



Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

05-130258

54. TÍTULO

*COMPOSICION FARMACEUTICA QUE COMPRENDE ANALOGOS DE SOMATOSTATINA
CICLICOS.*

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

*C07K14/655, 7/06, A61K38/31, 9/08,
A61P5/04*

71. SOLICITANTE

NOVARTIS AG

DOMICILIO

BASILEA, SUIZA

74. APODERADO

JIMENA ESCOBAR URIBE

22. BOGOTÁ, D. C.,

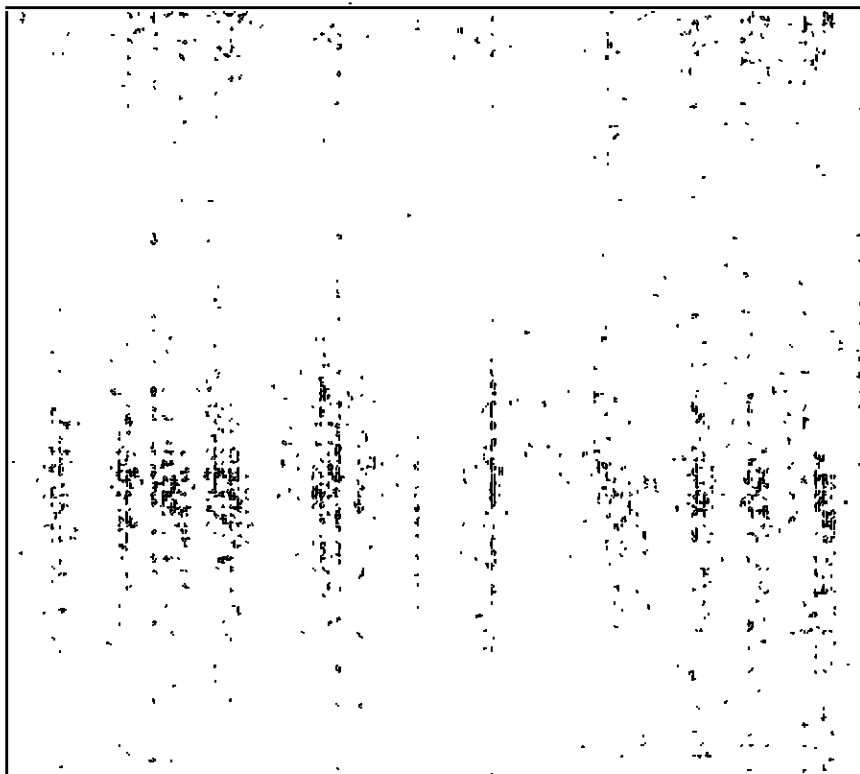
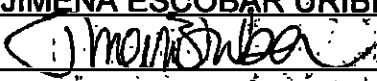
Dic. 22. 2005

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT**

ENTRADA EN FASE NACIONAL 24-01-06

1 SOLICITUD DE			
☒ Patente de Invención		☐ Patente de Modelo de Utilidad	
☐ Capítulo I		☒ Capítulo II	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre NOVARTIS AG Dirección Lichtstrasse 35 CH -4002 Basilea Suiza Nacionalidad o Domicilio Basilea Suiza Lugar de Constitución Suiza Telefono 41613241111 Fax 41613227532 E mail	IDENTIFICACIÓN C C ☐ NIT ☐ C E ☐ Otro ☐ Numero	
3 REPRESENTANTE O APODERADO (74)	Nombre JIMENA ESCOBAR URIBE Dirección Cra 11A No 94-76 (Of 305) Teléfono 6 162051/61 Fax 6 161889 E mail tm patent@escobarunbe.com	IDENTIFICACIÓN C C ☒ NIT ☐ C E ☐ Otro ☐ Numero 39 779 452T P 68228	
INVENTOR (ES) (72)	Nombre VER ANEXOS Dirección Nacionalidad o domicilio Folio 3		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No <u>PCT/EP2004/006794</u> Fecha <u>23 de junio de 2004</u> Publicación Internacional No <u>WO 2005/000893 A2</u> Fecha <u>06 de enero de 2005</u>			
6 TITULO (54) <u>COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE ANÁLOGOS DE SOMATOSTATINA CÍCLICOS</u>			
7 Clasificación Internacional (51) <u>A61K 9/00</u> <u>C07K 14/655 + A61K 38/31, C07K 7/06, A61P 5/04</u>			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>Reino Unido de la Gran Bretaña</u> <u>Reino Unido de la Gran Bretaña</u>	(32) Fecha <u>24 de junio de 2003</u> <u>30 de octubre de 2003</u>	(31) Numero de Solicitud <u>0314695 8</u> <u>0325388 7</u>
9 Comprobante de pago N <u>05 - 96 199</u> Fecha <u>19 de diciembre de 2005</u>			

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona
- ☐ Poderes si fuere el caso **Protocolo No. 17.398**
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros " Opinión escrita "

11 FIGURA CARACTERÍSTICA**12 Solicito la concesión de la patente**NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBEFIRMA: 

C.C. 39.779.452 DE Usaquén. T.P. 68.228

As. 2908/PCT

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Folios: 93

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 96,199
FECHA : DICIEMBRE 19 DE 2005

Radicacion : 05130258 00000000
Fecha (AMD): 2005-12-27 14:16:28
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PBO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	080-00110-6	43138723	19/12/2005	7,825,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL :	\$ 443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXOS

INVENTORES

- 1.) **LAMBERT, Oliver** ✓
(13, rue des Vergers, 68720 Spechbach-le-Haut, Francia);

- 2.) **MOSER, Katrin** ✓
(229 Saint Paul Street N°3, Brookline, Massachusetts 02446, Estados Unidos de América).

4

Solicito expresamente a nombre de la sociedad **NOVARTIS AG**, sociedad constituida de conformidad con las leyes de Suiza, domiciliada en Lichtstrasse 35, CH-4056 Basilea, Suiza, el otorgamiento de Patente para la invención titulada **“COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE ANÁLOGOS DE SOMATOSTATINA CÍCLICOS”**.

Clase: C07K 14/655


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen.
T.P. 68.228

RESUMEN

La presente invención describe composiciones farmacéuticas parenterales que comprenden un análogo de somatostatina, y análogos de somatostatina novedosos.

5

* * * * *

10

15

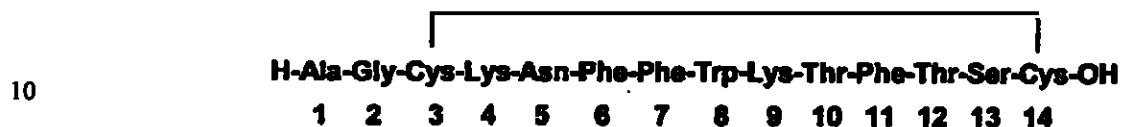
20

25

**COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE ANÁLOGOS DE
SOMATOSTATINA CÍCLICOS**

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas parenterales que comprenden un análogo de somatostatina, y a análogos de somatostatina novedosos.

La somatostatina es un tetradecapéptido que tiene la estructura:

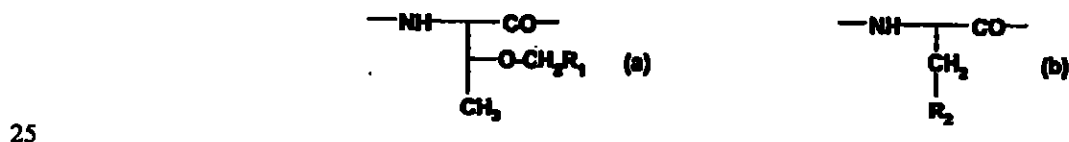


Debido al aislamiento y a la caracterización de la somatostatina, ha continuado una extensa búsqueda de análogos más potentes y más estables.

15 Los análogos de somatostatina se han descrito, por ejemplo, en la Publicación Internacional Número WO 97/01579. Estos análogos de somatostatina comprenden la secuencia de aminoácidos de la Fórmula I:



en donde X_1 es un radical de la Fórmula (a) ó (b):



en donde R_1 es fenilo opcionalmente sustituido,
 R_2 es $-Z_1-CH_2-R_1$, $-CH_2-CO-O-CH_2-R_1$,



5

en donde Z_1 es O ó S, y

X_2 es un α -aminoácido que tiene un residuo
 aromático sobre la cadena lateral C_α , o una unidad de
 aminoácido seleccionada a partir de Dab, Dpr, Dpm, His,
 10 (Bzl)HyPro, tienil-Ala, ciclohexil-Ala, y terbutil-Ala,
 correspondiendo el residuo Lys de esta secuencia al residuo
 Lys⁹ de la somatostatina-14 nativa.

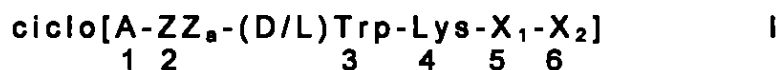
Análogo de somatostatina, como se utiliza en la
 presente, significa un péptido de cadena recta o cíclico
 15 derivado a partir de aquél de la somatostatina-14 que se
 presenta naturalmente, que comprende la secuencia de la
 Fórmula I, y en donde adicionalmente se han omitido y/o se
 han reemplazado una o más unidades de aminoácidos, por
 uno o más radicales de aminoácidos diferentes, y/o en donde
 20 uno o más grupos funcionales han sido reemplazados por uno
 o más grupos funcionales diferentes, y/o uno o más grupos
 han sido reemplazados por uno o varios grupos isoestéricos
 diferentes. En general, el término cubre todos los derivados
 modificados de la somatostatina-14 nativa, que comprende la
 25 secuencia de la Fórmula I anterior, que tienen afinidad de

enlace en el intervalo de nM con cuando menos un subtipo de receptor de somatostatina, como se define posteriormente en la presente.

Se prefieren los análogos de somatostatina en donde los residuos en las posiciones 8 a 11 de la somatostatina-14 están representados por la secuencia de la Fórmula I como se define anteriormente.

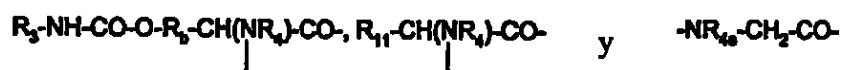
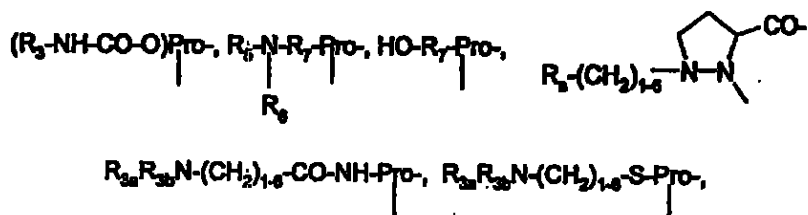
Se prefieren más los análogos de somatostatina como se dan a conocer anteriormente, que comprenden una unidad de hexapéptido, comprendiendo los residuos en las posiciones 3 a 6 de esta unidad de hexapéptido a la secuencia de la Fórmula I. Todavía de una manera más preferible, los residuos en las posiciones 1 y 2 de la unidad de hexapéptido del hexapéptido de somatostatina pueden ser cualesquiera de aquéllos conocidos en la materia, por ejemplo como son dados a conocer por A. S. Dutta en Small Peptides, Volumen 19, 292-354, Elsevier, 1993, o como sustituyentes para Phe⁶ y/o Phe⁷ de la somatostatina-14.

Todavía se prefieren más los hexapéptidos de somatostatina cíclicos, por ejemplo los hexapéptidos de somatostatina cíclicos que comprenden una unidad de hexapéptido numerada de 1 a 6, teniendo los residuos en las posiciones 3 a 6 de la unidad de hexapéptido, la secuencia de aminoácidos de la Fórmula I como se indica anteriormente, por ejemplo un compuesto de la Fórmula Ia:



en donde X_1 y X_2 son como se definen anteriormente,

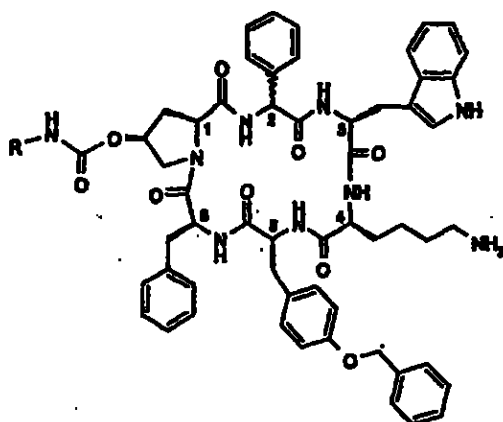
A es un residuo divalente seleccionado a partir de Pro,



en donde R_3 es NR_8R_9 -alquileo de 2 a 6 átomos de carbono, guanidino-alquileo de 2 a 6 átomos de carbono, o
alquileo de 2 a 6 átomos de carbono-COOH; R_{3a} es H,
alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o tiene
independientemente uno de los significados dados para R_3 ;
 R_{3b} es H ó alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; R_8 es OH ó
 NR_5R_6 ; R_9 es $\text{-CH(CH}_3\text{)-}$; R_4 es H ó CH_3 ; R_{10} es bencilo
opcionalmente sustituido en el anillo; cada uno de R_5 y R_6 es
independientemente H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,
 ω -amino-alquileo de 1 a 4 átomos de carbono, ω -hidroxi-
alquileo de 1 a 4 átomos de carbono, ó acilo; R_7 es un
enlace directo o alquileo de 1 a 6 átomos de carbono, cada
uno de R_8 y R_9 es independientemente H, alquilo de 1 a 4

átomos de carbono, ω -hidroxi-alquileo de 2 a 4 átomos de carbono, acilo, ó $\text{CH}_2\text{OH}-(\text{CHOH})_c-\text{CH}_2-$, en donde c es 0, 1, 2, 3, ó 4; ó R_8 y R_9 forman, junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, un grupo heterocíclico que puede comprender un heteroátomo adicional; y R_{11} es bencilo opcionalmente sustituido en el anillo, $-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{OH}$, $\text{CH}_3-\text{CH}(\text{OH})-$, ó $-(\text{CH}_2)_{1-5}-\text{NR}_5\text{R}_6$, y ZZ_a es una unidad de α -aminoácido natural o no natural.

Se prefieren en particular los compuestos de la
Fórmula:



II

en donde la configuración en C-2 es (R) ó (S), o una mezcla de las mismas, y

en donde R es NR_1R_2 -alquileo de 2 a 6 átomos de carbono, o guanidina-alquileo de 2 a 6 átomos de carbono, y cada uno de R_1 y R_2 es independientemente H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

en forma libre, en forma de sal, o en forma protegida.

De preferencia, R es NR_1R_2 -alquileo de 2 a 6 átomos de carbono. Los compuestos preferidos de la Fórmula II son los compuestos en donde R es 2-amino-etilo, es decir, ciclo[{4-($\text{NH}_2\text{-C}_2\text{H}_4\text{-NH-CO-O-}$)Pro}-Phg-DTrp-Lys-Tyr(4-Bzl)-
5 Phe] (referido en la presente como el Compuesto A) y ciclo[{4-($\text{NH}_2\text{-C}_2\text{H}_4\text{-NH-CO-O-}$)Pro}-DPhg-DTrp-Lys-Tyr(4-Bzl)-Phe], en forma libre, en forma de sal, o en forma protegida. Phg significa $\text{-HN-CH(C}_6\text{H}_5\text{)-CO-}$, y Bzl significa bencilo.

Estos compuestos en forma libre, en forma de sal,
10 o en forma protegida, son referidos posteriormente en la presente como los "compuestos de la invención".

Debido a la degradación proteolítica de los análogos de somatostatina de la presente invención, es altamente deseable el suministro sistémico, por ejemplo la
15 administración parenteral. Sin embargo, la administración parenteral puede ser muy dolorosa en el sitio de la administración, en especial en la administración repetida.

Ahora se ha encontrado que las composiciones parenterales que comprenden un compuesto de la invención y
20 ácido tartárico, muestran propiedades particularmente interesantes, por ejemplo una buena tolerabilidad y una alta estabilidad.

Un compuesto de la invención en forma protegida corresponde a un análogo de somatostatina, en donde cuando
25 menos uno de los grupos amino está protegido, y que,

mediante desprotección, conduce a un compuesto de la Fórmula II, de preferencia fisiológicamente removible. Los grupos protectores de amino adecuados son, por ejemplo, como se dan a conocer en "Protective Groups in Organic
5 Synthesis", T. W. Greene, J. Wiley & Sons NY (1981), 219-287, incorporándose su contenido a la presente como referencia. Un ejemplo de este grupo protector de amino es el acetilo.

Un compuesto de la invención puede existir, por
10 ejemplo, en forma libre o de sal. Las sales incluyen a las sales de adición de ácido, por ejemplo con ácidos inorgánicos, ácidos poliméricos, o ácidos orgánicos, por ejemplo con ácido clorhídrico, ácido acético, ácido láctico, ácido aspártico, ácido benzoico, ácido succínico, o ácido
15 pamoico. Las sales de adición de ácido pueden existir como sales mono- ó di-valentes, por ejemplo dependiendo de si se agregan 1 ó 2 equivalentes de ácido. Las sales preferidas son las sales de lactato, aspartato, benzoato, succinato, y pamoato, incluyendo mono- y di-sales, más preferiblemente la
20 di-sal de aspartato y la mono-sal de pamoato.

Los compuestos de la invención se pueden preparar de acuerdo con los métodos convencionales.

En un primer aspecto, la presente invención proporciona una composición parenteral que comprende un
25 compuesto de la invención y ácido tartárico.

De conformidad con la invención, típicamente la concentración del compuesto de la invención en la composición de la invención es de aproximadamente 0.05 a aproximadamente 1 miligramo por mililitro de composición, en particular de 0.1 a 1 miligramo/mililitro.

De una manera conveniente, la proporción del compuesto de la invención (cantidad correspondiente a la forma libre) al ácido tartárico es de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 2 por peso en peso, de preferencia de aproximadamente 0.05 a aproximadamente 0.6.

La cantidad del compuesto de la invención en la composición de la invención es de aproximadamente el 0.005 por ciento a aproximadamente el 0.1 por ciento, basándose en el peso total de la formulación.

De preferencia, el ácido tartárico está en una forma cristalina fina. De una manera más preferible, se utiliza ácido tartárico D(-)- ó L(+) cristalino. La cantidad de ácido tartárico es de preferencia de aproximadamente el 0.01 por ciento a aproximadamente el 1.5 por ciento en peso/peso de la formulación, de preferencia de aproximadamente el 0.01 por ciento a aproximadamente el 0.3 por ciento, más preferiblemente de aproximadamente el 0.15 por ciento. De preferencia, la molaridad del ácido tartárico en la composición final es de aproximadamente 10 mM.

De acuerdo con la presente invención, en adición al

ácido tartárico y un compuesto de la invención, la composición farmacéutica de preferencia comprende también un componente básico seleccionado y agregado a la composición de tal manera que el pH de la composición farmacéutica regulada con ácido tartárico se ajuste a un pH de aproximadamente 4 a aproximadamente 4.5, de preferencia de aproximadamente 4.2.

De una manera preferible, el componente básico es una base, por ejemplo hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, o una sal básica, por ejemplo carbonato ácido de sodio, carbonato de sodio, carbonato ácido de potasio, o carbonato de potasio. De preferencia, el componente básico se agrega en una cantidad tal que la composición farmacéutica resultante tenga un pH regulado como se indica anteriormente.

Preferiblemente, la composición farmacéutica de la invención se basa en agua.

Las composiciones de la invención pueden comprender adicionalmente un agente de tonicidad, tal como manitol, cloruro de sodio, glucosa, dextrosa, sacarosa, o glicerinas. De preferencia, el agente de tonicidad es manitol.

La cantidad del agente de tonicidad se selecciona para ajustar la isotonicidad de la composición de la invención, por ejemplo el manitol puede ser de preferencia de aproximadamente el 1 por ciento a aproximadamente el 5 por

ciento en peso de la composición, de preferencia aproximadamente el 4.95 por ciento. De una manera conveniente, el manitol está presente en una proporción del manitol al ácido tartárico de aproximadamente 20 a
5 aproximadamente 40, de preferencia de aproximadamente 33.

Las composiciones de la invención pueden contener excipientes convencionales comúnmente empleados en las composiciones parenterales, con el objeto de proporcionar la estabilidad y eficacia terapéutica requeridas. Los excipientes
10 pueden incluir, por ejemplo, un antioxidante o un agente conservador.

Los antioxidantes se pueden emplear para proteger al agente activo de la degradación oxidativa, en particular bajo condiciones aceleradas de esterilización térmica. Los
15 antioxidantes se pueden seleccionar a partir de cualquiera de los compuestos conocidos en la materia. De una manera similar, la cantidad de antioxidante empleada se puede determinar empleando experimentación de rutina. De preferencia, las composiciones de la invención no contienen
20 un antioxidante.

De una manera preferible, se puede agregar a la composición un agente conservador, por ejemplo fenol, cuando se formule como frascos de múltiples dosis, cartuchos, o jeringas. De preferencia, las composiciones de
25 la invención no contienen un agente conservador.

Se hace referencia a la extensa literatura sobre la materia para estos y otros excipientes y procedimientos mencionados en la presente, ver en particular Handbook of Pharmaceutical Excipients, Segunda Edición, editado por 5 Ainley Wade y Paul J. Weller, American Pharmaceutical Association, Washington, EUA, y Pharmaceutical Press, Londres; y Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik and angrenzende Gebiete, editado por H.P. Fiedler, 4ª Edición, Editio Cantor, Aulendorf, y las ediciones anteriores, 10 las cuales se incorporan a la presente como referencia.

De preferencia, la composición de la invención contiene, como ingrediente activo, solamente el compuesto de la invención, por ejemplo un compuesto de la Fórmula II, por ejemplo el Compuesto A.

15 Los procedimientos que se pueden emplear para preparar las composiciones de la invención pueden ser los convencionales o los conocidos en la técnica, o se pueden basar en tales procedimientos, por ejemplo los descritos en L. Lachman y colaboradores, The Theory and Practice of 20 Industrial Pharmacy, 3ª Edición, 1986, H. Sucker y colaboradores, Pharmazeutische Technologie, Thieme, 1991, Hager's Handbuch der pharmazeutischen Praxis, 4ª Edición (Springer Verlag, 1971) y Remington's Pharmaceutical Sciences, 13ª Edición, (Mack Publ., Co., 1970), o las 25 ediciones posteriores.

Típicamente, el compuesto de la invención, el ácido tartárico, y opcionalmente los otros ingredientes mencionados en la cantidad deseada, se disuelven en un solvente acuoso, de preferencia en agua para inyecciones, y se ajusta el pH con la base. La solución resultante se puede diluir entonces con agua para reconstituirla hasta el volumen final deseado. La solución resultante se puede filtrar a través de un filtro estéril, por ejemplo un filtro Millipak®. De preferencia, durante la preparación anterior, el oxígeno (aire) es desplazado del contacto con la solución del compuesto de la invención. Esto normalmente se lleva a cabo purgando, por ejemplo con nitrógeno, un recipiente que contenga a la solución. La composición farmacéutica se puede empacar bajo dióxido de carbono u otro gas inerte para prevenir la degradación, de preferencia bajo dióxido de carbono, por ejemplo cargado en los frascos, por ejemplo frascos de vidrio, ampollitas, por ejemplo ampollitas de vidrio, o jeringas, por ejemplo jeringas previamente llenadas, y se esterilizan con vapor o con calor.

La solución se puede secar por congelación mediante un método convencional bajo condiciones asépticas para dar un polvo para inyección, el cual se puede utilizar para reconstituir la solución deseada para administración parenteral poco antes de su administración, mediante la mezcla del polvo con la cantidad deseada de solvente, por

ejemplo con agua para inyecciones.

De una manera alternativa, la presente invención proporciona, en otro aspecto, una composición para administración parenteral regulada a un pH 4 a
5 aproximadamente 4.5, de preferencia a aproximadamente 4.2, y comprendiendo, como ingrediente activo, al Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo un lactato, mono- ó di-aspartato, succinato, de preferencia una di-sal de aspartato.

10 Estas composiciones pueden comprender a los mismos componentes que se describen anteriormente para las composiciones que comprenden ácido tartárico, en donde el ácido tartárico/tartrato es reemplazado por otro regulador, tal como acetato/ácido acético, lactato/ácido láctico, y
15 glicina/HCl.

Las composiciones de la invención son útiles:

a) para la prevención o el tratamiento de trastornos con una etiología que comprenda o que esté asociada con un exceso de secreción de GH y/o un exceso de
20 IGF-1, por ejemplo en el tratamiento de acromegalia, así como en el tratamiento de diabetes mellitus tipo I ó tipo II, en especial complicaciones de la misma, por ejemplo angiopatía, retinopatía proliferativa diabética, edema macular diabético, nefropatía, neuropatía y fenómeno del amanecer, y
25 otros trastornos metabólicos relacionados con la liberación

de insulina o glucagon, por ejemplo obesidad, por ejemplo obesidad patológica u obesidad hipotalámica o hiperinsulinémica,

5 b) en el tratamiento de fístula enterocutánea y pancreaticocutánea, síndrome de intestino irritable, enfermedades inflamatorias, por ejemplo Enfermedad de Graves, enfermedad inflamatoria del intestino, psoriasis o artritis inflamatoide, enfermedad de riñón policístico, síndrome de volteo, síndrome de diarrea acuosa, diarrea
10 relacionada con SIDA, diarrea inducida por quimioterapia, pancreatitis aguda o crónica, y tumores secretores de hormonas gastrointestinales (por ejemplo, tumores GEP, por ejemplo vipomas, glucagonomas, insulinomas, carcinoides, y similares), malignidades de linfocitos, por ejemplo linfomas o
15 leucemias, carcinoma hepatocelular, así como sangrado gastrointestinal, por ejemplo sangrado esofágico variceal.

c) para la prevención o el tratamiento de angiogénesis, trastornos inflamatorios como se indican anteriormente, incluyendo enfermedades inflamatorias de los
20 ojos, edema macular, por ejemplo edema macular cistoide, edema macular cistoide idiopático, degeneración macular exudativa relacionada con la edad, trastornos relacionados con neovascularización coroidal, y retinopatía proliferativa,

d) para prevenir o combatir enfermedades de los
25 vasos de injerto, por ejemplo vasculopatías de halo- ó xeno-

trasplantes, por ejemplo ateroesclerosis de vasos de injerto, por ejemplo en un trasplante de órgano, por ejemplo en trasplantes de corazón, pulmón, corazón-pulmón combinados, hígado, riñón, o páncreas, o para prevenir o tratar estenosis de injerto de venas, restenosis, y/u oclusión vascular en seguida de lesión vascular, por ejemplo causada por procedimientos de cateterización o procedimientos de raspado vascular, tales como angioplastia transluminal percutánea, tratamiento con láser, u otros procedimientos invasivos que alteren la integridad de la íntima o el endotelio vascular,

e) para el tratamiento de tumores que expresen o acumulen al receptor de somatostatina, tales como tumores de pituitaria, por ejemplo Enfermedad de Cushing, tumores gastro-enteropancreáticos, carcinoides, del sistema nervioso central, de mama, prostáticos (incluyendo cáncer de próstata refractario a hormonas avanzado), de ovario, o colónicos, cáncer pulmonar de células pequeñas, obstrucción maligna del intestino, paragangliomas, cáncer de riñón, cáncer de pila, neuroblastomas, feocromocitomas, carcinomas de tiroides medulares, mielomas, linfomas, linfomas de Hodgkins y que no son de Hodgkins, tumores óseos y sus metástasis, así como trastornos autoinmunes o inflamatorios, por ejemplo artritis reumatoide, enfermedad de Graves, u otras enfermedades inflamatorias de los ojos.

De preferencia, las composiciones de la invención son útiles en el tratamiento de acromegalia y cáncer, por ejemplo Enfermedad de Cushing.

La actividad y las características de las composiciones de la invención se pueden indicar en pruebas clínicas o animales convencionales.

La dosificación apropiada de la composición de la invención, por supuesto, variará, por ejemplo, dependiendo de la condición que se vaya a tratar (por ejemplo, el tipo de enfermedad o la naturaleza de la resistencia), del fármaco utilizado, del efecto deseado, y del modo de administración.

Cuando se da continuamente, se puede dar una cantidad efectiva del fármaco en dos o tres dosis extendidas a través del tiempo, tal como mediante administración parenteral, por ejemplo goteo intravenoso, inyecciones intramusculares o subcutáneas, o infusión subcutánea, por ejemplo infusión subcutánea continua, de preferencia inyección o infusión subcutánea, extendiéndose la dosis diaria total a través de la porción o de todo el período de administración. Cuando se da mediante inyección subcutánea, se administra más preferiblemente de tres veces por semana a tres veces al día, de preferencia dos veces por semana hasta una ó dos veces al día. Un compuesto de la invención también se puede administrar en la forma, por ejemplo, de una inyección de bolo subcutánea.

La composición de la invención de preferencia es adecuada para administración subcutánea.

Después de la inyección, la composición de la invención es localmente bien tolerada. En particular, la
5 administración parenteral de una composición de la invención, por ejemplo inyección subcutánea, conduce a una sensación de quemadura leve o ninguna en el sitio de la inyección.

En adición a la buena tolerancia local después de
10 la inyección, la composición de la invención exhibe buenas características de estabilidad. Por ejemplo, se encontró menos del 2.5 por ciento de productos de degradación después de cuatro semanas de almacenamiento a 60°C. Por ejemplo, si se almacena con protección de luz a 2°C-8°C, las
15 composiciones de la invención son estables durante 24 meses. Se puede observar una estabilidad particularmente buena con la sal de di-aspartato del Compuesto A.

En general, se obtienen resultados satisfactorios después de la administración, por ejemplo la administración
20 subcutánea, en dosificaciones del orden de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 1.2 miligramos, de preferencia de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 0.6 miligramos del compuesto de la invención por inyección, o de aproximadamente 0.001 a aproximadamente 0.009 miligramos
25 por kilogramo de peso corporal del animal al día,

administrados una vez o en dosis divididas hasta cuatro veces al día. Por consiguiente, las dosificaciones diarias adecuadas para los pacientes son del orden de aproximadamente 0.1 miligramos a aproximadamente 0.6 miligramos de un compuesto de la invención, por ejemplo un compuesto de la Fórmula II, por ejemplo el Compuesto A.

Los siguientes Ejemplos sirven para ilustrar las composiciones de la invención.

10 **Ejemplos 1 a 7:**

Se disuelven ácido tartárico y manitol en agua para inyecciones, mientras que se purga la solución con nitrógeno. Luego se agrega la sal de di-aspartato del Compuesto A, la solución se ajusta con hidróxido de sodio a un pH de 4.20, y se agrega agua para inyecciones hasta 1.0 mililitros. Bajo condiciones asépticas, la solución se filtra a través de un filtro estéril Millipak-200® con un tamaño de poros de ≤ 0.22 micras, se rellena en ampolletas, y se esterilizan pasándolas por autoclave.

20

25

5

	Ej.1	Ej.2	Ej.3	Ej.4
Sal de diaspartato del Compuesto A (cantidad correspondiente del Compuesto A)	0.251 (0.200)	0.315 (0.251)	0.376 (0.300)	0.472 (0.376)
Ácido tartárico cristalino	1.501	1.501	1.501	1.501
Manitol	49.500	49.500	49.500	49.500
Hidróxido de sodio 1N para inyecciones	hasta un pH de 4.20	hasta un pH de 4.20	hasta un pH de 4.20	hasta un pH de 4.20
Agua para inyecciones	hasta 1ml	hasta 1ml	hasta 1 ml	hasta 1 ml

10

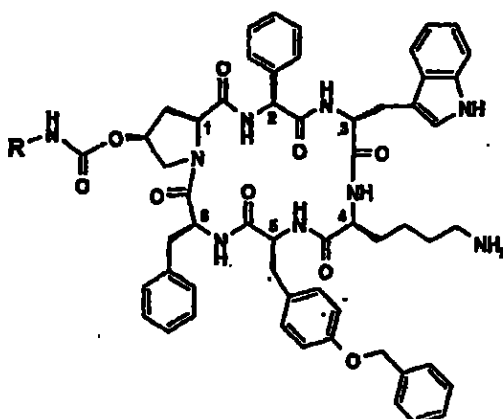
15

	Ej.5	Ej.6	Ej.7
Sal de diaspartato del Com- puesto A (cantidad correspon- diente del Compuesto A)	0.752 (0.600)	0.788 (0.827)	1.129 (0.900)
Ácido tartárico cristalino	1.501	1.501	1.501
Manitol	49.500	49.500	49.500
Hidróxido de sodio 1N para inyecciones	hasta un pH de 4.20	hasta un pH de 4.20	hasta un pH de 4.20
Agua para inyecciones	hasta 1 ml	hasta 1 ml	hasta 1 ml

20

25

En todavía otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos novedosos de la Fórmula III:



III

en donde R es NR_1R_2 -alquileo de 2 a 6 átomos de carbono, o guanidina-alquileo de 2 a 6 átomos de carbono, y cada uno de R_1 y R_2 es independientemente H ó alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

en forma libre, en forma de sal o en forma de complejo, o en forma protegida.

De preferencia, R es NR_1R_2 -alquileo de 2 a 6 átomos de carbono. Un compuesto preferido de la Fórmula III es el compuesto en donde R es 2-amino-etilo, también denominado ciclo[{4-($\text{NH}_2\text{-C}_2\text{H}_4\text{-NH-CO-O-}$)Pro}-DPhg-DTrp-Lys-Tyr(4-Bzl)-Phe], y referido en la presente como el Compuesto B,

en forma libre, en forma de sal o de complejo, o en forma protegida. Phg y Bzl son como se definen anteriormente.

Estos compuestos en forma libre, en forma de sal,

o en forma de complejo, o en forma protegida, son referidos posteriormente en la presente como los "compuestos novedosos de la invención".

Un compuesto de la Fórmula III, por ejemplo el
5 Compuesto B, en forma protegida, corresponde a la molécula anterior, en donde cuando menos uno de los grupos amino está protegido, y que, mediante desprotección, conduce a un compuesto de la Fórmula III, de preferencia fisiológicamente removibles. Los grupos protectores de amino adecuados son,
10 por ejemplo, como se dan a conocer en "Protective Groups in Organic Synthesis", T. W. Greene, J. Wiley & Sons NY (1981), 219-287, cuyo contenido se incorpora a la presente como referencia. Un ejemplo de este grupo protector de amino es el acetilo.

15 Cuando un compuesto de la Fórmula III, por ejemplo el Compuesto B, existe en una forma de complejo, puede ser convenientemente un compuesto de la Fórmula III que lleve un grupo quelante sobre el grupo amino de la cadena lateral de Pro, y forma complejo con un elemento
20 detectable o radioterapéutico. El Compuesto B que lleva un grupo quelante es referido en la presente como el Compuesto B conjugado.

Los ejemplos de los grupos quelantes incluyen, por ejemplo, los derivados a partir de ácidos o anhídridos poli-amino-policarboxílicos, por ejemplo los derivados a partir de
25

ligandos no cíclicos, por ejemplo ácido dietilen-triamina-
penta-acético (DTPA), ácido etilenglicol-0,0'-bis(2-amino-
etil)-N,N,N',N'-tetra-acético (EGTA), ácido N,N'-bis(hidroxibencil)-etilen-diamina-N,N'-diacético (HBED), y ácido
5 trietilen-tetramina-hexá-acético (TTHA), aquéllos derivados a
partir de DTPA sustituido, por ejemplo p-isotiocianato-bencil-
DTPA, aquéllos derivados a partir de ligandos macrocíclicos,
por ejemplo ácido 1,4,7,10-tetra-azaciclo-dodecano-N,N',N"-
N'''-tetra-acético (DOTA), ácido 1,4,8,11-tetra-azaciclo-
10 tetradecano-N,N',N",N'''-tetra-acético (TETA), ó ácido
1,4,7,10-tetra-azaciclo-tridecano-N,N',N",N'''-tetra-acético
(TITRA).

El grupo quelante se puede unir directamente o a
través de un espaciador al grupo amino de la cadena lateral
15 de Pro. Los espaciadores adecuados incluyen aquéllos
conocidos en este campo, por ejemplo como se dan a conocer
en la Patente Británica Número GB-A-2,225,579, por ejemplo
el residuo divalente de un amino-ácido carboxílico, por
ejemplo β -Ala, o un residuo divalente derivado a partir del
20 ácido 6-amino-caproico.

Los grupos quelantes preferidos son los derivados
a partir de DTPA, DOTA, ó TETA. Los grupos quelantes
derivados a partir de DTPA ó DOTA son los más preferidos.

Un elemento detectable significa cualquier
25 elemento, de preferencia un ion de metal, que exhiba una

propiedad detectable en técnicas de diagnóstico *in vivo*, por ejemplo un ion de metal que emita una radiación detectable, o un ion de metal que sea capaz de tener influencia sobre las propiedades de relajación de la resonancia magnética nuclear. Un elemento radioterapéutico significa cualquier elemento que emita una radiación que tenga un efecto benéfico sobre las condiciones que se vayan a tratar.

Los elementos adecuados incluyen, por ejemplo, los elementos pesados o los iones de tierras raras, por ejemplo como se utilizan en la exploración de CAT (Tomografía Axial por Computadora), iones paramagnéticos, por ejemplo Gd^{3+} , Fe^{3+} , Mn^{2+} , y Cr^{2+} , iones de metales fluorescentes, por ejemplo Eu^{3+} , y radionúclidos, por ejemplo un radiolantánido, en particular un radionúclido emisor de γ , un radionúclido emisor de β , un radionúclido emisor de α , un radionúclido emisor de Auger-e, ó un radionúclido emisor de positrones, por ejemplo ^{68}Ga , ^{18}F , ó ^{86}Y .

Los radionúclidos emisores de γ adecuados incluyen aquéllos que son útiles en las técnicas de diagnóstico. Los radionúclidos emisores de γ convenientemente tienen una vida media desde 1 hora hasta 40 días, de preferencia desde 5 horas hasta 4 días, más preferiblemente desde 12 horas hasta 3 días. Los ejemplos son los radioisótopos de Galio, Indio, Tecnecio, Iterbio, Renio, Terbio, Lutecio, Talio, y Samario, por ejemplo ^{67}Ga .

^{111}In , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{181}Tb , ^{189}Yb , ^{186}Re ó ^{177}Lu .

Los radionúclidos emisores de β adecuados incluyen aquéllos que son útiles en las aplicaciones radioterapéuticas, por ejemplo ^{90}Y , ^{67}Cu , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{189}Er ,
5 ^{121}Sn , ^{127}Te , ^{177}Lu , ^{143}Pr , ^{198}Au , ^{109}Pd , ^{165}Dy , ^{142}Pr , ó ^{153}Sm .

Los radionúclidos emisores de α adecuados son aquéllos que se utilizan en tratamientos terapéuticos, por ejemplo ^{211}At , ^{212}Bi , ó ^{201}Ti .

Los compuestos de la Fórmula III, por ejemplo el
10 Compuesto B, pueden existir, por ejemplo, en forma libre o de sal. Las sales incluyen las sales de adición de ácido, por ejemplo, con ácidos inorgánicos, ácidos poliméricos, o ácidos orgánicos, por ejemplo con ácido clorhídrico, ácido acético, ácido láctico, ácido aspártico, ácido benzoico, ácido
15 succínico, o ácido pamoico. Las sales de adición de ácido pueden existir como sales mono- ó di-valentes, por ejemplo dependiendo de si se agregan uno o dos equivalentes de ácido al Compuesto B en forma de base libre. Las sales preferidas son las sales de lactato, aspartato, benzoato,
20 succinato, y pamoato, incluyendo las mono- y di-sales, más preferiblemente la di-sal de aspartato y la mono-sal de pamoato.

Los compuestos conjugados de la Fórmula III, por ejemplo el Compuesto B conjugado, pueden existir
25 adicionalmente en forma de sales que se pueden obtener con

los grupos de ácido carboxílico cuando estén presentes en el grupo quelante, por ejemplo sales de metales alcalinos, tales como sodio o potasio, o sales de amonio sustituido o insustituido.

5 La presente invención también incluye un proceso para la producción de un compuesto de la Fórmula III, por ejemplo el Compuesto B. Se puede producir en analogía a los métodos conocidos, por ejemplo:

10 a) ciclar un péptido lineal en forma protegida, enlazada con polímero, o no protegida, de tal manera que se obtenga un compuesto de la Fórmula III, por ejemplo el Compuesto B, y luego remover opcionalmente los grupos protectores,

15 b) para producir un compuesto conjugado de la Fórmula III, por ejemplo el Compuesto B conjugado, enlazar entre sí un grupo quelante y el compuesto de la Fórmula III, por ejemplo el Compuesto B, en forma protegida o no protegida, y luego remover opcionalmente el grupo protector,

20 y recuperar el compuesto de la Fórmula III, por ejemplo el Compuesto B, o un compuesto conjugado de la Fórmula III, por ejemplo el Compuesto B conjugado así obtenido, en forma libre, en forma de sal, o formando complejo opcionalmente con un elemento detectable o radioterapéutico.

25 En general, no es crítico cuál aminoácido se

seleccione para estar en la posición C-terminal para iniciar la cadena peptídica, debido a que el péptido lineal se ciclará, en el entendido solamente de que la secuencia de aminoácidos en el péptido lineal corresponda a aquélla en el compuesto deseado de la Fórmula III, por ejemplo el Compuesto B. Sin embargo, puede haber otros factores que puedan preferir un aminoácido inicial sobre otro. Cuando se prepara un compuesto de la Fórmula III, por ejemplo el Compuesto B, mediante síntesis en fase sólida, el primer aminoácido de preferencia se une a la resina, por ejemplo una resina basada en poliestireno comercialmente disponible, a través de un enlazador adecuado, por ejemplo un enlazador que sea disociable bajo condiciones ligeras, para mantener intacta la protección de la cadena lateral, por ejemplo SASRIN o un enlazador basado en tritilo opcionalmente sustituido, por ejemplo ácido 4-(hidroxi-difenil-metil)-benzoico, en donde uno de los grupos fenilo puede estar opcionalmente sustituido, por ejemplo por Cl. La construcción de la cadena peptídica deseada se puede efectuar de una manera convencional, por ejemplo utilizando unidades de aminoácidos, en donde el grupo amino terminal sea protegido por Fmoc, estando los grupos amino de la cadena lateral, cuando estén presentes, protegidos con un grupo protector de amino diferente, por ejemplo Boc ó CBO. De preferencia el péptido lineal se cicla de tal manera que se produzca un

enlace entre Tyr(4-Bzl)-OH y Phe, por ejemplo Phe-{4-(NHR₁-C₂H₄-NH-CO-O-)Pro}-DPhg-DTrp(R₂)-Lys(ε-NHR₃)-Tyr(4-Bzl)-OH ó u derivado funcional del mismo, en donde cada uno de R₁, R₂, y R₃ es un grupo protector de amino. El paso de ciclación a) se puede llevar a cabo convenientemente de acuerdo con el método conocido, por ejemplo mediante una azida, un éster activo, un anhídrido mixto, o una carbodiimida. Posteriormente, se remueven los grupos protectores, por ejemplo mediante disociación, por ejemplo con ácido trifluoroacético, o mediante hidrogenación.

La ciclación del péptido también se puede llevar a cabo directamente sobre el soporte sólido, estando el primer aminoácido en una forma protegida Nα- y C-terminal, y unido a través de una cadena lateral, por ejemplo una función de ε-amino Lys, o mediante anclaje de la estructura base. Entonces se sintetiza la secuencia lineal siguiendo los procedimientos convencionales de síntesis en fase sólida (SPPS). Después de la disociación de la protección C-terminal, se cicla el péptido, por ejemplo como se describe en lo anterior. Posteriormente, se disocia el péptido cíclico a partir de la resina, y se desprotege.

Si se desea, la cadena lateral presente sobre Pro, se puede introducir en el aminoácido antes o después del paso de ciclación del péptido a). Por consiguiente, Pro como un aminoácido inicial o como un péptido lineal o cíclico

inicial, en donde, en cada caso, Pro está sustituido en el anillo por OH, se puede convertir para proporcionar un compuesto de la Fórmula III, por ejemplo el Compuesto B, o la unidad Pro deseada, o el péptido lineal correspondiente, respectivamente, en donde Pro está sustituido por $\text{NHR}_1\text{-C}_2\text{H}_4\text{-NH-CO-O-}$.

La formación de complejo de un compuesto conjugado de la Fórmula III, por ejemplo el Compuesto B conjugado, se puede llevar a cabo mediante la reacción del compuesto conjugado de la Fórmula III, por ejemplo el Compuesto B conjugado, con un elemento detectable o radioterapéutico correspondiente, produciendo un compuesto, por ejemplo una sal de metal, de preferencia una sal soluble en agua. La reacción se puede llevar a cabo en analogía con los métodos conocidos, por ejemplo como se da a conocer en Perrin, *Organic Ligand, Chemical Data Series* 22, NY Pergamon Press (1982); en Krejcarit y Tucker, *Biophys. Biochem. Res. Com.* 77:581 (1977), y en Wagner y Welch, *J. Nucl. Med.* 20:428 (1979).

Los siguientes ejemplos son ilustrativos de los compuestos novedosos de la invención de la Fórmula III. Todas las temperaturas están en °C.

Abreviaturas:

AcOH	=	Ácido acético.
Boc	=	Terbutoxi-carbonilo.
Bzl	=	Bencilo.
5 CBO	=	Carbobenzoxilo.
DIPCI	=	N,N'-di-isopropil-carbodi-imida.
DIPEA	=	di-isopropil-etil-amina.
DMF	=	Dimetil-formamida.
DPPA	=	Difenil-fosforil-azida.
10 Fmoc	=	Fluorenil-metoxi-carbonilo.
HOBT	=	1-hidroxi-benzotriazol.
Osu	=	N-hidroxi-succinimida.
TFA	=	Ácido trifluoroacético.
THF	=	Tetrahidrofurano.

15

Ejemplo 8: Ciclo[{4-(NH₂-C₂H₄-NH-CO-O-)Pro}-DPhg-DTrp-Lys-Tyr(4-Bzl)-Phe]

a) Síntesis de Fmoc-Pro(4-OCO-NH-CH₂-CH₂-NH-Boc)-OH.

Se hace reaccionar clorhidrato de metil-éster de L-hidroxi-prolina con Fmoc-Osu en carbonato de sodio 1.0 N
20 acuoso/tetrahidrofurano, a temperatura ambiente. Después de que se termina la reacción, se aísla el Fmoc-Pro(4-OH)-OMe mediante precipitación. Luego se agrega por goteo Fmoc-Pro(4-OH)-OMe en una solución de trifosgeno (0.6
25 equivalentes) en tetrahidrofurano, para dar un intermediario

de clorocarbonato. Después de 1 hora, se agregan dimetil-amino-piridina (1.0 equivalentes) y N-Boc-diamino-etano (6.0 equivalentes), y la reacción se agita a temperatura ambiente. Después de que se termina la reacción, se remueve el
5 solvente al vacío, y se extrae el Fmoc-Pro(4-OCO-NH-CH₂-CH₂-NH-Boc)-OMe resultante a partir de un sistema de dos fases de acetato de etilo/HCl 0.1 M, para dar el producto crudo (MH⁺ = 554), el cual se purifica mediante cristalización a partir de acetato de etilo. Entonces se disocia el metil-
10 éster hasta el ácido libre mediante su tratamiento con NaOH 1N en dioxano/agua, y se purifica el producto de Fmoc-Pro(4-OCO-NH-CH₂-CH₂-NH-Boc)-OH sobre gel de sílice, [(M+Na)]⁺ = 562.

15 **b) H-Phe-Pro(4-OCO-NH-CH₂-CH₂-NH-Boc)-DPhg-DTrp(Boc)-Lys(Boc)-Tyr(Bzl)-OH.**

Se utiliza la resina de Fmoc-Tyr(Bzl)-O-CH₂-Ph(3-OCH₃)-O-CH₂-poliestireno (resina-SASRIN, 2.4 mM) comercialmente disponible como material de partida, y se
20 lleva a través de un protocolo convencional consistente en ciclos repetitivos de desprotección con Na (Piperidina/dimetil-formamida, 2:8), lavados repetidos con dimetil-formamida, y acoplamiento (DIPCl: 4.8 mM/HOBT: 6 mM, DMF). Se acoplan en secuencia los siguientes derivados
25 de aminoácidos: Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-DTrp(Boc)-OH,

Fmoc-DPhg-OH, Fmoc-Pro(4-OCO-NH-CH₂-CH₂-NH-Boc)-OH, Fmoc-Phe-OH. Se continúan los acoplamientos (2 equivalentes de aminoácidos) o se repiten hasta terminar, es decir, hasta que desaparezcan completamente los grupos amino residuales, lo cual se monitorea mediante una prueba de ninhidrina de "Kaiser" negativa. Antes de la disociación del péptido lineal protegido completamente ensamblado de su soporte de resina, se remueve la protección de Na-Fmoc del último residuo.

c) H-Phe-Pro(4-OCO-NH-CH₂-CH₂-NH-Boc)-DPhg-DTrp(Boc)-Lys(Boc)-Tyr(Bzl)-OH.

Después de los lavados con CH₂Cl₂, la resina de péptido se transfiere a una columna o a un filtro de succión agitado, y se disocia el fragmento de péptido y se eluye con un corto tratamiento con TFA al 2 por ciento en CH₂Cl₂ dentro de 1 hora. El eluato se neutraliza inmediatamente con una solución saturada de NaHCO₃. La solución orgánica se separa y se evapora, y se cicla el precursor protegido con la cadena lateral (MH⁺ = 1366) sin mayor purificación.

d) ciclo[-Pro(4-OCO-NH-CH₂-CH₂-NH₂)-DPhg-DTrp-Lys-Tyr(Bzl)-Phe-], trifluoroacetato.

El fragmento lineal anterior se disuelve en dimetilformamida (4 mM), se enfría hasta -5°C, y se trata con 2

equivalentes de DIPEA, y luego 1.5 equivalentes de DPPA, y se agita hasta terminar (aproximadamente 20 horas) a 0-4°C. El solvente se remueve casi completamente al vacío; el concentrado se diluye con acetato de etilo, se lava con 5 NaHCO₃, agua, se seca, y se evapora al vacío.

Para la desprotección, el residuo se disuelve a 0°C en TFA/H₂O, 95:5 (aproximadamente 50 mM), y se agita en frío durante 30 minutos. Luego se precipita el producto con éter conteniendo aproximadamente 10 equivalentes de HCl, se filtra, se lava con éter, y se seca. Con el objeto de descomponer completamente el ácido indol-N-carbamínico 10 restante, el producto se disuelve en AcOH al 5 por ciento, y se liofiliza después de 15 horas a aproximadamente 5°C. Se lleva a cabo la RP-HPLC de preparación sobre una columna 15 STAGROMA C-18 de 10 micras (de 5 a 25 centímetros), utilizando un gradiente de TFA al 0.5 por ciento hasta TFA al 0.5 por ciento en acetonitrilo al 70 por ciento. Las fracciones que contienen al compuesto del título puro se combinan, se diluyen con agua, y se liofilizan. El liofilizado se disuelve en 20 agua, seguido por precipitación con Na₂CO₃ al 10 por ciento en agua. La base libre sólida se filtra, se lava con agua, y se seca al vacío a temperatura ambiente. El polvo blanco resultante se utiliza directamente para las diferentes sales.

Ejemplo 9: Ciclo[{4-(NH₂-C₂H₄-NH-CO-O-)Pro}-DPhg-DTrp-Lys-Tyr(4-Bzl)-Phe] en forma de sal.

a. Acetato.

La conversión hasta la forma de sal de acetato se
5 lleva a cabo utilizando una resina de intercambio de iones
(por ejemplo, AG 3-X4). MS (ESI): m/z 524.5 [M+2H]²⁺.
[α]_D²⁰ = -41.6°; c=0.56; AcOH 95%; T = 20°C; 589.3 nm.

b. Aspartato.

10 La conversión hasta el mono- ó di-aspartato se
obtiene mediante la reacción de 1 equivalente del compuesto
del Ejemplo 8, con 1 ó 2 equivalentes de ácido aspártico en
una mezcla de acetonitrilo/agua, 1:3. La mezcla resultante se
congela y se liofiliza.

15 El di-aspartato también se puede obtener mediante
la disolución del compuesto del Ejemplo 8 en
agua/acetonitrilo, 4:1, filtración, carga sobre una resina de
intercambio de iones, por ejemplo, columna BioRad AG4X4, y
elución con agua/acetonitrilo, 4:1. El eluato se concentra, se
20 congela, y se liofiliza.

c. Benzoato

La conversión hasta el benzoato se puede obtener
mediante la disolución del compuesto del Ejemplo 8 con 2
25 equivalentes de ácido benzoico en una mezcla de

acetonitrilo/agua, 1:2. La mezcla resultante se congela y se liofiliza.

d. Pamoato

5 Un equivalente del compuesto del Ejemplo 8 se disuelve junto con un equivalente de ácido embónico en una mezcla de acetonitrilo/tetrahidrofurano/agua, 2:2:1. La mezcla resultante se congela y se liofiliza.

10 **Ejemplo 10:** Ciclo[{4-(DOTA-NH-C₂H₄-NH-CO-O-)Pro}-DPhg-DTrp-Lys-Tyr(4-Bzl)-Phe.

a) ciclo[-Pro(4-OCO-NH-CH₂-CH₂-NH₂)-DPhg-DTrp-Lys(Cbo)-Tyr(Bzl)-Phe-], trifluoroacetato.

15 El compuesto se sintetiza de la misma manera que el ciclo[-Pro(4-OCO-NH-CH₂-CH₂-NH₂)-DPhg-DTrp-Lys(CBO)-Tyr(Bzl)-Phe-], trifluoroacetato, mediante la utilización de Fmoc-Lys(Cbo)-OH en lugar de Fmoc-Lys(Boc)-OH.

20 b) Se disuelven 400 miligramos de DOTA comercialmente disponible x 2H₂O (SYMAFEX - Francia) en 20 mililitros de agua. Después de la adición de 20 mililitros de dimetil-formamida, se agregan 170 miligramos de ciclo[Pro(4-OCO-NH-CH₂-CH₂-NH₂)-DPhg-DTrp-Lys(CBO)-Tyr(Bzl)-Phe-], junto con 190 miligramos de DCCl y 60 miligramos de N-hidroxi-succinimida. La suspensión resultante se mantiene a
25 temperatura ambiente durante 72 horas. Después de la

filtración, el solvente se remueve bajo presión reducida, y el crudo restante se purifica sobre gel de sílice (DCM/MeOH/HOAc_{50%} 8/2/0.25 → 7/3/1 como una fase móvil).

c) Para la desprotección del DOTA anterior, el conjugado se trata con 5 mililitros de ácido trifluoroacético/tioanisol (9/1) durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de eso, la solución se vierte en una mezcla de 100 mililitros de dietil-éter + 5 mililitros de HCl 3N/dietil-éter, y el precipitado resultante se aísla mediante filtración. La purificación se lleva a cabo sobre gel de sílice utilizando DCM/MeOH/HOAc_{50%} 7/4/2 → 7/5/4, como la fase móvil. Se obtiene un producto final analíticamente puro después de un paso de desalación utilizando un gradiente de ácido trifluoroacético al 0.1 por ciento hasta ácido trifluoroacético al 0.1 por ciento en CH₃CN al 90 por ciento sobre una columna de RP₁₈-HPLC (Spherisorb 250x4.6 milímetros). MH⁺: 1434.7.

Los compuestos de la Fórmula III, por ejemplo el Compuesto B, en forma libre o en la forma de sales farmacéuticamente aceptables y complejos, exhiben valiosas propiedades farmacológicas, como se indica en las pruebas *in vitro* e *in vivo*, y por consiguiente, se indican para terapia.

De una manera más particular, los compuestos de la Fórmula III, por ejemplo el Compuesto B, exhiben un perfil de enlace interesante para los receptores de somatostatina

humana (hsst). Se han clonado y caracterizado 5 subtipos de receptor de somatostatina, sst1, sst2, sst3, sst4, y sst5. Los hsst1, hsst2, y hsst3, y sus secuencias, han sido dados a conocer por Y. Yamada y colaboradores, en *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 89, 251-255 (1992). El hsst4 y su secuencia ha sido descrito por L. Rohrer y colaboradores, en *Proc. Acad. Sci.*, 90, 4196-4200 (1993). El hsst5 y su secuencia han sido descritos por R. Panetta y colaboradores, en *Mol. Pharmacol.* 45, 417-427, 1993.

10 Los ensayos de enlace se pueden llevar a cabo como se da a conocer más adelante en la presente, utilizando membranas de líneas celulares que expresen de una manera selectiva y estable los hsst1, hsst2, hsst3, hsst4, ó hsst5, por ejemplo células CHO ó COS.

15 Se preparan membranas de acuerdo con los métodos conocidos, por ejemplo como es dado a conocer por C. Bruns y colaboradores en *Biochem. J.*, 1990, 65, páginas 39-44. Las membranas preparadas a partir de las líneas celulares selectivas de hsst, por ejemplo células CHO ó COS
20 que expresen establemente hsst1 ó hsst2 ó hsst3 ó hsst4 ó hsst5 se incuban por triplicado en un volumen total de 300 microlitros a 22°C durante 30 minutos, con concentraciones crecientes de [¹²⁵I-Tyr¹¹]-SRIF-14 en 10 milimoles/litro de regulador Hepes (pH de 7.6) conteniendo albúmina de suero
25 bovino al 0.5 por ciento. La incubación se termina mediante

filtración rápida, y los filtros se cuentan en un contador. El enlace específico es el enlace total menos el enlace no específico en la presencia de 1 micromol/litro de somatostatina-14. Los experimentos se llevan a cabo por triplicado. La constante de afinidad (K_D) y el número de sitios de enlace, se calculan utilizando estadísticas y programas gráficos apropiados. Los compuestos de la Fórmula III, por ejemplo el Compuesto B, no tienen una afinidad de enlace significativa en los ensayos de enlace anteriores hacia hsst1, hsst2, y hsst4, una baja afinidad de enlace hacia hsst3, y una buena afinidad de enlace hacia hsst5 expresada como un valor IC_{50} en el rango nanomolar (IC_{50} = concentración para la inhibición media-máxima en un ensayo de enlace competitivo utilizando [^{125}I -Tyr 11]-SRIF-14 como el radioligando específico).

IC ₅₀					
	hsst1	hsst2	hsst3	hsst4	hsst5
Compuesto B	>1000	>1000	22 nM	840 nM	0.53 nM

Los compuestos de la Fórmula III, por ejemplo el Compuesto B, muestran una actividad inhibidora de la liberación de GH, como se indica por la inhibición de la liberación de GH *in vitro* a partir de células de pituitaria cultivadas. Por ejemplo, las glándulas de pituitaria anteriores

de ratas machos adultas se cortan en pequeños pedazos, y se dispersan utilizando tripsina al 0.1 por ciento en regulador HEPES 20 mM. Las células dispersadas se cultivan durante 4 días en MEM (Gibco) complementado con suero fetal de becerro al 5 por ciento, suero de caballo al 5 por ciento, NaHCO_3 1 mM, dexametasona 2.5 nM, 2.5 miligramos/mililitro de insulina, y 20 unidades/mililitro de Pen/Strep. En el día del experimento, las células unidades se lavan dos veces con medio Krebs-Ringer regulado con HEPES 20 mM, y complementado con glucosa 5 mM y albúmina de suero bovino al 0.2 por ciento. Subsecuentemente, las células se incuban durante 3 horas con el Compuesto B en la presencia de factor de liberación de hormona de crecimiento 3×10^{-10} M. La cantidad de hormona de crecimiento liberada hacia el medio se mide mediante RIA.

Los compuestos de la Fórmula III, por ejemplo el Compuesto B, inhiben la liberación de hormona del crecimiento (GH) en ratas. El Compuesto B se administra subcutáneamente a ratas anestesiadas. Se recolecta la sangre después de la decapitación 1 hora después de la administración del compuesto. La duración de acción se estima con base en la inhibición de la secreción de GH basal 6 horas después del tratamiento con el fármaco. Los niveles de hormonas se miden mediante RIA 1 hora y 6 horas después del tratamiento. El valor ID_{50} para la inhibición de la

secreción de hormona se determina gráficamente (log-probit) para cada experimento, y los valores resultantes se promedian logarítmicamente. En este modelo *in vivo*, el Compuesto B inhibe la liberación de la hormona de crecimiento.

Los compuestos de la Fórmula III, por ejemplo el Compuesto B, también son útiles en el tratamiento de tumores que sean positivos para el receptor de *hsst3* y/o *hsst5*, como se indica en las pruebas de proliferación con diferentes líneas celulares de cáncer que llevan *hsst3* y/o *hsst5*.

Los compuestos de la Fórmula III, por ejemplo el Compuesto B, de conformidad con lo anterior, son útiles para la prevención o el tratamiento de trastornos con una etiología que comprenda o que esté asociada con la presencia o con la activación de *hsst3* y/o *hsst5*, por ejemplo trastornos o enfermedades asociadas con un exceso de secreción de hormona de crecimiento, por ejemplo en el tratamiento de acromegalia, o para el tratamiento de enfermedades proliferativas de células malignas, por ejemplo tumores de cáncer que lleven *hsst3* y/o *hsst5*, por ejemplo como se dan a conocer más adelante en la presente para el compuesto de conjugado en complejo.

Para todas las indicaciones anteriores, la dosificación requerida, por supuesto, variará dependiendo,

por ejemplo, del huésped, del modo de administración, y de la severidad de la condición que se vaya a tratar. Sin embargo, en general se obtienen resultados satisfactorios mediante la administración en el orden de 1 microgramo a 0.7 miligramos/kilogramo/día del compuesto de la Fórmula III, por ejemplo el Compuesto B. Una dosificación diaria indicada para los pacientes está en el intervalo de aproximadamente 2 microgramos a aproximadamente 50 miligramos, de preferencia de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 40 miligramos, por ejemplo de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 3 miligramos subcutáneamente, del compuesto, convenientemente administrados en dosis divididas hasta tres veces al día, en una forma de dosificación unitaria que contenga, por ejemplo, de aproximadamente 0.5 microgramos a aproximadamente 25 miligramos, por ejemplo de aproximadamente 2 microgramos a 20 miligramos, por ejemplo de 2 microgramos a 1.5 miligramos del compuesto de la Fórmula III, por ejemplo el Compuesto B.

Los compuestos de la Fórmula III, por ejemplo el Compuesto B, se pueden administrar en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable o de complejos. Estas sales y complejos se pueden preparar de una manera convencional, y exhiben el mismo orden de actividad que el compuesto libre. La presente invención también proporciona

una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula III, por ejemplo el Compuesto B, en forma de base libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable o en forma de complejo, junto con uno o más diluyentes o
5 vehículos farmacéuticamente aceptables. Estas composiciones se pueden formular de una manera convencional. Los compuestos de la Fórmula III, por ejemplo el Compuesto B, también se pueden administrar en una forma de liberación sostenida, por ejemplo en la forma de
10 implantes, microcápsulas, microesferas, o nanoesferas que comprendan, por ejemplo, un polímero o copolímero biodegradable, en la forma de una formulación liposomal, o en la forma de un autogel, por ejemplo una composición sólida o semi-sólida capaz de formar un gel después de su
15 interacción con los fluidos corporales del paciente.

Los compuestos de la Fórmula III, por ejemplo el Compuesto B, o una sal farmacéuticamente aceptable o complejo de los mismos, se pueden administrar por cualquier vía convencional, por ejemplo parenteralmente, por ejemplo
20 en la forma de soluciones o suspensiones inyectables (incluyendo, por ejemplo, la forma de liberación sostenida indicada anteriormente), oralmente utilizando un mejorador de absorción convencional, en una forma nasal o de supositorio, o tópicamente, por ejemplo en la forma de un
25 líquido oftálmico, un gel, un ungüento, o una preparación en

suspensión, por ejemplo una formulación liposomal, en microesfera o nanoesfera, por ejemplo para instilación, o inyecciones subconjuntivas o intra- o peri-oculares.

5 De conformidad con lo anterior, la presente invención proporciona además:

1. un compuesto de la Fórmula III, por ejemplo el Compuesto B, o una sal farmacéuticamente aceptable o complejo del mismo, para utilizarse como un producto
10 farmacéutico;

2. un método para prevenir o tratar enfermedades o trastornos como se indican en la presente, en un sujeto que necesite dicho tratamiento, cuyo método comprende administrar a este sujeto una cantidad efectiva de un
15 compuesto de la Fórmula III, por ejemplo el Compuesto B, o una sal farmacéuticamente aceptable o complejo del mismo; o

3. un compuesto de la Fórmula III, por ejemplo el Compuesto B, o una sal farmacéuticamente aceptable o complejo del mismo, para utilizarse en la preparación de una
20 composición farmacéutica para utilizarse en cualquier método como se define en 2 anterior.

Un compuesto conjugado de la Fórmula III, por ejemplo el Compuesto B, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es útil ya sea como un agente de
25 formación de imágenes, por ejemplo de visualización de

tejidos y células positivos para el receptor de hsst3 y/o hsst5, por ejemplo tumores y metástasis positivos para el receptor de hsst3 y/o hsst5, trastornos inflamatorios o autoinmunes que exhiban a los receptores de somatostatina, tuberculosis o rechazo de órgano después de trasplante, al formar complejo con un elemento detectable, por ejemplo un núclido emisor de γ ó de positrones, un ion de metal fluorescente, o un ion paramagnético, por ejemplo ^{111}In , ^{181}Tb , ^{177}Lu , ^{86}Y , ^{68}Ga , Eu^{3+} , Gd^{3+} , Fe^{3+} , Mn^{2+} , ó Cr^{2+} , o como un producto radiofarmacéutico para el tratamiento *in vivo* de tumores y metástasis positivos para el receptor de hsst3 y/o hsst5, artritis reumatoide y condiciones de inflamación severas al formar complejo con un núclido emisor de α ó β , o un núclido con cascadas de Auger- e^- , por ejemplo ^{90}Y , ^{181}Tb , ^{177}Lu , ^{211}At , ^{213}Bi , ó ^{201}Tl , como se indica mediante las pruebas convencionales.

En particular, se observa que el Compuesto A conjugado se enlaza con los receptores de somatostatina con valores pK_i de aproximadamente 8 a 10. El compuesto del Ejemplo 10, formando complejo, por ejemplo, con ^{111}In , ^{86}Y , ^{90}Y , ó ^{177}Lu , se enlaza en el intervalo de nM con los subtipos sst respectivos, de acuerdo con el perfil de enlace del Compuesto B.

La afinidad de un compuesto conjugado de la Fórmula III, por ejemplo el Compuesto B conjugado, y sus

complejos para los receptores de *hsst3* y/o *hsst5*, también se puede demostrar mediante prueba *in vivo*, de acuerdo con los métodos de prueba convencionales, por ejemplo como se dan a conocer en la Patente Británica Número GB-A-2,225,579.

5 Por ejemplo, el compuesto del Ejemplo 10 formando complejo, por ejemplo, con ^{111}In , ^{88}Y , ^{90}Y , ó ^{177}Lu , da una acumulación de tumor significativa 4 horas después de su inyección en ratones o ratas que lleven un tumor pancreático exocrino que exprese a los receptores de *hsst5*.

10 Después de la administración de un compuesto conjugado de la Fórmula III, por ejemplo el Compuesto B conjugado, en una forma de complejo, por ejemplo radiomarcado con ^{111}In , ^{177}Lu , ^{88}Y , ó ^{181}Tb , en una dosificación de 1 a 5 microgramos/kilogramo, marcado con

15 0.1 a 5 mCi de radionúclido, de preferencia de 0.1 a 2 mCi, el sitio del tumor se hace detectable.

El compuesto conjugado de la Fórmula III, por ejemplo el Compuesto B conjugado, cuando se radiomarca con un radionúclido emisor de α ó β , o un núclido con

20 cascadas de Auger- e^- , exhibe un efecto antiproliferativo y/o citotóxico sobre las células tumorales que llevan receptores de *hsst3* y/o *hsst5*, por ejemplo como se indica en pruebas con ratones sin pelo.

Los ratones sin pelo se inoculan con células

25 tumorales que llevan *hsst5*. Cuando los tumores han

alcanzado un volumen de 1 a 2 centímetros cúbicos, los animales se seleccionan aleatoriamente en grupos de control y de tratamiento. Un compuesto conjugado de la Fórmula III, por ejemplo el Compuesto B conjugado en forma de complejo, se administra mediante inyecciones intraperitoneales o intravenosas. Se dan dosis de hasta 40 mCi/kilogramo por ratón. El tamaño de los tumores se determina con un calibre como se da a conocer anteriormente. Para los cálculos estadísticos, se aplica la prueba-T de Student. En esta prueba, se observa un encogimiento transitorio del tumor después de una semana, y se demora el crecimiento del tumor durante dos semanas con una sola aplicación del compuesto del Ejemplo 10 formando complejo con ^{90}Y ó ^{177}Lu . En contraste, los grupos de control mostraron un crecimiento tumoral continuo, duplicándose el volumen en un tiempo de aproximadamente 7 días.

De conformidad con lo anterior, en una serie de modalidades específicas o alternativas, la presente invención también proporciona:

4. el uso de un compuesto conjugado de la Fórmula III, por ejemplo el Compuesto B conjugado, formando complejo con un elemento detectable para la detección *in vivo* de células y tejidos positivos para *hsst3* y/o *hsst5*, por ejemplo tumores y metástasis positivos para *hsst3* ó *hsst5*,

en un sujeto, y registrar la localización de los receptores dirigidos por este complejo;

5 5. un método para la detección *in vivo* de tejidos y células positivos para hsst3 y/o hsst5, por ejemplo tumores y metástasis positivos para hsst3 ó hsst5, en un sujeto, el cual comprende administrar a este sujeto, un compuesto conjugado de la Fórmula III, por ejemplo el Compuesto B conjugado, formando complejo con un elemento detectable, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable, y registrar la
10 localización de los receptores dirigidos por este complejo.

 El compuesto conjugado de la Fórmula III, por ejemplo el Compuesto B conjugado, en forma de complejo para utilizarse como un agente de formación de imágenes, se puede administrar, por ejemplo intravenosamente, por
15 ejemplo en la forma de soluciones o suspensiones inyectables, de preferencia en la forma de una sola inyección. El radiomarcado de preferencia se puede llevar a cabo poco antes de administrarse a un sujeto.

 En los animales, un intervalo de dosificación
20 indicado puede ser de 0.01 a 1 microgramo/kilogramo de un compuesto conjugado de la Fórmula III, por ejemplo el Compuesto B conjugado, formando complejo con 0.02 a 0.5 mCi de radionúclido emisor de γ . En los mamíferos superiores, por ejemplo en los seres humanos, un intervalo
25 de dosificación indicado puede ser de 1 a 100

microgramos/metro cuadrado de Compuesto B conjugado, formando complejo, por ejemplo, con 1 a 100 mCi/metro cuadrado de elemento detectable, por ejemplo ^{111}In , ^{90}Y , ó ^{177}Lu .

5 6. El uso de un compuesto conjugado de la Fórmula III, por ejemplo el Compuesto B conjugado, formando complejo con un núclido emisor de α ó β , o un núclido con cascadas de Auger- e^- , para el tratamiento *in vivo* de tumores y metástasis positivos para *hsst3* y/o *hsst5*.

10 7. Un método para el tratamiento *in vivo* de tumores y metástasis positivos para *hsst3* y/o *hsst5*, por ejemplo para el tratamiento de invasividad de estos tumores, o de los síntomas asociados con este crecimiento tumoral, en un sujeto que necesite dicho tratamiento, el cual comprende
15 administrar a este sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto conjugado de la Fórmula III, por ejemplo el Compuesto B conjugado, formando complejo con un núclido emisor de α ó β , o un núclido con cascadas de Auger- e^- .

20 8. El uso de un compuesto conjugado de la Fórmula III, por ejemplo el Compuesto B conjugado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un agente de formación de imágenes, o de una composición radiofarmacéutica.

25 Las dosificaciones empleadas en la práctica del uso

radioterapéutico de la presente invención, por supuesto, variarán dependiendo, por ejemplo, de la condición particular que se vaya a tratar, por ejemplo de la radiotoxicidad conocida para los órganos normales que expresen *hsst5*, del
5 volumen del tumor, y de la terapia deseada. En general, la dosis se calcula con base en los datos farmacocinéticos y de distribución de radioactividad obtenidos en los órganos sanos, y basándose en la recuperación objetiva observada. Un complejo emisor de β de un compuesto conjugado de la
10 Fórmula III, por ejemplo el Compuesto B conjugado, se puede administrar repetidamente, por ejemplo durante un período de 1 a 3 meses.

En los animales, un intervalo de dosificación indicado puede ser de 20 a 100 microgramos/kilogramo de
15 compuesto conjugado de la Fórmula III, por ejemplo el Compuesto B conjugado, formando complejo con 15 a 70 mCi de un núclido emisor de α ó β , o un núclido con cascadas de Auger- e^- , por ejemplo ^{90}Y , ^{177}Lu , ó ^{161}Tb . En los mamíferos superiores, por ejemplo en los seres humanos, un intervalo
20 de dosificación indicado puede ser de 1 a 100 microgramos/metro cuadrado de compuesto conjugado de la Fórmula III, por ejemplo el Compuesto B conjugado, formando complejo, por ejemplo, con 1 a 100 mCi/metro cuadrado de un núclido emisor de α ó β , o un núclido con cascadas de Auger- e^- , por ejemplo ^{90}Y , ^{177}Lu , ó ^{161}Tb .
25

Un compuesto conjugado de la Fórmula III, por ejemplo el Compuesto B conjugado, en forma de complejo para utilizarse como un agente radioterapéutico, se puede administrar mediante cualquier vía convencional, por ejemplo intravenosamente, por ejemplo en la forma de soluciones inyectables. También se puede administrar convenientemente mediante infusión, por ejemplo una infusión durante 15 a 60 minutos. Dependiendo del sitio del tumor, se puede administrar tan cerca como sea posible del sitio del tumor, por ejemplo por medio de un catéter. La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto conjugado de la Fórmula III, por ejemplo el Compuesto B conjugado, en forma de base libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, o formando complejo con un agente detectable o radioterapéutico, junto con uno o más diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

Un compuesto de la Fórmula III, o un compuesto conjugado de la Fórmula III, por ejemplo el Compuesto B o el Compuesto B conjugado, en forma de complejo, puede ser adecuado para tomar imágenes o para el tratamiento de la expresión o acumulación de *hsst3* y/o *hsst5*, tal como de tumores de pituitaria, por ejemplo adenomas o prolactinomas, tumores gastro-enteropancreáticos, tumores carcinoides, del sistema nervioso central, de mama, prostáticos (incluyendo

cáncer de próstata refractario a hormonas avanzado), de ovario, o colónicos, cáncer pulmonar de células pequeñas, obstrucción maligna del intestino, paragangliomas, cáncer de riñón, cáncer de piel, neuroblastomas, feocromocitomas, 5 carcinomas de tiroides medulares, mielomas, linfomas, linfomas de Hodgkins y que no son de Hodgkins, tumores óseos y metástasis de los mismos, así como trastornos autoinmunes o inflamatorios, por ejemplo artritis reumatoide, enfermedad de Graves, u otras enfermedades inflamatorias 10 de los ojos.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto conjugado de la Fórmula III, por ejemplo el Compuesto B conjugado, o un complejo del mismo, 15 junto con uno o más vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables para el mismo. Estas composiciones se pueden fabricar de una manera convencional, y se pueden presentar, por ejemplo para la toma de imágenes, en la forma de un estuche que comprenda 20 dos dosificaciones separadas, siendo una del radionúclido, y la otra del compuesto de la Fórmula III conjugado, por ejemplo el Compuesto B conjugado, con instrucciones para mezclarlos. Para la radioterapia, el compuesto de la Fórmula III conjugado, por ejemplo el Compuesto B conjugado, en 25 forma de complejo, de preferencia puede estar en la forma de

una formulación líquida caliente.

Un compuesto de la Fórmula III opcionalmente conjugado, por ejemplo el Compuesto B, o un Compuesto B conjugado, en forma de complejo, se puede administrar como el único ingrediente activo, o en conjunto con, por ejemplo como un adyuvante para, otros fármacos. Por ejemplo, un compuesto de la Fórmula III, por ejemplo el Compuesto B, se puede utilizar en combinación con un agente inmunosupresor, por ejemplo un inhibidor de calcineurina, por ejemplo ciclosporina A, Isa Tx247, ó FK 506; un inhibidor de mTOR, por ejemplo rapamicina, CCI779, ABT578, ó 40-O-(2-hidroxi-etil)-rapamicina; una ascomicina que tenga propiedades inmunosupresoras, por ejemplo ABT-281, ASM981, etcétera; corticosteroides; ciclofosfamida; azatiopreno; metotrexato; leflunomida; mizoribina; ácido micofenólico o una sal del mismo, por ejemplo Myfortic®; micofenolato-mofetil; 15-desoxi-espergualina o un homólogo inmunosupresor, análogo, o derivado de la misma; un agonista del receptor de S1P, por ejemplo FTY720; anticuerpos monoclonales inmunosupresores, por ejemplo anticuerpos monoclonales para los receptores de leucocitos, por ejemplo MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD8, CD25, CD28, CD40, CD45, CD58, CD80, CD86 o sus ligandos; otros compuestos inmunomoduladores, por ejemplo una molécula de enlace recombinante que tenga cuando menos una porción de dominio extracelular de CTLA4

o un mutante del mismo, por ejemplo cuando menos una porción extracelular de CTLA4 o un mutante del mismo, unida a una secuencia de proteína que no sea CTLA4, por ejemplo CLTA4Ig (por ejemplo, designada como ATCC 68629), o un
5 mutante de la misma, por ejemplo LEA29Y; inhibidores de moléculas de adhesión, por ejemplo antagonistas de LFA-1, antagonistas de ICAM-1 ó -3, antagonistas de VCAM-4, ó antagonistas de VLA-4. Un compuesto de la Fórmula III, por ejemplo el Compuesto B, también se puede utilizar en
10 combinación con un agente anti-inflamatorio, un agente modulador del receptor de secretagogo de hormona de crecimiento, por ejemplo ghrelina o hexarelina, un antagonista del receptor de hormona de crecimiento, por ejemplo pegvisomant.

15 Un compuesto de la Fórmula III opcionalmente conjugado, por ejemplo el Compuesto B, o un Compuesto B conjugado, en forma de complejo, también se puede utilizar en combinación con un agente anti-proliferativo, por ejemplo un fármaco quimioterapéutico, por ejemplo paclitaxel,
20 gemcitabina, cisplatino, doxorrubicina, 5-fluorouracilo, o taxol, un agente o antagonista hormonal, por ejemplo un anti-andrógeno, o mitoxantrona (especialmente en el caso de cáncer de próstata), o un anti-estrógeno, como letrozol (especialmente en el caso de cáncer de mama), un anti-
25 metabolito, un alcaloide de planta, un modificador de

respuesta biológica, de preferencia una linfoquina o interferones, un inhibidor de quinasa de proteína tirosina y/o de quinasa de serina/treonina, o un agente con otro mecanismo de acción desconocido, por ejemplo cualquier epotilona o derivado de epotilona, o un inhibidor de mTOR, por ejemplo como se indica anteriormente.

Cuando se administra un compuesto de la Fórmula III opcionalmente conjugado, por ejemplo el Compuesto B, o un Compuesto B conjugado, en forma de complejo, en conjunto con otro fármaco, las dosificaciones del fármaco co-administrado, por supuesto, variarán dependiendo del tipo de co-fármaco empleado, del fármaco específico empleado, de la condición que se vaya a tratar, etcétera. Los términos "co-administración" o "administración combinada", o similares, como se utilizan en la presente, significan que abarcan la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un solo paciente, y pretenden incluir regímenes de tratamiento en los que no necesariamente se administren los agentes por la misma vía de administración o al mismo tiempo.

De conformidad con lo anterior, la presente invención proporciona, en un aspecto todavía adicional:

9. Una combinación farmacéutica que comprende:
- a) un primer agente que es un compuesto de la Fórmula III

opcionalmente conjugado, por ejemplo el Compuesto B, o un Compuesto B conjugado, en forma de complejo, y b) un co-agente, por ejemplo como se define anteriormente.

10. Un método como se define anteriormente, el
5 cual comprende la co-administración, por ejemplo de una manera concomitante o en secuencia, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula III opcionalmente conjugado, por ejemplo el Compuesto B, o un
Compuesto B conjugado en forma de complejo, y una segunda
10 sustancia de fármaco, siendo la segunda sustancia de fármaco, por ejemplo, como se indica anteriormente.

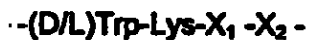
15

20

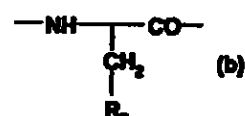
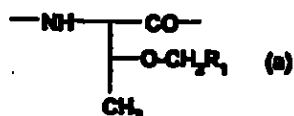
25

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para administración parenteral, la cual comprende un análogo de somatostatina que comprende la secuencia de aminoácidos de la Fórmula I:

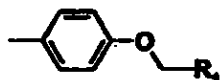


en donde X_1 es un radical de la Fórmula (a) ó (b):

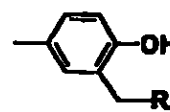


en donde R_1 es fenilo opcionalmente sustituido,

R_2 es $\text{-Z}_1\text{-CH}_2\text{-R}_1$, $\text{-CH}_2\text{-CO-O-CH}_2\text{-R}_1$,



ó



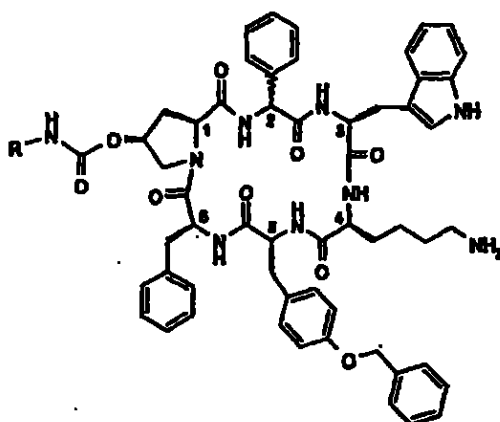
en

X_2 es un α -aminoácido que tiene un residuo aromático sobre la cadena lateral C_α , o una unidad de aminoácido seleccionada a partir de Dab, Dpr, Dpm, His, (Bzl)HyPro, tienil-Ala, ciclohexil-Ala, y terbutil-Ala, correspondiendo el residuo Lys de esta secuencia al residuo Lys⁹ de la somatostatina-14 nativa,

en forma libre, en forma de sal, o en forma protegida, y ácido tartárico.

2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el análogo de somatostatina es un

compuesto de la Fórmula:



5

II

en donde la configuración en C-2 es (R) ó (S), o
una mezcla de las mismas, y

10

en donde R es NR_1R_2 -alquileo de 2 a 6 átomos de carbono, o guanidina-alquileo de 2 a 6 átomos de carbono, y cada uno de R_1 y R_2 es independientemente H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

15

en forma libre, en forma de sal, o en forma protegida.

3. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde el compuesto del análogo de somatostatina está en la forma de di-sal de aspartato.

20

4. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición se ajusta a un pH de aproximadamente 4 a aproximadamente 4.5.

5. Una composición para administración parenteral, regulada a un pH de aproximadamente 4 a aproximadamente 4.5, y la cual comprende, como ingrediente

25

6. Una composición de acuerdo con la reivindicación 5, en donde la composición se regula mediante un regulador de acetato/ácido acético, lactato/ácido láctico, o glicina/HCl.

8. El uso de acuerdo con la reivindicación 6, para la preparación de un medicamento para Enfermedad de Cushing.

10. Un compuesto de la Fórmula III:



25

en donde R es NR_1R_2 -alquileno de 2 a 6 átomos de carbono, o guanidina-alquileno de 2 a 6 átomos de carbono, y cada uno de R_1 y R_2 es independientemente H ó alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

5 en forma libre, en forma de sal o en forma de complejo, o en forma protegida, por ejemplo ciclo[{4-(NH_2 - C_2H_4 -NH-CO-O-)Pro}-DPhg-DTrp-Lys-Tyr(4-Bzl)-Phe].

10

15

20

25

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
6 January 2005 (06.01.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/000893 A2

(51) International Patent Classification⁷: C07K 14/655,
A61K 38/31, C07K 7/06

(74) Agent: GRUBB, Philip; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, CH-4002 Basel (CH).

(21) International Application Number:
PCT/EP2004/006794

(22) International Filing Date: 23 June 2004 (23.06.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0314695.8 24 June 2003 (24.06.2003) GB
0325388.7 30 October 2003 (30.10.2003) GB

(71) Applicant (for all designated States except AT, US): NOVARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(71) Applicant (for AT only): NOVARTIS PHARMA GMBH [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): LAMBERT, Oliver [FR/FR]; 13, rue des Vergers, 68720 Spechbach-le-Haut (FR). MOSER, Katrin [CH/US]; 229 Saint Paul Street N°3, Brookline, MA 02446 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report

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.

WO 2005/000893 A2

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION

(57) Abstract: The present invention describes parenteral pharmaceutical compositions comprising a somatostatin analogue and novel somatostatin analogues.

68
65

TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES
TCP

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(Artículo 18 y Reglas 43 y 44 del TCP)

Referencia de expediente del solicitante o agente: 4-33220A	PARA UNA ACCION ADICIONAL , ver la Forma PCT/ISA/220, así como, en donde sea aplicable, la partida 5 más adelante.	
Solicitud Internacional No. PCT/EP 2004/006794	Fecha de presentación internacional (día/mes/año): 23/06/2004	Fecha de Prioridad (la más temprana) (día/mes/año): 24/06/2003
Solicitante NOVARTIS AG.		

Este reporte de búsqueda internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional, y se transmite al solicitante de acuerdo con el Artículo 18. Se está transmitiendo una copia a la Oficina Internacional.

Este reporte de búsqueda internacional consiste en un total de 05 páginas.

(X) También está acompañado por una copia de cada documento de la técnica anterior citado en este reporte.

1. Base del reporte.

- a. Con respecto al idioma, la búsqueda internacional se llevó a cabo con base en la Solicitud Internacional en el idioma en el que se presentó, a menos que se indique de otra manera en este punto.

() La búsqueda internacional se llevó a cabo con base en una traducción de la Solicitud Internacional proporcionada a esta autoridad (Regla 23.1(b)).

- b. () Con respecto a cualquier secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos dada a conocer en la Solicitud Internacional, ver el Cuadro No. 1.

2. (X) Se encontró que no se puedan buscar ciertas reivindicaciones (ver el Cuadro II).

3. () Falta unidad de la invención (ver el Cuadro III).

4. Con respecto al título.

() se aprueba el texto como fue presentado por la solicitante.

(X) el texto ha sido establecido por esta autoridad para que se lea como sigue:

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE ANÁLOGOS DE SOMATOSTATINA CÍCLICOS.

5. Con respecto al resumen,

(X) Se aprueba el texto como fue presentado por la solicitante.

() El texto ha sido establecido, de acuerdo con la Regla 38.2(b), por esta autoridad, como aparece en el Cuadro No. IV. La solicitante puede, dentro de un mes a partir de la fecha de enviar por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios ante esta Autoridad.

6. Con respecto a los dibujos,

- a. La figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No. _____

() como fue sugerido por la solicitante.

() como fue seleccionada por esta Autoridad, debido a que el solicitante no sugirió una figura.

() como fue seleccionada por esta Autoridad, debido a que esta figura caracteriza mejor la invención.

- b. () ninguna de las figuras será publicada con el resumen.

~~69~~

at +011 52 55-5322-3000) and immediately delete this message and all its attachments.

66

16/12/2005

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 4-33220A	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2004/006794	International filing date (day/month/year) 23/06/2004	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 24/06/2003
Applicant NOVARTIS AG		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 05 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

- a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ The international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

- b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box II).**3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box III).****4. With regard to the title,**

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING CYCLIC SOMATOSTATIN ANALOGUES

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regards to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____

☐ as suggested by the applicant.

☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/006794A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07K14/655 A61K38/31 C07K7/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07K A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/10192 A (NOVARTIS ERFINDE VERWALT GMBH ; ALBERT RAINER (CH); LEWIS IAN (CH); NOV) 7 February 2002 (2002-02-07) claims 7,8; example 2b page 1, line 1 - line 7 page 11, line 6 - page 16, line 11 page 1, line 4 - line 6; claims 1-4	1-10
X	WO 97/01579 A (SANDOZ AG ; ALBERT RAINER (CH); LEWIS IAN (CH); BAUER WILFRIED (CH); S) 16 January 1997 (1997-01-16) cited in the application page 1, line 1 - page 5, line 28 example 2; table 1 page 19, line 4 - line 10	1,3,9
	----- -/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 December 2004

Date of mailing of the international search report

16/12/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Döpfer, K-P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/006794

69

72

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4 612 366 A (NUTT RUTH F) 16 September 1986 (1986-09-16) example 9	1-10
A	REUBI J C ET AL: "A new peptidic somatostatin agonist with high affinity to all five somatostatin receptors" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, AMSTERDAM, NL, vol. 456, 2002, pages 45-49, XP002276363 ISSN: 0014-2999 the whole document	1-10

3

4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2004/006794

70

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: —
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 9 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/006794

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 0210192	A	07-02-2002	AU	8977801 A	13-02-2002
			BR	0112859 A	01-07-2003
			CA	2416293 A1	07-02-2002
			CN	1446229 T	01-10-2003
			CZ	20030288 A3	14-05-2003
			WO	0210192 A2	07-02-2002
			EP	1307486 A2	07-05-2003
			HU	0300684 A2	29-09-2003
			JP	2004505095 T	19-02-2004
			NO	20030484 A	19-03-2003
			NZ	523836 A	27-08-2004
			PL	358718 A1	09-08-2004
			SK	1212003 A3	05-08-2003
			ZA	200300406 A	02-04-2004
WO 9701579	A	16-01-1997	AT	210152 T	15-12-2001
			AU	714447 B2	06-01-2000
			AU	6515096 A	30-01-1997
			BR	9609335 A	25-05-1999
			CA	2222524 A1	16-01-1997
			CZ	9704196 A3	13-05-1998
			DE	69617687 D1	17-01-2002
			DE	69617687 T2	22-08-2002
			DK	835263 T3	02-04-2002
			WO	9701579 A2	16-01-1997
			EP	0835263 A2	15-04-1998
			ES	2169251 T3	01-07-2002
			HU	9901455 A2	28-09-1999
			JP	3445796 B2	08-09-2003
			JP	11506108 T	02-06-1999
			JP	2003104998 A	09-04-2003
			NO	976064 A	16-02-1998
			NZ	313147 A	29-11-1999
			PL	323943 A1	27-04-1998
			PT	835263 T	29-04-2002
			RU	2160741 C2	20-12-2000
			SI	835263 T1	30-06-2002
			SK	177097 A3	05-08-1998
			TR	9701718 T1	21-05-1998
			TW	491854 B	21-06-2002
			US	6225284 B1	01-05-2001
			ZA	9605538 A	29-12-1997
US 4612366	A	16-09-1986	CA	1268899 A1	08-05-1990
			DE	3686099 D1	27-08-1992
			DE	3686099 T2	21-01-1993
			EP	0206118 A2	30-12-1986
			JP	61291599 A	22-12-1986

PATENT COOPERATION TREATY

75
72

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/EP2004/006794

International filing date (day/month/year)
23.06.2004

Priority date (day/month/year)
24.06.2003

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
C07K14/655, A61K38/31, C07K7/06

Applicant
NOVARTIS AG

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA"). However, this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1b/s(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of three months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer

Döpfer, K-P

Telephone No. +49 89 2399-8547



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2004/006794

76
73

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
 - ☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b)).
2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ in written format
 - ☐ in computer readable form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in computer readable form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2004/006794

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 9 (IA)

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 9 (IA) relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☐ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos.

☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:

the written form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

the computer readable form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.

☐ See separate sheet for further details

configuration at the α -carbon atom of the phenylglycine preceding to the Trp. Since all diastereomers are contemplated and pharmaceutical compositions suitable for parenteral administration are described, present claims 1-9 are considered not novel in view of D1.

D2 addresses somatostatin peptides and pharmaceutical compositions comprising these peptides which are pertinent for the novelty compositions encompassed by present claims 1, 3 and 9.

D3 and D4 represent background art disclosing cyclic somatostatin analogues which are not encompassed by the general formula mentioned above.

D1 is regarded as representing the closest prior art. It discloses compounds which differ only in the absolute configuration of the α -C atom of the phenylglycine. The problem underlying the present application can be seen as to provide alternative stereoisomeric forms of compound A. The provision of the opposite stereoisomer is within the normal experimental skill and also within the intention of a skilled person faced with the instant problem. The new stereoisomer does not exhibit particularly advantageous properties which could indicate the presence of inventive step. This applies also to the pharmaceutical compositions which comprise the usual components (see also D2), the particularly mentioned salts are directly suggested in the pertinent prior art documents D1 and D2. Accordingly, present claims 1-7, 9, 10 do not meet the requirements of Article 33(3) PCT in that these claims lack inventive step at least partially. The subject-matter of claim 8 relating to a medicament for the treatment of Cushing's disease appears to be inventive because the prior art is silent with respect to this medical indication.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

1. The reference to WO97/25977 is obviously misleading. It should obviously be WO97/1579 (Article 6 PCT in conjunction with Rule 5.1 (a)(ii) PCT).
2. Contrary to the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, the relevant background art disclosed in the document D1 is not mentioned in the description, nor is this document identified therein.

79
76

Re Item I

Basis of the report

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. Claim 9 relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Reference is made to the following documents:

D1: WO 02/10192 A (NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH ; ALBERT RAINER (CH); LEWIS IAN (CH); NOV) 7 February 2002 (2002-02-07)
D2: WO 97/01579 A (SANDOZ AG ; ALBERT RAINER (CH); LEWIS IAN (CH); BAUER WILFRIED (CH); S) 16 January 1997 (1997-01-16)
D3: US-A-4 612 366 (NUTT RUTH F) 16 September 1986 (1986-09-16)
D4: REUBI J C ET AL: "A new peptidic somatostatin agonist with high affinity to all five somatostatin receptors" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, AMSTERDAM, NL, vol. 456, 2002, pages 45-49, XP002276363 ISSN: 0014-2999

2. **Novelty and Inventive Step (Article 33(2)(3) PCT)**

- 2.1 The present application addresses pharmaceutical compositions with somatostatin analogues comprising the amino acid sequence $-(D/L)Trp-Lys-X_1-X_2-$ with the definitions of X_1 and X_2 as described in the application documents as filed.
- 2.2 D1 discloses a compound (called compound A) differing only in the absolute

78
77

Box No. V Reasoned statement under Rule 43b/s.1(a)(I) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	2,4-8,10
	No: Claims	1,3,9
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-10
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-8,10
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 4-33220A	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/PEA/416	
International application No. PCT/EP2004/006794	International filing date (day/month/year) 23.06.2004	Priority date (day/month/year) 24.06.2003
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07K14/655, A61K38/31, C07K7/06		
Applicant NOVARTIS AG et al.		
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 8 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☒ sent to the applicant and to the International Bureau) a total of 1 sheets, as follows: ☒ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the International application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (Indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).		
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the opinion ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 06.04.2005	Date of completion of this report 05.09.2005	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized Officer Döpfer, K-P Telephone No. +49 89 2399-8547 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2004/006794

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
- ☐ This report is based on translations from the original language into the following language, which is the language of a translation furnished for the purposes of:
- ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)
2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

Description, Pages

2-24 as originally filed
1 filed with the demand

Claims, Numbers

1-10 as originally filed

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing
3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):
4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2004/006794

84
80

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 9 (Industrial Applicability)

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 9 (Industrial Applicability) relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☐ no international search report has been established for the said claims Nos.

☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:

the written form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

the computer readable form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.

☐ See separate sheet for further details

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2004/006794

85
81

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-10
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-9
	No: Claims	10
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-10
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item I

Basis of the report

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. Claim 9 relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Reference is made to the following documents:

- D1: WO 02/10192 A (NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH ; ALBERT RAINER (CH); LEWIS IAN (CH); NOV) 7 February 2002 (2002-02-07)
- D2: WO 97/01579 A (SANDOZ AG ; ALBERT RAINER (CH); LEWIS IAN (CH); BAUER WILFRIED (CH); S) 16 January 1997 (1997-01-16)
- D3: US-A-4 612 366 (NUTT RUTH F) 16 September 1986 (1986-09-16)
- D4: REUBI J C ET AL: "A new peptidic somatostatin agonist with high affinity to all five somatostatin receptors" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, AMSTERDAM, NL, vol. 456, 2002, pages 45-49, XP002276363 ISSN: 0014-2999

2. Novelty and Inventive Step (Article 33(2)(3) PCT)

- 2.1 The present application addresses pharmaceutical compositions for parenteral administration with somatostatin analogues comprising the amino acid sequence -

(D/L)Trp-Lys-X₁-X₂- with the definitions of X₁ and X₂ as described in the application documents as filed and tartaric acid.

- 2.2 D1 discloses a compound (called compound A) differing only in the absolute configuration at the α -carbon atom of the phenylglycine preceding to the Trp. All diastereomers are contemplated and as well pharmaceutical compositions suitable for parenteral administration are described, but not with tartaric acid. Present claims 1-9 are thus considered novel in view of D1. The compound of present claim 10 is not explicitly disclosed although all diastereomeric species are contemplated in D1. This compound is therefore novel by selection.

D2 addresses somatostatin peptides and pharmaceutical compositions in general. The use of tartrate has not been mentioned. Claims 1-9 are therefore considered novel in view of D2.

D3 and D4 represent background art disclosing cyclic somatostatin analogues which are not encompassed by the general formula mentioned above. Parenteral administration is contemplated in D3 (see example 9). No particular pharmaceutical compositions are mentioned. D4 addresses peptidic somatostatin agonists with high affinity to all five somatostatin receptors. The peptides are structurally distinct. Their potential application was contemplated as anti-cancerous agents. D3 and D4 are not pertinent of the subject-matter of present claims 1 to 10.

D1 is regarded as representing the closest prior art. It discloses pharmaceutical compositions comprising compounds which differ in the absolute configuration of the α -C atom of the phenylglycine and in the use of aspartate as a further ingredient. These pharmaceutical compositions are applied parenterally to the recipients in order to treat *inter alia* acromegaly as well as tumours.

The distinguishing features tartrate (for claims 1 to 9) results in good tolerableness and high stability.

The particular stereoisomeric form appears to have no particular effect in view of the prior art.

therefore regarded as lacking an inventive step.

2.3 Industrial applicability (Article 33(4) PCT)

The subject-matter of present claims 1-8 and 10 appear to comply with the requirements of industrial applicability as stipulated in Article 33(4) PCT.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

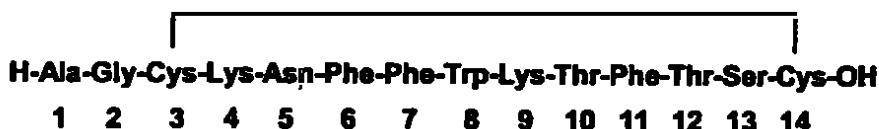
1. Contrary to the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, the relevant background art disclosed in the document D1 is not mentioned in the description, nor is this document identified therein.

89
35

Pharmaceutical Composition

The present invention relates to parenteral pharmaceutical compositions comprising a somatostatin analogue and to novel somatostatin analogues.

Somatostatin is a tetradecapeptide having the structure

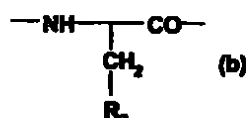
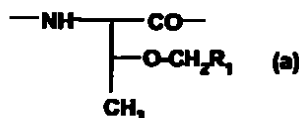


Since the isolation and characterization of somatostatin, an extensive search for more potent and more stable analogues has continued.

Somatostatin analogues have been described e.g. in WO 97/01579. Said somatostatin analogues comprise the amino acid sequence of formula I



wherein X₁ is a radical of formula (a) or (b)



wherein R₁ is optionally substituted phenyl,

R₂ is —Z₁—CH₂—R₁, —CH₂—CO—O—CH₂—R₁,



wherein Z₁ is O or S, and

X₂ is an α-amino acid having an aromatic residue on the C_α side chain, or an amino acid unit selected from Dab, Dpr, Dpm, His, (Bzl)HyPro, thienyl-Ala, cyclohexyl-Ala and t-butyl-Ala, the residue Lys of said sequence corresponding to the residue Lys⁹ of the native somatostatin-14.

By somatostatin analogue as used herein is meant a straight-chain or cyclic peptide derived from that of the naturally occurring somatostatin-14, comprising the sequence of formula I and wherein additionally one or more amino acid units have been omitted and/or replaced by

AMENDED SHEET



Dr. Fredrick de Maré
Trainee Patent Attorney,
Oncology

Novartis International AG
Corporate Intellectual Property
CH-4002 Basel
Switzerland
Tel: +41 61 324 65 62
Fax: +41 61 322 75 32

90
86

Europäisches Patentamt
D-80298 München

TELEFAX

From: +41 61 322 75 32
To: 004989 2399 4465

Total pages: 2

March 16, 2005

Your Ref:

Our Ref:
NI CIP

International Patent Application No. PCT/EP2004/006794 – Our reference ON/4-33220A
Novartis AG

Ladies and Gentlemen

Thank you for your Written Opinion of December 16, 2004, for the above-identified International Application.

We would like to point out that we do not agree with the novelty objection presented in the Written Opinion. Claim 1 reads "A pharmaceutical composition for parenteral administration comprising a somatostatin analogue..... or protected form and tartaric acid". Document D1, alleged to be novelty destroying is silent regarding the tartaric acid, and the novelty of the claim should be acknowledged. The remaining claims are dependent on claim 1 and are therefore also novel.

Attached for the sake of completing your files, you will also find a copy of a letter sent on February 15, 2005, asking you to replace page 1 of the specification.

Yours very truly
Novartis International AG

Dr. Peter R. Roth
Professional Representative, GA No. 36671



Dr. Peter R. Roth
Patent Attorney, Oncology

Novartis International AG
Corporate Intellectual Property
CH-4002 Basel
Switzerland
Tel: +41 61 324 33 82
Fax: +41 61 322 75 32

71
87

Europäisches Patentamt
D-80298 München

TELEFAX

From: +41 61 322 75 32

To: 004989 2399 4465

Total pages: 2

February 15, 2005

Your Ref:

Our Ref:
NI CIP

International Patent Application No. PCT/EP2004/006794 – Our reference ON/4-33220A
Novartis AG

Ladies and Gentlemen

Thank you for your Written Opinion of December 16, 2004, for the above-identified International Application.

Please find enclosed a replacement page for page 1, correcting the obvious error in the reference to WO97/25977. This has been amended to read WO97/01579.

Yours very truly
Novartis International AG

Dr. Peter R. Roth
Professional Representative, GA No. 36671

Fotos 92 y 93
tarjetas
G

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION PCT MODELO DE UTILIDAD	()	()
Indicacion de que se solicita la concesion de una patente	()	(X)
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud	()	(X)
Descripción de la Invención	()	(X)
Dibujos de ser estos pertinentes	()	(X)
Comprobante de Pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA (X) INCOMPLETA () ()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

- Indicacion de que se solicita el registro de Diseno Industrial () ()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud () ()
- Representación grafica o fotografica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño () ()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas () ()

COMPLETA () INCOMPLETA () ()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado () ()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud () ()
- Representacion gráfica del esquema de trazado () ()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas () ()

COMPLETA () INCOMPLETA () ()

Firma Responsable

Fecha