

Clarke, Modet & Co

COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

169

NO. 06.020.917

169

P-1919

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Re: Expediente No. **06.020.917**
Solicitud de patente a nombre de **NOVARTIS AG**

Yo, DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, actuando como apoderada sustituta de acuerdo con la sustitución presentada el 3 de noviembre de 2009, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 A No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **NOVARTIS AG.**, domiciliada en Basilea Suiza, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 06459 notificado por fijación en lista el 14 de mayo de 2010, relacionado con el concepto técnico de fondo No. 0292, me permito informar lo siguiente:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo juego de reivindicaciones, que ahora consta de 8 reivindicaciones y en donde se realizaron las siguientes modificaciones:

- 1.1 Se especificó dentro de la reivindicación 1 que la ciclización se lleva a cabo en la presencia de un derivado basado en fosfonio o aminio por su activación carboxi in situ, lo cual se encuentra debidamente sustentado en la página de la descripción, específicamente entre las líneas 17 a 19.
- 1.2 Se introdujo la nueva reivindicación 3, la cual hace referencia explícita a los derivados a base de fosfonio de la reivindicación 1. El sustento para la inclusión de esta nueva reivindicación se encuentra desde la línea 17 de la página 5 hasta la línea 7 de la página 6 de la memoria descriptiva.
- 1.3 Las antiguas reivindicaciones 3 a 7 se renumeraron como las nuevas cláusulas 4 a 8 y se modificó su dependencia.

Sobre este particular nos permitimos decir que las anteriores modificaciones no involucran ampliación alguna de la materia originalmente presentada en esta solicitud y se brindan con el fin de restringir el alcance de la invención al proceso donde la ciclización se realiza con un derivado de fosfonio o aminio.

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

Teniendo en cuenta el concepto técnico emitido por el Señor Superintendente Delegado para la propiedad intelectual GianCarlo Marcenaro Jiménez a la doctora Ana Maria Castro Wey, que da alcance a las comunicaciones No. 09-001524 y 09-012566, no se presenta una tasa adicional, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio comprende menos de 15 reivindicaciones y la solicitud fue presentada con anterioridad al 1 de enero de 2009.

2. Claridad de la solicitud

El señor examinador establece que: *"La reivindicaciones 1 referente al grupo protector amino y donde se realiza la emoción del grupo protector, el cual no se encuentra definido: encontrándose de forma general ya amplia dentro del campo de los grupos protectores. Se sugiere al solicitante restringirlos a una razonable generalización de los que se encuentran ejemplificados La reivindicación 6 se refiere a la reacción común de formación de péptidos a través del enlace amida, se sugiere al solicitante restringir a una razonable generalización de acuerdo con lo que presenta ejemplificado."*

En relación con la objeción del término "grupo protector de amino", es deseo del solicitante manifestar que no se encuentra de acuerdo con la argumentación del señor examinador ya que como se expone en la página 5, entre las líneas 6 y 16 de la memoria descriptiva, la persona medianamente versada en la técnica podrá entender que los grupos protectores de amino adecuados son por ejemplo aquellos descritos en "Protective Groups in Organic Synthesis" de T.W Greene y colaboradores.

Aún más, en el mismo aparte de la descripción se establece que ejemplos de dichos grupos protectores de amino son grupos acetilo o amino según utilizados en la síntesis de péptido, por ejemplo, tert-butoxi-carbonilo, carbobenzoxi, fluorenilmetilcarbonilo, aloxicarbonilo, 1-(4,4,dimetil-2,6-dioxociclohexiliden)etilo, 1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden)-3-metilbutilo y 4-metiltritilo.

En consecuencia, el señor solicitante es de la opinión de que limitar las reivindicaciones a unos pocos grupos protectores ejemplificados dentro de la solicitud sería una indebida restricción del alcance de la invención y haría que la invención fuera vulnerable ante un tercero que deseara realizar el proceso con otra clase de grupo protector. Aún más, en relación con el grupo protector de amina, dicho grupo no es crítico para la solicitud en estudio.

Lo anterior también resulta aplicable a la objeción del señor examinador en relación con la antigua cláusula 6, nueva reivindicación 7.

3. Nivel inventivo

El señor examinador indica en el folio 168 que *"La reivindicación es obvia, porque el Experto en la Materia enfrentado al problema e proberer un procedimiento de preparación de un análogo somatostatinia cíclica y sus intermediarios mediante cicización de un péptido lineal*

conectando los aminoácidos 4 y 5, sin ser tóxico", incluiría "la conexión de otros aminoácidos" como se revela en D3, en el procedimiento de preparación que se enseña en D1, logrando de esta forma el proceso de preparación objeto de esta solicitud. Por lo tanto, la reivindicación 1 no tiene Nivel Inventivo. Las reivindicaciones dependientes 2 -7, no mencionan alguna característica que haga inventivo el procedimiento de preparación de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo."

En relación con estas afirmaciones, respetuosamente nos permitimos decir que la presente invención proporciona un proceso mejorado para la producción de una hexapéptido cíclico de fórmula (I) en donde reactivos como la azida son eliminados. Es más, con la modificación dentro de la reivindicación 1 relacionada con que la reacción de ciclización se lleva a cabo en presencia de un derivado basado en fosfonio por su activación carboxi in situ, se realza la altura inventiva pues ninguno de los documentos citados por el señor examinador reporta o sugiere un proceso en presencia de dichos derivados.

En ese orden de ideas, es importante señalar que en la anterioridad D1 el reactivo azida, de la manera en la cual se emplea en dicho documento, causa enormes problemas técnicos cuando grandes cantidades del producto son obtenidas ya que las es una sustancia altamente explosiva y durante el proceso se forma ácido hidrazóico que es también altamente explosivo y tóxico. Por lo tanto, es evidente que existía en la técnica una gran necesidad de un reactivo alternativo, el cual fuera más seguro y más conveniente en la síntesis de análogos de somatostatina cíclica de fórmula (I) a gran escala.

Sobre este particular, también es necesario hacer énfasis sobre el hecho que numerosos experimentos de optimización para el proceso de ciclización de la técnica anterior, como el reportado en D1, que conectan aminoácidos 5 y 6 (véase página 6 de D1, ejemplos 1 c) y d)), en donde el compuesto lineal es ciclizado mediante la conexión del aminoácido 5 y 6 empleando la difenilfosforil azida (DPPA), habían fallado en el reemplazo de la DPPA por un reactivo menos problemático a mayor escala de producción.

Por el contrario, el solicitante de la presente invención encontró que de manera sorprendente que el proceso de ciclización que conecta los aminoácidos 4 y 5 puede ser llevado a cabo mediante el uso de HOBt (1-hidroxi-benzotriazol) y HBTU (O-(benzotriazol)-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio-hexafluorofosfato) en lugar de azida y/o sus derivados, dando como resultado el producto deseado con buenos rendimientos y con una excelente pureza.

En efecto, los rendimientos obtenidos para el péptido ciclizado de acuerdo con la nueva reivindicación 7 es del 77% para el paso del proceso que conecta los aminoácidos 4 y 5; el producto tiene un 84% de pureza y sin detección de subproductos epimerizados, como así se exponen el ejemplo 3, método HBTU b) de la solicitud en estudio, en las páginas 29 a 33.

122
172

Clarke, Modet & C^o

4

COLOMBIA

En contraste, bajo las mismas condiciones de reacción el paso del proceso que conecta los aminoácidos 5 y 6 (como se reporta en D1) suministró menos del 20% del péptido ciclizado con únicamente alrededor del 16% de pureza medida por la técnica HPLC. Tal producto crudo no puede ser purificado a escala técnica con esfuerzo razonable.

Sobre este particular, el señor solicitante atentamente adjunta una tabla que resume los experimentos comparativos que fueron obtenidos por uno de los inventores en donde se compara el proceso de la presente invención (columna 5 de la tala) con el proceso de la técnica anterior D1 (columna 1).

Tabla 1

Enlace	% rendimiento del péptido lineal	% de pureza (A) HPLC péptido lineal/Epímero (Phg)	Rendimiento(%) Péptido ciclizado	% Pureza (A)- HPLC Pep Ciclis/epímero	observaciones
5-6	53%	86% 8% (epímero)	45%		Azida, EDIPA, DIF
5-6			<20%	16%	HOBT, HBTU, DIF
5-6			<15%	n.m.	HOBT, HBTU, THF
5-6			<10%	n.m.	HOBT, HBTU, AcCN
4-5	80%	90% 2%	78%	84% nd	HOBT, HBTU, DIF
3-4	73%	88% 5%	20%	60% 9.6%	HOBT, HBTU, DIF
1-6	76%	93% 3%	<5%	16% 33% (epímero)	HOBT, HBTU, DIF

nd: no detectado

Se la tabla anterior se puede corroborar que de manera sorprendente el solicitante encontró que el proceso de ciclización que conecta aminoácidos 4 y 5, puede ser llevado a cabo mediante el uso de HOBT y HBTU en lugar del reactivo de azida, dando el producto deseado en rendimientos excelentes (78% versus 45% en el proceso de D1) y sin efímeros detectables.

Por el contrario, se puede observar que bajo las mismas condiciones de reacción, el paso del proceso que conecta los aminoácidos 5 y 6 (como se reporta en D1), proporcionó menos del 20% de péptido ciclizado con únicamente un 16% de pureza medida por HPLC. Tal producto crudo no puede ser purificado a escala técnica con esfuerzo razonable. Aún más, el HOBT y el HBTU no pueden ser empleados para conectar los aminoácidos 5 y 6 ni los aminoácidos 4 y 3 véase columna 6) o aminoácidos 1 y 6 (columna 7).

En este sentido, como bien lo expresa el señor examinador, D1 indica que “no es generalmente crítico cual aminoácido es seleccionado para estar en la posición c-terminal para empezar la cadena peptídico dado que el péptido lineal será ciclizado, a condición que únicamente la secuencia de aminoácidos en el péptido

Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

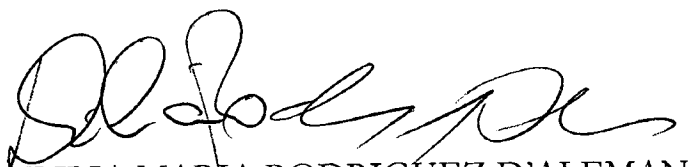
lineal corresponda a aquella en el compuesto A". **En clara contraposición**, de acuerdo con la presente invención, es crítico conectar los aminoácidos 4 y 5.

Así las cosas, se puede concluir que no existía indicio alguno en D1 del cómo modificar el proceso de fabricación para hacer compuestos de la fórmula (I) a gran escala a través de la eliminación de reactivos críticos como la azida y obtener el producto con buenos rendimientos y con una alta pureza. Por lo tanto, la materia objeto del capítulo reivindicatorio modificado involucra un nivel inventivo y no podría haber sido evidente para una persona medianamente versada en la materia a la luz de las enseñanzas de los documentos D1 y D3, ya que como se indicó anteriormente D1 no reporta ni sugiere un proceso similar y D3 no presenta ningún tipo de relevancia en cuanto al problema resuelto por la solicitud en estudio, el cual se puede considerar como el proporcionar un proceso de cilización mejorado el cual sea adecuado para gran escala de producción de compuestos de fórmula (I).

Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese despacho, atentamente solicitamos se conceda el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio o si el examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención, rogamos expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo-, 35 y 59 del Código Contencioso Administrativo que señala que: *"habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión que será motivada al menos en forma sumaria si afecta a particulares"* y *"(..) deberá proferirse la decisión definitiva. Esta se motivará en sus aspectos de hecho y de derecho, y en los de conveniencia si es el caso"*, respectivamente (El subrayado es nuestro).

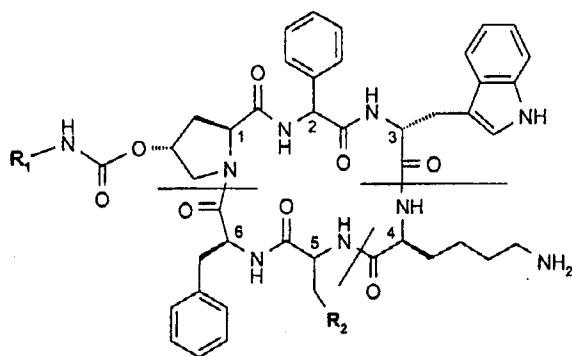
En consecuencia, pedimos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional

Señor Superintendente,


DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN
CC. 41.654.882
TP 20824 CSJ
NRA

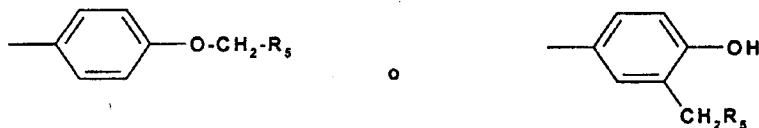
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para producir un compuesto de la fórmula



en donde

R_1 es alquileno de 2 a 6 átomos de carbono- NR_3R_4 , alquileno de 2 a 6 átomos de carbono-guanidina ó alquileno de 2 a 6 átomos de carbono-COOH en donde cada uno de R_3 y R_4 es independientemente H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, ω -hidroxi-alquileno de 2 a 4 átomos de carbono o acilo o R_3 y R_4 forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un grupo heterocíclico, el cual puede comprender un átomo heterogéneo adicional, y

$$R_2 \text{ es } Z_1\text{-CH}_2\text{-R}_5, \text{-CH-CO-O-CH}_2\text{-R}_5,$$


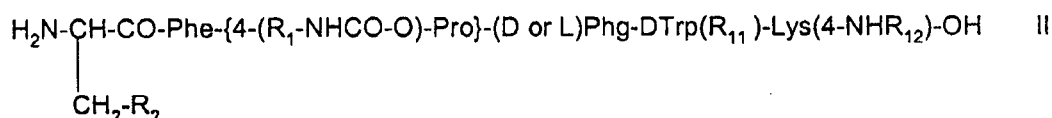
en donde Z_1 es O ó S y R_5 es fenilo opcionalmente substituido,

o una sal del mismo,

el proceso caracterizado porque comprende la ciclización de un análogo de somatostatina lineal de la fórmula II en la presencia

175

de un derivado basado en fosfonio o aminio por su activación carboxi *in situ*:



en donde R_1 y R_2 son como se definieron anteriormente,

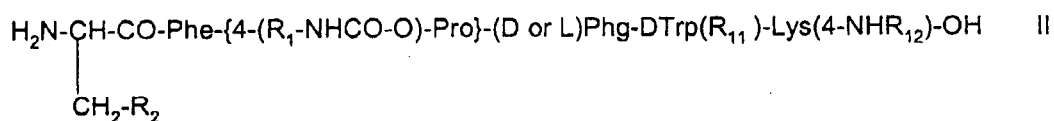
cada uno de R_{11} y R_{12} , independientemente, es un grupo protector amino,

de tal modo que cuando R_1 comprende un NH_2 terminal, este NH_2 terminal también está protegido por el grupo protector amino,

y en donde la remoción requerida del grupo(s) protector,

y la recuperación del compuesto de la fórmula I de esta manera, se obtiene en forma libre o en la forma de sal.

2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque comprende la ciclización de un análogo de somatostatina lineal de la fórmula II



en donde R_1 es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NR}_3\text{R}_4$, R_2 es 4-benciloxi-fenilo, y R_3 , R_4 , R_{11} y R_{12} son como se definieron en la reivindicación 1,

de tal modo que cuando R_1 comprende un NH_2 terminal, esta NH_2 terminal también está protegida por un grupo protector amino,

y en donde la remoción requerida del grupo(s) protector,

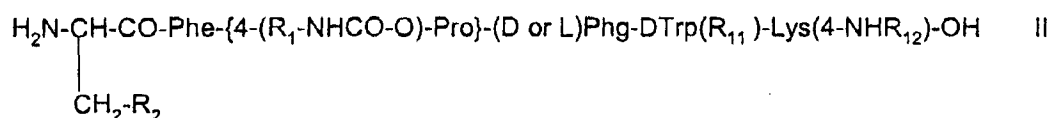
y la recuperación de un compuesto de la fórmula I de esta manera, se obtiene en forma libre o en la forma de sal en donde

176

R_1 es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NR}_3\text{R}_4$, R_2 es 4-benciloxi-fenilo.

3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 caracterizado porque en análogo de somatostatina lineal de fórmula II es ciclizado en la presencia de hexafluorofosfato O-(benzotriazol-1-il)N,N,N',N'-tetrametiluronio, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(pirrolidino)fosfonio, N-óxido de tetrafluoroborato N-[(1H-benzotriazol-1-il)(dimetilamino)metilen]-N-metilmetanaminio, N-[(dimetilamino)-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridin-1-ilmetilen]-N-metilmetanaminio, hexafluorofosfato de 7-azabenzotriazol-1-iloxitris(pirrolidino)-fosfonio, de preferencia, la reacción puede ser llevada a cabo en presencia de una base de amina orgánica como amina de isopropil N-etilo, N-metilmorfolina, trietilamina o tribencil amina, y en presencia de un nucleófilo auxiliar, como 1-hidroxibenzotriazol, N-hidroxisuccinimida, 3-hidroxi-3,4-dihidro-1,2,3-benzotriazina-4-ona o 1-hidroxi-7-azabenzotriazol.

4. Un compuesto de la fórmula II



en donde R_1 y R_2 son como se definieron en la reivindicación 1, cada uno de R_{11} y R_{12} , independientemente, es un grupo protector amino, de tal modo que cuando R_1 comprende un NH_2 terminal, el NH_2 terminal también está protegido por el grupo protector amino, o una sal del mismo.

177

5. Un compuesto de la fórmula II de acuerdo con la reivindicación 4, en donde R_1 es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NR}_3\text{R}_4$, R_2 es 4-benciloxi-fenilo, y cada uno de R_{11} y R_{12} , independientemente, es un grupo protector amino, de tal modo que cuando R_1 comprende un NH_2 terminal, este NH_2 terminal también está protegido por el grupo protector amino, o una sal del mismo.

6. Un compuesto de la fórmula II de acuerdo con la reivindicación 4, que se selecciona de H-Tyr(Bzl)-Phe-(2S,4R)-4-(Boc-NH-CH₂-CH₂-NH-CO-O)-Pro-DPhg-DTrp(Boc)-Lys(Boc)-OH, H-Tyr(Bzl)-Phe-(2S,4R)-4-(Boc-NH-CH₂-CH₂-NH-CO-O)-Pro-Phg-DTrp-Lys(Boc)-OH y H-Tyr(Bzl)-Phe-(2S,4R)-4-(Boc-NH-CH₂-CH₂-NH-CO-O)-Pro-Phg-D-Trp(Boc)Lys(Boc)-OH o una sal del mismo.

7. Un procedimiento para la producción de un compuesto de la fórmula II como se definió en la reivindicación 4, que comprende enlazar juntos a través de un enlace de amida dos unidades de péptido, cada uno de ellos contiendo por lo menos un aminoácido en forma protegida o no protegida, en donde la unión de amida está en tal forma que se obtiene la secuencia de aminoácido deseada según definida en la fórmula II y en donde se requiere la remoción de por lo menos de un grupo protector, y recuperar un compuesto de la fórmula II de esta manera obtenido en forma libre o en forma de sal.

~~178~~
178

8. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, 2 ó 3, caracterizado porque el compuesto de fórmula (I) es ciclo[[(4-NH₂-C₂H₄-NH-CO-O)-Pro]-Phg-Dtrp-Lys-Tyr(4-benzil)-Phe].