

1/3
252

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 00063458 00000004

Folios: 3

Fecha (MM): 2005-01-17 16:52:51

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 538 PETICION
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Re.: Expediente No. 00.063.458

Solicitud de Patente de Invención titulada: "NOVEDOSOS RECEPTORES DE
SOMATOSTATINA QUE PRESENTAN UNA ALTA ABSORCIÓN POR EL
TUMOR."

Solicitante: DIATIDE, INC.

SOLICITUD DE EXAMEN DE FONDO SEGÚN EL ARTICULO 44 DE LA
DECISION 486, GACETA No. 546

ALVARO CORREA ORDOÑEZ, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado según aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado del solicitante, respetuosamente me permito solicitar, dando cumplimiento a lo establecido en el artículo 44 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina de Naciones, que se examine si la invención reúne los requisitos de patentabilidad previstos en la misma. Adjunto Recibo de Pago por valor de \$ 371.000 pesos para cubrir la tasa correspondiente, según la Resolución 31980 del año 2004.

Atentamente,


ALVARO CORREA ORDOÑEZC.C. No. 79.143.366 de Usaquén
T.P. 20.281Anexo: Recibo No.04-70,209 \$353,000; Septiembre 3 de 2004
Recibo No.05-1,129 \$ 18,000; Enero 6 de 2005

BOGYMD-011436-v1-0870-P2000_000120_Sol_Ex_Fondo.DOC

25/9/03

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00063458 00000004
Fecha (RND) : 2003-01-17 16:52:51

Folios: 3

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 70,209
FECHA : SEPTIEMBRE 3 DE 2004

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 538 PETICION
Dependencia: 2829 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
ALVARO CORREA ORDONEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	28088256	03/09/2004	118,530,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 30003-01-01 SOLICITUDES	85 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN	353,000.00
	TOTAL :	353,000.00

SOM: TRESCIENTOS CINCUENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

#001

259
254

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 05 - 1,129
FECHA : ENERO 6 DE 2005

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00063458 00000004 Folios: 3
Fecha (AMD): 2005-01-17 16:52:51
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 538 PETICION
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

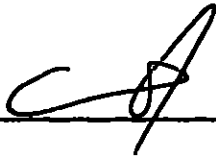
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CORREA ORDONEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	37956799	06/01/2005	39,849,400.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	18,000.00
		TOTAL :	\$ 18,000.00

SOM: DIEZ Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 00-63458

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI _____ NO **X** _____

1 *Esp*
ab

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor
ALVARO CORREA ORDOÑEZ
Diatide, INC.
(Apoderado)

ASUNTO

Radicación 00-63458
Trámite 002
Evento 001
Actuación 430
Oficio
Folios

06979

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

Documentos estudiados:

Los textos estudiados fueron la descripción (Folios: 13 a 61) y las reivindicaciones 1 a 45 (folios: 62 a 70).

La presente solicitud reivindica prioridad de las solicitudes US N° 60/151.792 y 09/397.792 del 27 de agosto y 16 de septiembre de 1999 y cumplen con lo establecido en los artículos 9, 10 y 11 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Objeto de Invención:

La presente solicitud se refiere a un péptido que se enlaza al receptor de somatostatina de fórmula ciclo-B₁-B₂-B₃-B₄-C-A. Donde B₁ es: Phe, Tyr, Nal, Ain o un derivado sustituido del mismo; B₂ es Trp o un derivado sustituido del mismo; B₃ es Lys, Hly, Achxa, Amf, Aec, Apc, Aes, Aps o un derivados sustituido de los mismos; B₄ es Thr, Ser, Val, Phe, Ile, Abu, Nle, Nva o Alb; C es un L-α-aminoácido, A es un N-alkil-α-aminoácido o un alkil-α-aminoácido N-sustituido, donde la cadena lateral A esta unida de manera covalente a un quelante o ligante de metal radioactivo.

El objeto de la solicitud definido anteriormente se clasificó en la IPC A23K 38/16.

Claridad de la solicitud:

El artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que: "Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción.

Las reivindicaciones podrán ser independientes o dependientes. Una reivindicación será independiente cuando defina la materia que se desea proteger sin referencia a otra reivindicación anterior. Una reivindicación será dependiente cuando defina la materia que se desea proteger refiriéndose a una

257
252

reivindicación anterior. Una reivindicación que se refiera a dos o más reivindicaciones anteriores se considerará una reivindicación dependiente múltiple."

Las reivindicaciones 1, 5, 10 etc... emplean el término un "derivado sustituido" que puede representar un aminoácido cualquiera. Para poder identificar con exactitud la materia reclamada y el alcance de la protección solicitada, se hace necesario que el péptido reivindicado sea definido mediante la indicación de todos sus residuos, y siendo que la expresión "un derivado sustituido" puede abarcar múltiples posibilidades al sustituir diferentes grupos funcionales, y que no se encuentran sustentadas en la descripción, se considera que no permite una definición exacta del objeto reclamado y se recomienda retirar la expresión de todos el capítulo reivindicatorio.

Adicionalmente a lo largo de todo el capítulo reivindicatorio los símbolos α y β han sido sustituidos por a y b alterando completamente la definición de los compuestos reclamados. Se recomienda revisar todo el capítulo reivindicatorio.

Las reivindicaciones 23 y 25 reclaman la misma materia, lo mismo sucede con las cláusulas 24 y 26. La existencia de varias cláusulas con el mismo alcance cuando se podrían formular de manera dependiente hacen que el capítulo no sea conciso y por ende no claro. Ahora bien, si no se tratase de la misma materia entonces las diferencias deben ser absolutamente claras en la definición de cada objeto reclamado.

Las reivindicaciones 27 a 29 reclaman un "equipo" para elaborar una preparación farmacéutica comprendiendo un vial con el compuesto activo y un compuesto marcador. Como se evidencia la materia que se reclama NO es un equipo, se reclama el concepto de combinar un compuesto de interés con un agente para detección.

De igual manera en las cláusulas 30 a 32 se reclama un "equipo" pero se define un vial sellado que no es más que una forma de presentación conocida. Así que se recomienda revisar la redacción de las reivindicaciones de tal forma que se defina claramente la materia que se esta reclamando.

En la reivindicación 1 queda claro que A comprende una cadena lateral que contiene un átomo de azufre, pero en la reivindicación 3, A puede ser (NCH₃) Tyr, abarcando materia que se extiende más allá de la expuesto previamente.

De acuerdo con lo anterior, las cláusulas en mención no serían claras a la luz del artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina de Naciones.

Excepciones de Patentabilidad:

El artículo 20 de la Decisión 486 se establece: "No serán patentables: a) las invenciones cuya explotación comercial en el territorio del País Miembro respectivo deba impedirse necesariamente para proteger el orden público o la moral. A estos efectos la explotación comercial de una invención no se considerará contraria al orden público o a la moral solo debido a la existencia de una disposición legal o administrativa que prohíba o que regule dicha explotación; b) las invenciones cuya explotación comercial en el País Miembro respectivo deba impedirse necesariamente para proteger la salud o la vida de las personas o de los animales, o para preservar los vegetales o el medio ambiente. A estos efectos la explotación comercial de una invención no se considerará contraria a la salud o la vida de las personas, de los animales, o para la preservación de los vegetales o del medio ambiente sólo por razón de existir una disposición legal o administrativa que prohíba o que regule dicha explotación; c) las plantas, los animales y los procedimientos esencialmente biológicos para la producción de plantas o animales que no sean procedimientos no biológicos o microbiológicos; d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los

258
263

seres humanos o a animales."

Las reivindicaciones 33 a 35 reclaman métodos para visualizar la imagen de un sitio dentro de un mamífero y las cláusulas 36 a 45 por su parte, reivindican métodos para tratar un animal padeciendo de una enfermedad de responsabilidad de la somatostatina que consiste en administrarle una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto activo marcado radioactivamente, representando así métodos de diagnóstico y tratamiento que se encuentran dentro del alcance del literal d) del artículo 20 de la Decisión 486 por lo que no pueden ser objeto de protección mediante patente.

Determinación del estado de la técnica:

El artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que "El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de Patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.

Sólo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40".

Considerando que las fechas de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad son: 27 de agosto de 1999 y septiembre 16 de 1999, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a esta.

Se hizo la búsqueda de documentos relevantes en el estado de la técnica, entendiendo como estado de la técnica la definición provista en el artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y las excepciones fijadas en el artículo 17 de la misma.

Se encontró como anterioridades (documentos cuya fecha de publicación es anterior a la fecha de presentación de la primera solicitud de patente sobre la cual se reivindica prioridad o de la fecha de presentación de esta solicitud) que pueden afectar la patentabilidad del objeto de la presente solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
1	WO9500553	Radiolabel somatostatin-derived peptides for Imaging and Therapeutic uses	1995-01-05
2	WO9604308	Cyclic hexapeptide somatostatine Analogues	1996-02-15

Evaluación de los requisitos de Patentabilidad:

El Artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina el cual establece: "Los Países Miembros otorgarán Patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento en todos los campos de la tecnología siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial".

Se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la Invención reivindicada en la solicitud en estudio.

259
261

Evaluación de Novedad:

El artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que "Una invención se considerará nueva cuando no esté comprendida en el estado de la técnica". "El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.

Sólo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40".

Esta se evaluó por comparación entre lo solicitado y los documentos encontrados en el estado de la técnica y que se relacionan con el objeto reivindicado y de acuerdo con la definición de novedad del Artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Las reivindicaciones 1 a 5, 8 a 19 reclaman péptidos cíclicos análogos de somatostatina con un residuo N-alquilado conteniendo en la cadena lateral un átomo de azufre o donde los residuos pueden ser N-metilados o pueden seleccionarse dentro del grupo (NCH₃)Cys, (NCH₃)Hcy, (NCH₃)Tyr, (NCH₃)Tty, (NCH₃)Tyr (CH₂CH₂SH). Así mismo se reclaman los derivados radiomarcados y los complejos con quelantes que los comprenden.

Los documentos D1 y D2 revelan análogos hexacíclicos de somatostatina teniendo un residuo aminoácido N-metilado y análogos acomplexados y radiomarcados de éstos. Donde el aminoácido N-metilado es de carácter lipofílico y puede consistir en metionina o derivados S-alquilados de cisteína.

Como se puede observar los principios para el diseño de los análogos de somatostatina aquí reclamados ya habían sido enseñados por las anterioridades D1 y D2 y por esta razón podría considerarse que los compuestos de fórmula general ciclo-B₁-B₂-B₃-B₄-C-A. carecerían del requisito de novedad exigido en el artículo 14 y definido en el artículo 16 de la Decisión 486.

Evaluación de Nivel Inventivo:

El artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que "Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica".

El Nivel Inventivo se evaluó por comparación entre lo solicitado y encontrado en el estado de la técnica y que se relaciona con el objeto reivindicado y de acuerdo con la definición de nivel inventivo del Artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Las reivindicaciones 7 y 20 reclaman la realización preferencial de los análogos de somatostatina de la presente invención los compuestos resultantes de su unión a agentes quelantes, donde el compuesto tiene la fórmula ciclo-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Phe-(NCH₃)Hcy.

Los documentos D1 y D2 revelan análogos de somatostatina con un residuo N-metilado y los análogos quelados y radiomarcados para su uso en diagnóstico.

2604
16

La diferencia entre la divulgación hecha en las anterioridades y la materia reclamada es básicamente la definición de la estructura del análogo reclamado en 7 y en la descripción de los complejos que pueden resultar de la unión de dicho análogo con los posibles agentes quelantes con los que se puede acomplejar. Sin embargo los mismos agentes quelantes para la formación de los complejos de la presente solicitud ya habían sido descritos en D1 y D2.

El problema que se pretendía resolver que era proveer análogos de somatostatina con una alta afinidad a SSTRs, parece derivarse de las enseñanzas de D1 y D2, teniendo en cuenta que tanto la estructura general de los análogos de somatostatina como los agentes quelantes ya eran conocidos a partir de las anterioridades y que no se encuentra que exista un efecto sorprendente de las realizaciones de la presente invención sobre los análogos enseñados en las anterioridades. No se demuestra precisamente que cualquier modificación efectuada sobre los análogos de las anterioridades, para obtener los compuestos de la presente solicitud hayan resultado en la exhibición de un efecto inesperado.

Como se observa, el objeto de esta solicitud podría resultar obvio para una persona del oficio normalmente versada en la materia y derivarse de manera evidente del estado de la técnica.

Evaluación de la Aplicación Industrial:

El artículo 19 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que "Se considerará que una invención es susceptible de aplicación industrial, cuando su objeto pueda ser producido o utilizado en cualquier tipo de industria, entendiéndose por industria la referida a cualquier actividad productiva, incluidos los servicios".

El objeto de la presente solicitud cumple con el requisito de Aplicación Industrial.

En conclusión los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
1	D1	1 a 5, 8 a 19 7 y 20	Novedad Nivel Inventivo
2	D2	1 a 5, 8 a 19 7 y 20	Novedad Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

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

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL

Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha **6 JUL 2006**

CONCEPTO TÉCNICO Nº: 1038	EXAMINADOR TÉCNICO Código Nº: 202008	2008-08-30
------------------------------	---	------------



D1

26/12/94

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶ : C07K 14/655, A61K 51/08, 38/31		A1	(11) International Publication Number: WO 95/00553 (43) International Publication Date: 3 January 1995 (95.01.95)
(21) International Application Number: PCT/US94/06274 (22) International Filing Date: 3 June 1994 (93.06.94) (30) Priority Dates: PCT/US93/06029 23 June 1993 (23.06.93) WO (34) Countries for which the regional or international application was filed: 08/092,335 15 July 1993 (15.07.93) US et al. US (60) Parent Application or Grant (63) Related by Continuation US 08/092,335 (CIP) Filed on 15 July 1993 (15.07.93) (71) Applicant (for all designated States except US): DIATECH, INC. [US/US]; 9 Deha Drive, Londonderry, NH 03053 (US). (72) Inventors; and (73) Inventors/Applicants (for US only): DEAN, Richard, T. [US/US]; 43 King Road, Bedford, NH 03110 (US). McBRIDE, William [US/US]; 110 Golfview Drive, Manchester, NH 03110 (US). LESTER-JAMES, John [GB/US]; 25 Old Stone Way, Bedford, NH 03110 (US).		(74) Agents NOONAN, Kevin, E.; Allegretti & Witoff, Ltd., Suite 3000, Ten South Wacker Drive, Chicago, IL 60606 (US). (81) Designated States AU, CA, JP, US, European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Published With international search report. Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.	

(54) Title: RADIOLABELED SOMATOSTATIN-DERIVED PEPTIDES FOR IMAGING AND THERAPEUTIC USES

(57) Abstract

This invention relates to therapeutic reagents and peptides, including radiotherapeutic reagents and peptides, radiodiagnostic reagents and peptides, and methods for producing labeled radiodiagnostic agents. Specifically, the invention relates to cyclic peptide derivatives and analogs of somatostatin, and embodiments of such peptides radiolabeled with a radioisotope, as well as methods and kits for making, radiolabeling and using such peptides for radiodiagnostic and radiotherapeutic purposes. The invention specifically relates to cyclic peptide derivatives and analogs of somatostatin radiolabeled with technetium-99m and uses thereof as scintigraphic imaging agents. The invention also specifically relates to cyclic peptide derivatives and analogs of somatostatin radiolabeled with cytotoxic radioisotopes such as rhenium-186 (¹⁸⁶Re) and rhenium-188 (¹⁸⁸Re) for use as radiotherapeutic agents. Methods and kits for making, radiolabeling and using such peptides diagnostically and therapeutically in a mammalian body are also provided.

262
267

What is claimed is:

1. A composition of matter comprising a somatostatin receptor-binding peptide having the formula:

5



10

wherein R^1 , R^2 , R^5 and R^6 are independently H, lower alkyl or substituted alkyl, aryl or substituted aryl;

R^3 and R^4 are each independently H, lower alkyl or substituted alkyl, aryl or substituted aryl, or wherein either R^3 or R^4 is X^1 ;

15

A^1 and C^3 are independently a bond or a D- or L-amino acid;

A^2 , A^3 and C^1 are each independently a bond or a lipophilic D- or L-amino acid;

20

B^1 is D- or L-Phe or D- or L-Tyr or D- or L-Nal or Aib or substituted derivatives thereof;

B^2 is D- or L-Trp or substituted derivatives thereof;

B^3 is D- or L-Lys or Hly, Achxa, Amf, Aec, Apc, Aes, Aps or substituted derivatives thereof;

B^4 is Thr, Ser, Val, Phe, Ile, Abu, Nle, Leu, Nva or Aib;

25

C^2 is a bond or D- or L-Thr, Ser, Val, Phe, Ile, Abu, Nle, Leu, Nva, Nal or Aib or substituted derivatives thereof;

X^1 is $N(R^{10})_2$, wherein each R^{10} is independently hydrogen, lower alkyl or substituted lower alkyl, aryl or substituted aryl or substituted with a hydrophilic moiety of less than about 1500 daltons;

30

X^2 is $-COOR^9$, $-CH_2OH$, CH_2COOR^9 , or $-CON(R^9)_2$, where each R^9 is independently H, lower linear or cyclic alkyl or substituted derivatives thereof, or substituted with a hydrophilic moiety of less than about 1500 daltons;

35

m is 0, 1, 2 or 3;

PCT

WORLD INTELLECTUAL
PROPERTY ORGANIZATION

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

WO 9604308A1

D2
263 102

(51) International Patent Classification 6 : C07K 14/655, A61K 51/08		A1	(11) International Publication Number: WO 96/04308
			(43) International Publication Date: 15 February 1996 (15.02.96)
(21) International Application Number: PCT/US93/09276		(74) Agent: NOONAN, Kevin, E.; Banner & Allegretti, Ltd., Ten South Wacker Drive, Chicago, IL 60606 (US).	
(22) International Filing Date: 20 July 1993 (20.07.93)			
(30) Priority Data: 08/282,980 29 July 1994 (29.07.94) US		(81) Designated States: AU, BR, CA, CN, JP, KR, US, European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(60) Parent Application or Grant (63) Related by Continuation US 08/282,980 (CIP) Filed on 29 July 1994 (29.07.94)		Published <i>With international search report. Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.</i>	
(71) Applicant (for all designated States except US): DIATECH, INC. [US/US]; 9 Delta Drive, Londonderry, New Hampshire 03053 (US).			
(72) Inventors; and (73) Inventors/Applicants (for US only): DEAN, Richard, T. [US/US]; 43 King Road, Bedford, New Hampshire 03110 (US). McBRIDE, William [US/US]; 767 Springfield Avenue #6, Summit, NJ 07901 (US). LISTER-JAMES, John [GB/US]; 25 Old Stone Way, Bedford, New Hampshire 03110 (US).			
(54) Title: CYCLIC HEXAPEPTIDE SOMATOSTATIN ANALOGUES			
(57) Abstract The invention relates to therapeutic reagents and peptides, including radiotherapeutic reagents and peptides, and radiodiagnostic reagents and peptides. Specifically, the invention relates to cyclic peptide derivatives and analogs of somatostatin, and embodiments of such peptides radiolabeled with a radioisotope, as well as methods for using such peptides for radiodiagnostic and radiotherapeutic purposes.			

264
289

What is claimed is:

1. A composition of matter comprising a somatostatin receptor-binding peptide having the formula:

5



wherein
 10 B^1 is D- or L-Phe or D- or L-Tyr or D- or L-Nal or Ain or substituted derivatives thereof;
 B^2 is D- or L-Trp or substituted derivatives thereof;
 B^3 is D- or L-Lys or Hly, Achxa, Amf, Aec, Apc, Aes, Aps or substituted derivatives thereof;
 B^4 is Thr, Ser, Val, Phe, Ile, Abu, Nle, Leu, Nva or Aib;
 15 C^4 is an L- α -amino acid wherein the sidechain is covalently linked to an amino acid or amino acid amide, or a mono- or oligosaccharide comprising from 2 to about 10 saccharide residues, or a polyoxanion, a thiol, an hydroxyl, a sulfonyl or a sulfonamide, or a peptide comprising from 2 to about 25 amino acid residues, wherein the carboxyl terminus of the peptide is a carboxylic acid or amide; and
 20 A^1 is a lipophilic D-amino acid or a lipophilic L-(α -N-alkyl) amino acid or L-proline or substituted derivatives thereof;

wherein the peptide is a cyclic peptide having an amino terminus and a carboxyl terminus that are covalently linked.

25

2. A composition of matter according to Claim 1 wherein the sidechain of C^4 is covalently linked through a bivalent linking group selected from the group consisting of:

a sulfur atom, an oxygen atom, an amine or substituted amine, and groups having the formula
 30 $-HNO-$, $-CR_2-CR_2-$, $-CR_2-O-$, $-CR_2-S-$, $-CR_2-C(O)-$,
 $-C(O)-CR_2-$, $-O-CR_2-$, $-S-CR_2-$, $-NRC(O)-$, $-CR_2-SO-$, $-SO-CR_2-$,
 $-COO-$, $-NHSO_2-$, $-SO_2-NH-$, $-SC(O)-$, $-C(O)S-$, $-C \equiv C-$,
 $-CR=CR-$, and $-C(O)NR-$,

35

wherein each R is independently H or lower alkyl, and two geminal R groups may be taken together as a lower alkylidene; to an amino acid or amino acid amide, or a mono- or oligosaccharide comprising from 2 to about 10 saccharide residues, or a polyoxanion, a thiol, an hydroxyl, a sulfonyl or a sulfonamide, or a peptide comprising from 2 to about 25 amino acid residues, wherein the carboxyl terminus of the peptide is a carboxylic acid or amide.