ácidos nucleicos apropiados contienen las secuencias de ADN necesarias para la expresión en el paciente (tales como un promotor y señal de terminación adecuados). En una realización preferida, el ADN puede ser introducido usando un sistema de expresión vírica (p.ej., vaccinia u otros pox virus, retrovirus o adenovirus), que pueden implicar el uso de un virus competente en replicación, no patogénico (defectivo). Se describen sistemas adecuados, por ejemplo, en Fisher-Hoch et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:317-321, 1989; Flexner et al., Ann. N.Y. Acad. Sci. 569:86-103, 1989; Flexner et al., Vaccine 8:17-21, 1990; las patentes de EE.UU. Nos. 4.603.112, 4.769.330, y 5.017.487; la solicitud de patente internacional WO 89/01973; la patente de EE.UU. N° 4.777.127; la patente británica GB 2.200.651; la patente europea EP 0.345.242; la solicitud de patente internacional WO 91/02805; Berkner, Biotechniques 6:616-627, 1988; Rosenfeld et al., Science 252:431-434, 1991; Kolls et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91:215-219, 1994; Kass-Eisler et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:11498-11502, 1993; Guzman et al., Circulation 88:2838-2848, 1993; y Guzman et al., Cir. Res. 73:1202-1207, 1993. Las técnicas para incorporar ADN en tales sistemas de expresión son bien conocidas por los expertos habituales en la técnica.

El ADN también puede ser "desnudo", como se describe, por ejemplo, en Ulmer et al., Science 259:1745-1749, 1993, y revisado por Cohen, Science 259:1691-1692, 1993. La absorción de ADN desnudo puede ser incrementada revistiendo el ADN sobre perlas biodegradables, que son transportadas eficazmente hacia las células. Será evidente que una composición farmacéutica de la invención puede comprender tanto un polinucleótido como un componente proteínico.

Se puede incluir cualquiera de diversos inmunostimulantes adicionales en las composiciones de esta invención. Por ejemplo, citocinas, tales como GM-CSF, interferones o interleucinas para modular adicionalmente una respuesta inmunitaria de interés. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, se pueden incluir en las composiciones componentes adicionales para potenciar adicionalmente la inducción de altos niveles de citocinas de tipo Th1 (p.ej., IFN- γ , TNF- α , IL-2 e IL-12). Alternativamente, o además, se pueden desear altos niveles de citocinas de tipo Th2 (p.ej., IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10) para ciertas aplicaciones terapéuticas. Los niveles de estas citocinas pueden ser evaluados fácilmente usando ensayos estándar. Para una revisión de las familias de citocinas, véase Mosmann y Coffman, Ann. Rev. Immunol. 7:145-173, 1989.

Las composiciones ilustrativas para uso en la inducción de citocinas de tipo Th1 incluyen, por ejemplo, una combinación de oligonucleótidos que contienen CpG (en los que el dinucleótido CpG es no metilado) como se describe, por ejemplo, en las solicitudes de patente internacionales WO 96/02555, WO 99/33488, y las patentes de EE.UU. Nos. 6.008.200 y 5.856.462. También están descritas secuencias de ADN inmunostimulatorias, por ejemplo, por Sato et al., Science 273:352, 1996. Otros inmunostimulantes adecuados comprenden saponinas, tales como QS21 (Aquila Biopharmaceuticals Inc., Framingham, MA), GPI-100 (Marciani et al., Vaccine 18:3141, 2000, patente de EE.UU. N° 6.080.725) y derivados de saponina relacionados y miméticos de los mismos.

Otros inmunostimulantes que se pueden usar conjuntamente con la presente invención incluyen Montanide ISA 720 (Seppic, Francia), SAF (Chiron, California, Estados Unidos), ISCOMS (CSL), MF-59 (Chiron), la serie de adyuvantes SBAS (p.ej., SBAS-2 o SBAS-4, disponible en SmithKline Beecham, Rixensart, Bélgica), y el inmunostimulante EnhanzynTM (Corixa, Hamilton, MT). Se describen inmunostimulantes de éter de polioxiétileno en la solicitud de patente internacional WO 99/52549A1.

La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

45 Ejemplos

Ejemplo 1

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

(1a) A una disolución de bromuro de 2-desoxi-4-*O*-difenilfosfono-3-*O*-[(*R*)-3-tetradecanoiloxitetradecanoil]-6-*O*-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletoxicarbonil)-2-(2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino)- β -D-glucopiranosilo (1,05 g, 0,81 mmol) en 1,2-dicloroetano seco (10 ml) se añadieron tamices moleculares de 4 Å (0,5 g), CaSO₄ anhidro (2,2 g, 16 mmol), y *N*-[(*R*)-3-tetradecanoiloxitetradecanoil]-(*S*)-2-pirrolidinametanol (0,40 g, 0,75 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, se trató con Hg(CN)₂ (1,02 g, 4,05 mmol), y se calentó a reflujo durante 16 h en la oscuridad. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con CH₂Cl₂ y se filtró. El filtrado se lavó con KI ac. 1 N, se secó (Na₂SO₄), y se concentró. La cromatografía de desarrollo rápido en gel de sílice (elución en gradiente, 15→20% de EtOAc/hexanos) dio 0,605 g (43%) de *N*-[(*R*)-3-tetradecanoiloxitetradecanoil]-(*S*)-2-pirrolidinilmetil-2-desoxi-4-*O*-difenilfosfono-3-*O*-[(*R*)-3-tetradecanoiloxitetradecanoil]-6-*O*-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletoxicarbonil)-2-

(2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino)- β -D-glucopiranosido como un sólido amorfo.

(1b) Una disolución del compuesto preparado en (1a) anterior (0,50 g, 0,29 mmol) en AcOH (10 ml) a 60°C se trató con polvo de cinc (0,98 g, 15 mmol) en tres porciones iguales durante un periodo de 1 h. La mezcla de reacción enfriada se sonicó, se filtró a través de una almohadilla de Celite, y se concentró. El residuo resultante se repartió entre CH₂Cl₂ y NaHCO₃ ac. saturado, y se separaron las capas. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró. Una disolución del aminoalcohol bruto obtenido y ácido (*R*)-3-tetradecanoiloxitetradecanoico (0,155 g, 0,34 mmol) en CH₂Cl₂ (3,5 ml) se agitó con tamices moleculares de 4 Å en polvo (0,25 g) durante 0,5 h y después se trató con 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina (0,11 g, 0,44 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 8 h, se filtró a través de Celite, y se concentró. La cromatografía de desarrollo rápido en gel de sílice con 50% de EtOAc/hexanos dio 0,355 g (68%) de *N*-[*(R)*-3-tetradecanoiloxitetradecanoil]-(*S*)-2-pirrolidinilmetil-2-desoxi-4-*O*-difeníl-fosfono-2-[*(R)*-3-tetradecanoiloxitetradecanoilamino]-3-*O*-[*(R)*-3-tetradecanoiloxitetradecanoil]- β -D-glucopiranosido como un jarabe incoloro.

(1c) Una disolución del compuesto preparado en (1b) anterior (0,300 g, 0,166 mmol) en una mezcla de AcOH (1 ml) y tetrahidrofurano (9 ml) se hidrogenó en presencia de PtO₂ (0,15 g) a temperatura ambiente y 482,63 kPa (70 psig) durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con CHCl₃-MeOH 2:1 (50 ml) y se sonicó brevemente. El catalizador se recogió y se lavó con CHCl₃-MeOH 2:1, y el filtrado combinado y los lavados se concentraron. La cromatografía de desarrollo rápido en gel de sílice con CHCl₃-MeOH-H₂O-Et₃N (90:10:0,5:0,5) dio producto parcialmente purificado, que se disolvió en CHCl₃-MeOH 2:1 en un baño de hielo (30 ml) y se lavó con HCl ac. 0,1 N en baño de hielo (12 ml). La fase orgánica se filtró y se liofilizó a partir de Et₃N ac. al 2% (5 ml, libre de pirógenos) para dar 0,228 g (79%) de *N*-[*(R)*-3-tetradecanoiloxitetradecanoil]-(*S*)-2-pirrolidinilmetil-2-desoxi-4-*O*-fosfono-2-[*(R)*-3-tetradecanoiloxitetradecanoilamino]-3-*O*-[*(R)*-3-tetradecanoiloxitetradecanoil]- β -D-glucopiranosido, sal de trietilamonio, como un polvo incoloro: p.f. 67-70 °C; IR (película) 3306, 2955, 2923, 2853, 1736, 1732, 1644, 1548, 1466, 1678, 1245, 1177, 1110, 1053, 844 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃-CD₃OD) δ 0,88 (m, 18 H), 1,0-1,2,05 (mH), 2,20-2,70 (m, 12 H), 3,06 (q, 6 H, *J* = 7,2 Hz), 3,3-3,25 (mH), 4,52 (d, 1 H, *J* = 8 Hz), 5,05-5,28 (m, 4 H), 7,44 (d, 1 H, *J* = 9 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 173,3, 173,0, 170,3, 169,6, 168,6, 101,8, 100,4, 75,8, 72,5, 72,4, 70,9, 70,8, 70,3, 70,2, 69,9, 69,3, 67,9, 66,6, 56,5, 56,3, 54,5, 47,4, 45,8, 44,6, 41,4, 41,0, 39,7, 39,2, 39,0, 34,5, 34,3, 34,1, 32,0, 29,7, 29,4, 28,1, 27,3, 25,7, 25,3, 25,2, 25,1, 24,0, 22,7, 21,6, 14,1, 8,6.

Anal. Calc. para C₁₀₁H₁₉₄N₃O₁₇P·H₂O: C, 68,47; H, 11,15; N, 2,37; P 1,75; Encontrado: C, 68,79; H, 11,00; N, 2,24; P, 1,97.

30 Ejemplo 2

Preparación de *N*-[*(R)*-3-Dodecanoiloxitetradecanoil]-(*S*)-2-pirrolidinilmetil-2-Desoxi-4-*O*-fosfono-2-[*(R)*-3-dodecanoiloxi-tetradecanoilamino]-3-*O*-[*(R)*-3-dodecanoiloxitetradecanoil]- β -D-glucopiranosido, Sal de Trietilamonio; sal de trietilamonio del compuesto de Fórmula (III)

(2a) A una disolución de bromuro de 2-desoxi-4-*O*-difenílfosfono-3-*O*-[*(R)*-3-dodecanoiloxitetradecanoil]-6-*O*-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletoxicarbonil)-2-(2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino)- α -D-glucopiranosilo (1,60 g, 1,27 mmol) en 1,2-dicloroetano seco (3,2 ml) se añadieron tamices moleculares de 4 Å (0,6 g), CaSO₄ anhidro (1,0 g, 7,3 mmol), y *N*-[*(R)*-3-dodecanoiloxitetradecanoil]-(*S*)-2-pirrolidinametanol (0,58 g, 1,14 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, se trató con Hg(CN)₂ (0,58 g, 2,3 mmol), y se calentó a reflujo durante 6 h en la oscuridad. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con CH₂Cl₂ y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se lavó con KI ac. 1 N, se secó (Na₂SO₄), y se concentró. La cromatografía de desarrollo rápido en gel de sílice (elución en gradiente, 25→35% de EtOAc/hexanos) dio 1,72 g (82%) de *N*-[*(R)*-3-dodecanoiloxitetradecanoil]-(*S*)-2-pirrolidinilmetil-2-desoxi-4-*O*-difenílfosfono-3-*O*-[*(R)*-3-dodecanoiloxitetradecanoil]-6-*O*-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletoxicarbonil)-2-(2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino)- β -D-glucopiranosido como un aceite incoloro.

(2b) Una disolución del compuesto preparado en (2a) anterior (1,58 g, 0,806 mmol) en AcOH (40 ml) a 60 °C se trató con polvo de cinc (2,6 g, 40 mmol) en tres porciones iguales durante un periodo de 1 h. La mezcla de reacción enfriada se sonicó, se filtró a través de una almohadilla de Celite, y se concentró. El residuo resultante se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ ac. saturado, y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar 1,3 g de un sólido blanco. Una disolución del aminoalcohol bruto obtenido y ácido (*R*)-3-dodecanoiloxitetradecanoico (0,45 g, 1,05 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se trató con 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina (0,30 g, 1,21 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y se concentró. La cromatografía de desarrollo rápido en gel de sílice con 40->50% de EtOAc/hexanos dio 0,89 g (56%) de *N*-[*(R)*-3-dodecanoiloxitetradecanoil]-(*S*)-2-pirrolidinilmetil-2-desoxi-4-*O*-difeníl-fosfono-2-[*(R)*-3-dodecanoiloxitetradecanoilamino]-3-*O*-[*(R)*-3-dodecanoiloxitetradecanoil]- β -D-glucopiranosido como una espuma blanca.

(2c) Una disolución del compuesto preparado en (2b) anterior (0,75 g, 0,44 mmol) en una mezcla de AcOH (4,5 ml) y tetrahidrofurano (45 ml) se hidrogenó en presencia de PtO₂ (0,45 g) a temperatura ambiente y 482,63 kPa (70 PSIG) durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con CHCl₃-MeOH 2:1 (35 ml) y se sonicó brevemente. El catalizador se recogió y se lavó con CHCl₃-MeOH 2:1, y el filtrado combinado y los lavados se concentraron. La cromatografía de desarrollo rápido en gel de sílice con CHCl₃-MeOH-H₂O-Et₃N (elución en gradiente: 96:4:0,3:0,3->90:10:0,5:0,5)

5 dio producto parcialmente purificado (0,51 g), que se disolvió en CHCl_3 -MeOH 2:1 en un baño de hielo (50 ml) y se lavó con HCl ac. 0,1 N en baño de hielo (20 ml). La fase orgánica se filtró y se concentró. La cera blanca obtenida se liofilizó a partir de Et_3N ac. al 2% (70 ml, libre de pirógenos) para dar 0,54 g (78%) de *N*-[(*R*)-3-dodecanoiloxitetradecanoil]-(*S*)-2-pirrolidinilmetil-2-desoxi-4-*O*-fosfono-2-[(*R*)-3-dodecanoiloxitetradecanoilamino]-3-*O*-[(*R*)-3-dodecanoiloxitetradecanoil]- β -D-glucopiranosido, sal de trietilamonio, como un polvo incoloro: p.f. 146-151 °C; IR (película) 3292, 3100, 2958, 2922, 2852, 1739, 1731, 1659, 1651, 1644, 1562, 1555, 1468, 1455, 1433, 1377, 1339, 1310, 1253, 1238, 1183, 1160, 1107, 1080, 1047, 960, 856, 722 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 - CD_3OD) δ 0,88 (m, 18 H), 1,0-2,10 (mH), 2,20-2,75 (m, 12 H), 3,04 (q, 6 H, $J = 7,2$ Hz), 3,3-4,3 (mH), 4,45 (d, 1 H, $J = 8,5$ Hz), 5,0-5,28 (m, 4 H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 173,9, 173,4, 173,2, 170,6, 170,1, 169,2, 101,4, 75,5, 74,0, 70,8, 70,7, 70,2, 68,5, 60,5, 56,6, 53,6, 47,4, 45,6, 40,9, 39,6, 38,8, 34,5, 34,3, 34,2, 34,1, 31,9, 29,7, 29,6, 29,5, 29,4, 29,3, 29,2, 27,3, 25,2, 25,0, 23,6, 22,7, 21,6, 14,0, 8,3.

10 MALDI-MS calculado para $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 1590,1900, encontrado 1590,1866; Anal. Calculado para $\text{C}_{95}\text{H}_{182}\text{N}_3\text{O}_{17}\text{P}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$: C, 66,20; H, 10,99; N, 2,44. Encontrado: C, 66,36; H, 10,69; N, 2,15.

Ejemplo 3

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

20 (3a) A una disolución de bromuro de 2-desoxi-4-*O*-difenilfosfono-3-*O*-[(*R*)-3-decanoiloxitetradecanoil]-6-*O*-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletotoxicarbonil)-2-(2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino)- α -D-glucopiranosilo (1,70 g, 1,38 mmol) en 1,2-dicloroetano seco (3,5 ml) se añadieron tamices moleculares de 4 Å (0,6 g), CaSO_4 anhidro (1,2 g, 8,8 mmol), y *N*-[(*R*)-3-decanoiloxitetradecanoil]-(*S*)-2-pirrolidinametanol (0,60 g, 1,24 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, se trató con $\text{Hg}(\text{CN})_2$ (0,63 g, 2,5 mmol), y se calentó a reflujo durante 6 h en la oscuridad. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con CH_2Cl_2 y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se lavó con KI ac. 1 N, se secó (Na_2SO_4), y se concentró. La cromatografía de desarrollo rápido en gel de sílice (elución en gradiente, 25→40% de EtOAc/hexanos) dio 1,82 g (80%) de *N*-[(*R*)-3-decanoiloxitetradecanoil]-(*S*)-2-pirrolidinilmetil-2-desoxi-4-*O*-difenilfosfono-3-*O*-[(*R*)-3-decanoiloxitetradecanoil]-6-*O*-(2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletotoxicarbonil)-2-(2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino)- β -D-glucopiranosido como un aceite incoloro.

25 (3b) Una disolución del compuesto preparado en (3a) anterior (1,67 g, 1,02 mmol) en AcOH (50 ml) a 60 °C se trató con polvo de cinc (3,33 g, 51 mmol) en tres porciones iguales durante un periodo de 1 h. La mezcla de reacción enfriada se sonicó, se filtró a través de una almohadilla de Celite, y se concentró. El residuo resultante se repartió entre EtOAc y NaHCO_3 ac. saturado, y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró para dar 1,25 g de un sólido blanco. Una disolución del aminoalcohol bruto obtenido y ácido (*R*)-3-decanoiloxitetradecanoico (0,53 g, 1,33 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) se trató con 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina (0,38 g, 1,53 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y se concentró. La cromatografía de desarrollo rápido en gel de sílice con 40→50% de EtOAc/hexanos dio 1,23 g (74%) de *N*-[(*R*)-3-decanoiloxitetradecanoil]-(*S*)-2-pirrolidinilmetil-2-desoxi-4-*O*-difenil-fosfono-2-[(*R*)-3-decanoiloxitetradecanoilamino]-3-*O*-(*R*)-3-decanoiloxitetradecanoil]- β -D-glucopiranosido como una espuma blanca.

30 (3c) Una disolución del compuesto preparado en (3b) anterior (1,07 g, 0,654 mmol) en una mezcla de AcOH (6,5 ml) y tetrahidrofurano (65 ml) se hidrogenó en presencia de PtO_2 (0,66 g) a temperatura ambiente y 482,63 kPa (70 PSIG) durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con CHCl_3 -MeOH 2:1 (50 ml) y se sonicó brevemente. El catalizador se recogió y se lavó con CHCl_3 -MeOH 2:1, y el filtrado combinado y los lavados se concentraron. El sólido ceroso resultante obtenido se liofilizó a partir de 2% de trietilemina ac. para dar ~1 g de la sal de trietilamonio bruta como un polvo blanco. La cromatografía de desarrollo rápido en gel de sílice con CHCl_3 -MeOH- H_2O - Et_3N (elución en gradiente: 96:4:0,3:0,3→88:12:1:0,6) dio producto parcialmente purificado (0,84 g), que se disolvió en CHCl_3 -MeOH 2:1 en un baño de hielo (168 ml) y se lavó con HCl ac. 0,1 N en baño de hielo (67 ml). La fase orgánica se filtró y se concentró. La cera blanca obtenida (~0,7 g) se liofilizó a partir de Et_3N ac. al 2% (70 ml, libre de pirógenos) para dar 0,79 g (79%) de *N*-[(*R*)-3-decanoiloxitetradecanoil]-(*S*)-2-pirrolidinilmetil-2-desoxi-4-*O*-fosfono-2-[(*R*)-3-decanoiloxitetradecanoilamino]-3-*O*-[(*R*)-3-decanoiloxitetradecanoil]- β -D-glucopiranosido, sal de trietilamonio, como un polvo blanco: p.f. 121-122 °C; IR (película) 3287, 3093, 2961, 2913, 2850, 1745, 1738, 1732, 1716, 1666, 1660, 1651, 1644, 1635, 1565, 1556, 1538, 1470, 1455, 1434, 1416, 1378, 1337, 1311, 1248, 1184, 1104, 1081, 1021, 964, 721 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 - CD_3OD) δ 0,88 (m, 18 H), 1,0-2,05 (mH), 2,20-2,75 (m, 12 H), 3,04 (q, 6 H, $J = 7,2$ Hz), 3,3-4,3 (mH), 4,45 (d, 1 H, $J = 8,5$ Hz), 5,0-5,28 (m, 4H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 173,7, 173,4, 173,2, 170,5, 170,1, 169,1, 101,4, 75,6, 74,0, 70,8, 70,2, 68,7, 60,4, 56,6, 53,8, 47,4, 45,6, 41,0, 39,6, 38,9, 34,5, 34,3, 34,2, 34,1, 31,9, 29,7, 29,6, 29,5, 29,4, 29,4, 29,3, 29,2, 27,3, 25,3, 25,0, 23,7, 22,7, 21,6, 14,1, 8,4.

35 MALDI-MS calculado para $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 1506,0961, encontrado 1506,1008; Anal. Calc. para $\text{C}_{89}\text{H}_{170}\text{N}_3\text{O}_{17}\text{P}$: C, 67,43; H, 10,81; N, 2,65. Encontrado: C, 67,26; H, 10,85; N, 2,47.

Ejemplo 4

Modelo de desafío con *listeria monocytogenes* a murinos

5 Este ejemplo proporciona experimentos que evalúan la inducción de resistencia no específica en el modelo de desafío de *Listeria monocytogenes* a murinos realizado usando los compuestos preparados en los ejemplos 1, 2 y 3. Se trataron ratones (5 por grupo) por vía intravenosa con 1 µg de un AGP cíclico o MPL solubilizado en 0,2% de trietanolamina (TEOA). Dos días después, los ratones fueron desafiados por vía intravenosa con un serotipo de ~10⁵ de *L. monocytogenes* (cultivo patrón proporcionado por Jory Baldrige, Washington State University, Pullman, WA). Dos días después del desafío, los ratones fueron sacrificados y el número de unidades formadoras de colonias (CFUs) en los bazo de los ratones individuales fue determinado poniendo en placa diluciones seriadas 10 veces de homogenados esplénicos sobre placas de agar con soja tríptica. El grado de protección proporcionado por un AGP o MPL dado se calculó restando el número medio de bacterias por bazo (valor log₁₀) en el grupo de ratones tratados con un compuesto dado, del número medio de bacterias por bazo (valor log₁₀) en un grupo de control que fue tratado "falsamente" con vehículo (TEOA al 0,2%) antes del desafío con *L. monocytogenes*.

10 De los compuestos ensayados, el del Ejemplo 3 fue el más activo, induciendo una protección que fue comparable al MPL (~0,9 unidades log₁₀). El compuesto del ejemplo 2 indujo ligeramente menos protección, y el del ejemplo 1 fue el menos protector (0,7 y 0,2 unidades log, respectivamente).

15 Ejemplo 5

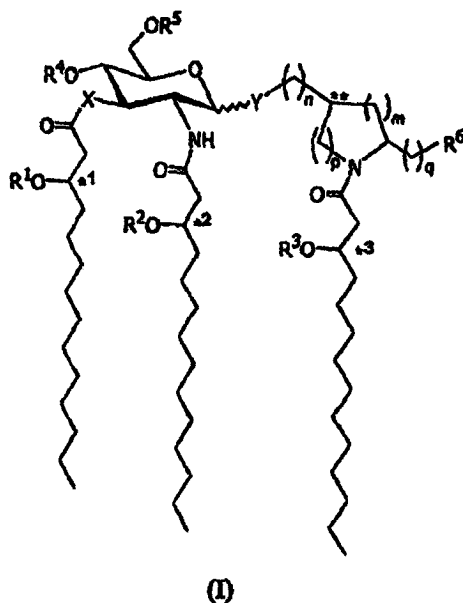
Protección contra un desafío con gripe letal por administración profiláctica de AGPs cíclicos

20 Este ejemplo proporciona experimentos que evalúan la protección contra un desafío letal con gripe en ratones tratados con AGPs cíclicos. Se trataron ratones BALB/c (10 ratones por grupo) por vía intranasal con 20 µg de los compuestos de los ejemplos 1, 2 y 3, o con MPL, 48 horas antes de un desafío intranasal letal de gripe A/HK/68 (5 LD₅₀). La protección fue juzgada por supervivencia, observaciones de síntomas clínicos (piel arrugada, postura encorvada y respiración trabajosa), y el impedimento de la pérdida de peso durante 21 días después del desafío.

25 Como se vio en el modelo de *Listeria*, los compuestos de los ejemplos 2 y 3 proporcionaron una protección mejorada cuando se compararon con el control de vehículo. Los ratones tratados con el compuesto del ejemplo 3 tuvieron una tasa de supervivencia de 60%; los tratados con el compuesto del ejemplo 2 tuvieron una tasa de supervivencia de 40%, y aquellos con MPL, una tasa de supervivencia de 30%. Ningún ratón tratado con el compuesto del ejemplo 1 sobrevivió. Estos datos indican que el compuesto del ejemplo 3 proporcionó una protección superior, seguido de los de los ejemplos 2 y 1.

REIVINDICACIONES

1. Uno o más compuestos para uso en el tratamiento, alivio o prevención sustancial de una enfermedad infecciosa, enfermedad autoinmune o afección alérgica, teniendo el uno o más compuestos la fórmula:



5 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde X es un miembro seleccionado del grupo que consiste en -O- y -NH-;

Y es un miembro seleccionado del grupo que consiste en -O- y -S-;

R¹, R² y R³ son cada uno miembros seleccionados independientemente del grupo que consiste en acilo (C₂-C₂₀);

10 R⁴ es un miembro seleccionado del grupo que consiste en -H y -PO₃R⁷R⁸, en donde R⁷ y R⁸ son cada uno miembros seleccionados independientemente del grupo que consiste en -H o grupos alifáticos (C₁-C₄);

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

15 R⁶ se selecciona de H, OH, grupos oxialifáticos (C₁-C₄), -PO₃R¹¹R¹², -OPO₃R¹¹R¹², -SO₃R¹¹, -OSO₃R¹¹, -NR¹¹R¹², -SR¹¹, -CN, -NO₂, -CHO, -CO₂R¹¹ y -CONR¹¹R¹², en donde R¹¹ y R¹² se seleccionan independientemente cada uno de H y grupos alifáticos (C₁-C₄), a condición de que uno de R⁴ y R⁵ sea un grupo que contenga fósforo y que cuando R⁴ es -PO₃R⁷R⁸, R⁵ sea distinto a -PO₃R⁹R¹⁰,

en donde “*1”, “*2”, “*3” y “***” representan centros quirales;

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

20 y en donde el hexapiranosido puede estar en otra configuración que la configuración gluco representada en la fórmula, seleccionada de alo, altro, mano, gulo, ido, galacto y talo;

caracterizado por que el uno o más compuestos se administran en ausencia de antígeno exógeno.

2. Uno o más compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 para el uso según la reivindicación 1, en donde R⁷ y R⁸ son -H.

25 3. Uno o más compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 para el uso según la reivindicación 1 o 2, en donde X e Y son -O-, R⁴ es PO₃R⁷R⁸, R⁵ y R⁶ son H, y n, m, p y q son números enteros de 0 a 3.

4. Uno o más compuestos de acuerdo con la reivindicación 3 para el uso según la reivindicación 3, en donde n, m, p y q son de 0 a 2.

30 5. Uno o más compuestos de acuerdo con la reivindicación 3 para el uso según la reivindicación 3, en donde n es 1, m es 2, y p y q son 0.

6. Uno o más compuestos de acuerdo con cualquier reivindicación precedente para el uso según cualquier reivindicación precedente, en donde R_1 , R_2 y R_3 son cada uno acilo C_6-C_{14} .
7. Uno o más compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R_1 , R_2 y R_3 son cada uno acilo C_6-C_{12} .
- 5 8. Uno o más compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R_1 , R_2 y R_3 son cada uno residuos de decanoílo.
9. Uno o más compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R_1 , R_2 y R_3 son cada uno residuos de dodecanoílo.
- 10 10. Uno o más compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R_1 , R_2 y R_3 son cada uno residuos de tetradecanoílo.
11. Uno o más compuestos de acuerdo con cualquier reivindicación precedente para uso según cualquier reivindicación precedente, en donde *1, *2 y *3 están en la configuración *R*.
12. Uno o más compuestos de acuerdo con cualquier reivindicación precedente para uso según cualquier reivindicación precedente, en donde Y está en la posición ecuatorial.
- 15 13. Uno o más compuestos de acuerdo con cualquier reivindicación precedente para uso según cualquier reivindicación precedente, en donde ** está en la configuración *S*.
14. Uno o más compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde *1, *2 y *3 están en la configuración *R*, en donde Y está en la posición ecuatorial, y en donde ** está en la configuración *S*.
- 20 15. Uno o más compuestos de acuerdo con cualquier reivindicación precedente para uso según cualquier reivindicación precedente, en donde dicha enfermedad infecciosa está causada por una bacteria, un virus, un parásito o un hongo.
16. Uno o más compuestos de acuerdo con la reivindicación 15 para uso según la reivindicación 15, en donde dicha bacteria es una bacteria gran negativa, o una bacteria gran positiva.
- 25 17. Uno o más compuestos de acuerdo con la reivindicación 15 para uso según la reivindicación 15, en donde la enfermedad infecciosa está causada por una bacteria seleccionada del grupo que consiste en *Pseudomonas*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Serratia*, *Candida*, *Bacillus* y *Staphylococcus*.
18. Uno o más compuestos de acuerdo con la reivindicación 17 para uso según la reivindicación 17, en donde la enfermedad infecciosa es neumonía.
- 30 19. Uno o más compuestos de acuerdo con la reivindicación 18 para uso según la reivindicación 18, en donde la enfermedad infecciosa es neumonía nosocomial.
20. Uno o más compuestos de acuerdo con la reivindicación 19 para uso según la reivindicación 19, en donde dicha neumonía es en un paciente HIV-positivo.
- 35 21. Uno o más compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde dicha enfermedad infecciosa es una infección crónica.
22. Uno o más compuestos de acuerdo con la reivindicación 21 para uso según la reivindicación 21, en donde dicha infección crónica comprende hepatitis crónica, papilomavirus humano, candidiasis oral o vaginal, enfermedad periodontal o rinosinusitis crónica debida a colonización fúngica.
- 40 23. Uno o más compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde dicha afección alérgica se selecciona del grupo que consiste en asma, dermatitis atópica, trastorno alérgico estacional y rinosinusitis crónica.
24. Uno o más compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde dicha enfermedad autoinmune se selecciona del grupo que consiste en enfermedad inflamatoria del intestino, artritis reumatoide, artritis crónica, esclerosis múltiple y psoriasis.
- 45 25. Uno o más compuestos de acuerdo con cualquier reivindicación precedente para uso según cualquier reivindicación precedente, en donde el uso o más compuestos es para uso en administración por una vía seleccionada del grupo que consiste en parenteral, oral, intravenosa, infusión, intranasal, inhalación, transdérmica y transmucosal.
- 50 26. Uno o más compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde dicho uso es en el tratamiento profiláctico de enfermedades infecciosas.

27. Uno o más compuestos de acuerdo con la reivindicación 26 para uso según la reivindicación 26, en donde la enfermedad infecciosa es causada por una bacteria, un virus, un parásito o un hongo.

28. Uno o más compuestos de acuerdo con la reivindicación 27 para uso según la reivindicación 27, en donde dicha bacteria es una bacteria gran negativa, o una bacteria gran positiva.

5 29. Uno o más compuestos de acuerdo con la reivindicación 27 para uso según la reivindicación 27, en donde la enfermedad infecciosa es causada por una bacteria seleccionada del grupo que consiste en *Pseudomonas*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Serratia*, *Candida*, *Bacillus* y *Staphylococcus*.

30. Uno o más compuestos de acuerdo con la reivindicación 29 para uso según la reivindicación 29, en donde la enfermedad infecciosa es neumonía.

10 31. Uno o más compuestos de acuerdo con la reivindicación 30 para uso según la reivindicación 30, en donde dicha neumonía es neumonía nosocomial.

32. Un AGP cíclico para uso en el tratamiento, alivio o prevención sustancial de una enfermedad infecciosa, enfermedad autoinmune o afección alérgica, en donde dicho AGP cíclico es *N*-[(*R*)-3-dodecanoiloxitetradecanoil]-(*S*)-2-pirrolidinilmetil-2-desoxi-4-*O*-fosfono-2-[(*R*)-3-dodecanoiloxitetradecanoilamino]-3-*O*-[(*R*)-3-dodecanoiloxitetradecanoil]-β-D-glucopiranosido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o *N*-[(*R*)-3-decanoiloxitetradecanoil]-(*S*)-2-pirrolidinilmetil-2-desoxi-4-*O*-fosfono-2-[(*R*)-3-decanoiloxitetradecanoilamino]-3-*O*-[(*R*)-3-decanoiloxitetradecanoil]-β-D-glucopiranosido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

15

caracterizado por que

dicho AGP cíclico se administra en ausencia de antígeno exógeno.

20 33. Un AGP cíclico de acuerdo con la reivindicación 32 para uso según la reivindicación 32, en donde el uso comprende una monoterapia sin administración de un antígeno exógeno.

34. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos que tienen una estructura como la definida en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 o la reivindicación 32, en combinación con vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables, siendo la composición para uso en el tratamiento, alivio o prevención sustancial de una enfermedad infecciosa, enfermedad autoinmune o afección alérgica;

25

caracterizada por que

dicha composición se formula en ausencia de antígeno exógeno y es para administración en ausencia de antígeno exógeno.

30 35. Una composición farmacéutica según la reivindicación 34, en donde dicho uso es como se define en cualquiera de las reivindicaciones 15 a 31.