

CAVELIER
ABOGADOS

4393

WEB SITE: www.caveller.com
E-MAIL: caveller@caveller.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

TELÉFONO: (57) (1) 347-3611
TELÉFAX: (57) (1) 211-8650 (57) (1) 547-3170

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 02061736 00000002 Folios: 2
Fecha (MIB): 2004-09-10 17:51:16
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 538 PETICION
Dependencia: 8020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Referencia : Expediente No. **02.061.736**
Asunto : Solicitud de patente para **"PROCESO PARA LA SÍNTESIS RÁPIDA DE PÉPTIDOS EN SOLUCIÓN"**
Solicitante : **AKZO NOBEL N.V.**
Fecha de Solicitud : 17 de Julio de 2002
Publicada en : Gaceta **538** del 31 de Marzo del 2004

1. Yo, Emilio FERRERO, Identificado como aparece al ple de mi firma, actuando como apoderado en el asunto de la referencia, atentamente, solicito se efectúe el examen de patentabilidad de la solicitud en referencia según lo establecido en el artículo 44 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Para tal efecto presento junto con este escrito el recibo No. 04 – 28.006 por valor de \$353.000.00, que corresponde a la tasa fijada según lo dispuesto en la resolución No. 37323 del 30 de diciembre de 2003.

2. Ruego atentamente a la Señora Jefe se sirva ordenar que se anexe este recibo, para que se efectúe dicho examen y se continúe con el trámite de la solicitud.

Bogotá, 10 SET. 2004
Señora Jefe,



EMILIO FERRERO
T.P.A. No. 31.929



COLO 11214-801-027-8
PRP/PRP/ID-000344/WPC11214

94

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 28,006
FECHA : ABRIL 5 DE 2004

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	22136876	03/04/2004	42,043,800.

CONCEPTO

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 30003-01-01 SOLICITUDES	05 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN	393,000.
	TOTAL :	393,000.00

SOM: TRESCIENTOS CINCUENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Colo 11214-801-027-8

95

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 02-61736

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 538, DE

FECHA 31 DE MARZO DE 2004, EL TERMINO HABIL SEÑALADO POR LA LEY

EXPIRA EL 01 DE JULIO DE 2004.

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 calga 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**

96

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

2020

Bogotá, DC, 01 de septiembre de 2008

Apoderado: Emilio Ferrero

Oficio: J J J 10449

ASUNTO

Radicación: 02-61736

Trámite 002

Evento 001

Actuación 430

Folios

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:

1. Documentos estudiados:

- ◆Capítulo descriptivo, folios 03 a 23;
- ◆Capítulo reivindicatorio, folios 24 a 29;
- ◆1° examen de forma, folio 58;
- ◆Solicitud de la cual se reivindica prioridad, junto con su traducción, folios 41 a 90;
- ◆2° examen de forma, folio 91;
- ◆Solicitud del examen de patentabilidad 93 y 94.

Objeto de la invención:

El título de la invención es "PROCESO PARA LA SÍNTESIS RÁPIDA DE PÉPTIDOS EN SOLUCIÓN"

El objeto de la presente solicitud se refiere a un procedimiento para la síntesis rápida de péptidos en solución.

Determinación del estado de la técnica:

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 19-jul-2001, 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 establecidas en el artículo 17 de la misma.

Consultadas la fuente de información con que cuenta este despacho se encontraron los siguientes documentos, anteriores a la fecha de la prioridad invocada

D1	WO0071569	30/nov/2000	Minimal isolation peptide síntesis process using ion-exchange resins as scavenging agents
----	-----------	-------------	---

Evaluación de Novedad:

Esta se evaluó por comparación entre lo reclamado como nuevo y el documento citado arriba y de acuerdo con la definición de novedad del Artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, y se determinó la solicitud en estudio basa su novedad en:

Las etapas el orden de las etapas del proceso, que comprende ciclos repetitivos: (a)-(d)

-La anterioridad D1 describe un proceso para la producción de péptidos de manera rápida con un aislamiento mínimo que se lleva a cabo en las mismas etapas que la presente solicitud, tal como puede verse en toda D1, especialmente los ejemplos, las figuras 1, 2 y las reivindicaciones. Donde se puede observar que la anterioridad realmente se anticipa a describir la materia que se reclama como nueva en la solicitud en estudio.

En conclusión queda plenamente establecido que el proceso reclamado era conocido en el estado de la técnica y una materia que tiene falta de novedad obviamente no tiene nivel inventivo.

No	Documento:	Reivindicaciones afectadas:	Requisito afectado:
D1	WO0071596	1 a 25	Novedad

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 conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo 5° del título 1° de la Circular Única n°.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL

Jefe de la División de Nuevas Creaciones

14 SET. 2006

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha_____.

CONCEPTO TÉCNICO No. 1416

EXAMINADOR TÉCNICO Código: 202012

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
30 November 2000 (30.11.2000)

PCT

(10) International Publication Number
WO 00/71569 A1

(51) International Patent Classification: C07K 1/02

Huntington Drive, Mundelein, IL 60060 (US). SACHS, Howard, A.; 1061 Belmar Lane, Buffalo Grove, IL 60089 (US). BLODGETT, James, K.; 410 Somerset Drive, Graylake, IL 60030 (US).

(21) International Application Number: PCT/US00/14152

(22) International Filing Date: 23 May 2000 (23.05.2000)

(74) Agents: SICKERT, Dugal, S. et al.; D377/AP6D, 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL 60064-6050 (US).

(25) Filing Language: English

(81) Designated States (national): CA, JP, MX.

(26) Publication Language: English

(84) Designated States (regional): European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

(30) Priority Data:
09/322,762 26 May 1999 (26.05.1999) US
09/528,899 20 March 2000 (20.03.2000) US

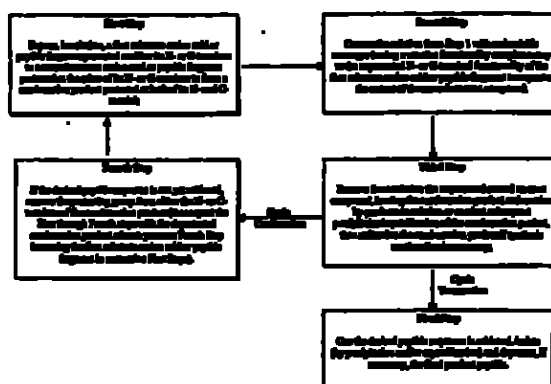
Published:
— With international search report.
— Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments.

(71) Applicant: ABBOTT LABORATORIES [US/US];
D377/AP6D, 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL 60064-6050 (US).

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(72) Inventors: TOLLE, John, C.; 2211 Sunnyside Drive, Kansasville, WI 53139 (US). CALIFANO, Jean-Christophe; 826 Washington Street, Apartment 2S, Evanston, IL 60202 (US). DEHAON, Mark, K.; 1337

(54) Title: MINIMAL ISOLATION PEPTIDE SYNTHESIS PROCESS USING ION-EXCHANGE RESINS AS SCAVENGING AGENTS



(57) Abstract: A process for the production of a polypeptide having a pre-determined number and sequence of amino acid residues, comprising the steps of first exposing a first substrate amino acid or peptide fragment to a stoichiometric excess of a second reactant amino acid or peptide fragment to form a condensation product; second, contacting the reaction solution from the first step with an insoluble scavenger to sequester the excess of the second reactant amino acid or peptide fragment; third, removing from the solution the sequestered excess second reactant amino acid or peptide fragment; fourth, subjecting the reaction solution to a reaction which removes the protecting group from either the N- or C-terminus of the condensation product of the first step; and fifth, if necessary, repeating the first through fourth steps. The method is capable of large-scale production of peptides in solution, is not subject to the one-terminus-only limitation of the solid-phase method, possesses the "cleanliness" of the solid-phase method and, like the solid-phase method, is capable of automation. Most importantly, however, the method of the present invention does not require the frequent isolation of intermediates in a lengthy synthetic sequence nor, necessarily, the removal of all contaminating by-products from the reaction mixture prior to subsequent processing steps.

WO 00/71569 A1

WE CLAIM:

1. A process for the synthesis of a polypeptide having a pre-determined number and sequence of amino acid residues comprising, sequentially, the steps of:
- 5
- a) exposing, in solution, a first substrate amino acid or peptide fragment of said polypeptide, said first substrate amino acid or peptide fragment being protected at either of its N- or C-terminus, to a stoichiometric excess of a second reactant amino acid or peptide fragments of said polypeptide, said
- 10 second reactant amino acid or peptide fragment being protected at the other of its N- or C-terminus, to form a condensation product of said substrate and reactant, said condensation product being protected at both its N- and C-termini;
- 15 b) contacting the solution from step a) with an insoluble scavenger having a reactive functionality complementary to the unprotected N- or C-terminal functionality of said first substrate amino acid or peptide fragment, to sequester the excess of said second reactant amino acid or peptide fragment;
- 20 c) removing the sequestered excess second reactant amino acid or peptide fragment, leaving the condensation product and reaction by-products in solution; or conducting subsequent precipitation or crystallization of the condensation product, then redissolving the condensation product if synthesis continuation is necessary or desired;
- 25 d) removing the protecting group from either the N- or C-terminus of the condensation product of step a);
- e) repeating steps a) through d) if the desired polypeptide sequence is not yet
- 30 achieved, with the deprotected condensation product of each previous step d) becoming the substrate peptide fragment of each successive step a); and
- f) isolating and deprotecting, if needed, the final polypeptide product once the desired peptide sequence is achieved.

2. The process according to Claim 1 wherein the protecting group removed in step d) is removed from the N-terminus.
- 5 3. The process according to Claim 1 wherein the protecting group removed in step d) is removed from the C-terminus.
4. The process according to Claim 1 wherein the insoluble scavenger employed in step b) is selected from amine- and carboxyl-functionalized resins.
- 10 5. The process according to Claim 2 wherein the insoluble scavenger employed in step b) is an amine-functionalized resin.
6. The process according to Claim 3 wherein the insoluble scavenger employed in step b) is a carboxyl-functionalized resin.
- 15 7. The process according to Claim 5 wherein said resin is an aminomethyl-functionalized polystyrene-divinylbenzene resin.
- 20 8. A process for the synthesis of a polypeptide having a pre-determined number and sequence of amino acid residues comprising the steps of:
- a) exposing a solution of a substrate amino acid or fragment of said polypeptide, said substrate having a C-terminal protecting group not removable by hydrogenolysis, to a stoichiometric excess of a reactant amino acid or a fragment of said polypeptide, said reactant having an N-terminal protecting group removable by hydrogenolysis, to form a condensation product;
- 25 b) contacting the solution from step a) with an amine-functionalized resin to sequester the excess of said reactant amino acid or peptide fragment;
- 30 c) removing from the solution the sequestered excess of said reactant amino acid or peptide fragment leaving the condensation product and reaction

by-products in solution; or conducting subsequent precipitation or crystallization of the condensation product, then redissolving the condensation product if synthesis continuation is necessary or desired:

- 5 d) subjecting the solution from step c) to hydrogenolysis conditions to remove the protecting group from the N-terminus of said condensation product;
- e) repeating steps a) through d) utilizing as the substrate peptide fragment for subsequent steps a) the deprotected condensation product of subsequent
- 10 steps d) until the desired polypeptide has been produced.
9. The process according to Claim 8 wherein said amine-functionalized resin is an aminomethyl-modified resin.
- 15 10. The process according to Claim 8 wherein the C-terminus of the reactant amino acid or a peptide fragment is activated for reaction with amino functional groups.
11. The process according to Claim 10 wherein the C-terminus of the reactant amino acid or a peptide fragment is activated by esterification with N-hydroxysuccinimide.
- 20 12. The process according to Claim 8 wherein the N-terminal protecting group of the reactant amino acid or peptide fragment is benzyloxycarbonyl.
13. A process for the synthesis of a polypeptide having a pre-determined number and
- 25 sequence of amino acid residues comprising the steps of:
- a) exposing a solution of a substrate amino acid or fragment of said polypeptide, said substrate having a C-terminal protecting group, to a stoichiometric excess of a reactant amino acid or a fragment of
- 30 said polypeptide, said reactant having an N-terminal benzyloxycarbonyl protecting group and being activated by esterification with N-hydroxy-succinimide, to form a condensation product until reaction between said substrate and reactant is substantially complete:

- 5 b) contacting the solution from step a) with an amine-functionalized resin to sequester and to remove from solution the excess of the reactant amino acid or peptide fragment leaving the condensation product and reaction by-products in solution or conducting subsequent precipitation or crystallization of the condensation product, then redissolving the condensation product if synthesis continuation is necessary or desired;
- 10 c) subjecting the solution from step b) to catalytic hydrogenation conditions to remove the benzyloxycarbonyl protecting group from the N-terminus of said condensation product;
- d) removing, by filtration, the hydrogenation catalyst from the solution;
- 15 e) repeating steps a) through d) until the desired polypeptide has been produced; and
- f) isolating and deprotecting, if needed or desired, the product polypeptide.
- 20 14. A process according to claim 13 wherein the polypeptide synthesized is Benzyloxycarbonyl-Lysyl(*tert*-butyloxycarbonyl)-Alanyl-Phenylalanyl-Valyl-Lysyl(*tert*-butyloxycarbonyl)-Isoleucyl-Leucyl-Lysyl(*tert*-butyloxycarbonyl)-Lysine(*tert*-butyloxycarbonyl)-methyl Ester.
- 25 15. A process according to claim 13 wherein the polypeptide synthesized is 9-Fluorenylmethoxycarbonyl-*beta*-Alanyl-Leucyl-Alanyl-Leucine-*tert*-butyl Ester.

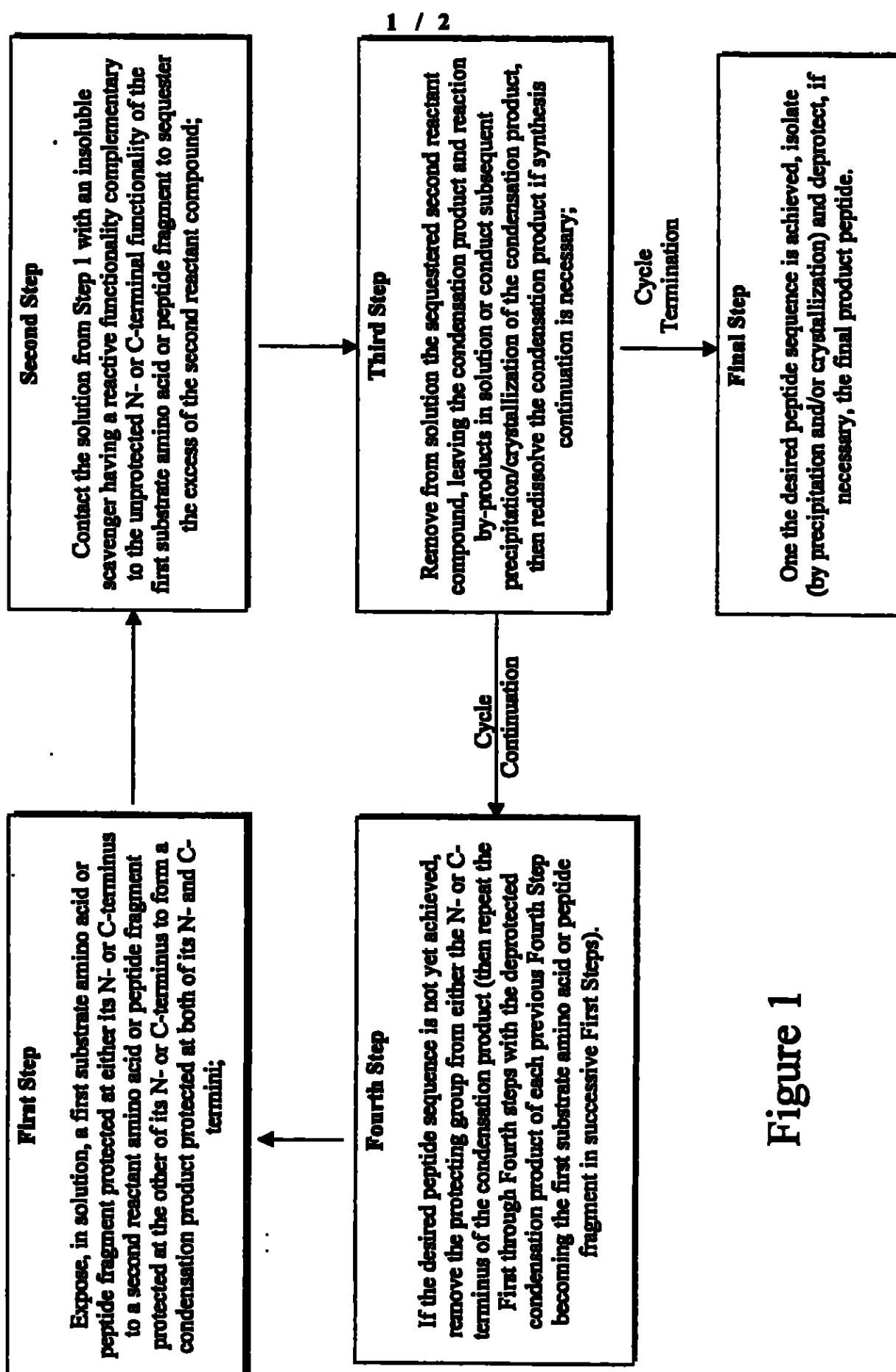


Figure 1

104

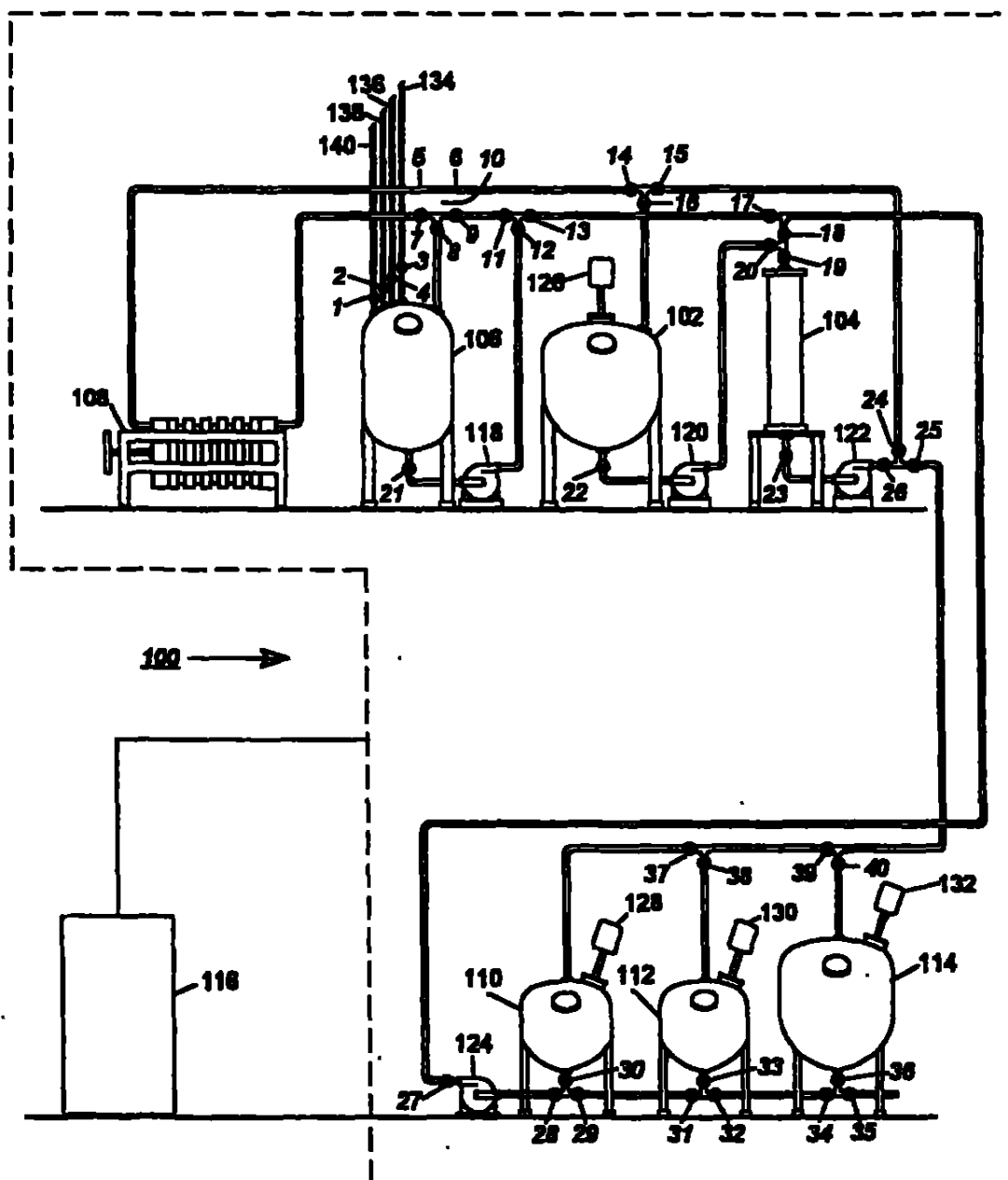


Figure 2