

Clarke, Mod

COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-020917- -00010-0000

Fecha: 2010-11-03 16:14:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 8

P-1919

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

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, dando alcance a nuestra 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, nos permitimos 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 ajustado a las reivindicaciones de la patente correspondiente concedida en Estados Unidos de América US 7,615,609.

Las nuevas reivindicaciones 1 a 3 corresponden a las reivindicaciones 1 a 3 de la Invención Estadounidense y la nueva reivindicación 4 pertenece a la modalidad preferida de la invención y que tiene su sustento en el antigua pliego reivindicatorio y en la página 9 entre las líneas 10 a 18 de la descripción de la presente invención.

Sobre este particular nos permitimos decir que las anteriores modificaciones no implican ampliación alguna de la materia originalmente presentada en esta solicitud y se dan como respuesta a las amables sugerencias realizadas por la señora examinadora.

Clarke, Modet & Cº

2

COLOMBIA

Para este efecto, acompañamos el recibo No. 10-90,324 del 26 de octubre de 2010 que cubre la tasa de la modificación en la presente solicitud.

Señor Superintendente,


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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 90,324
FECHA : OCTUBRE 26 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-020917- -00010-0000

Fecha: 2010-11-03 16:14:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 8

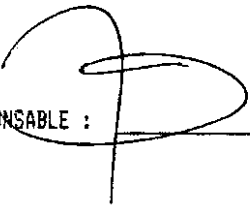
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	389368663	25/10/2010	96,705,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	114,000.00
		TOTAL :	\$ 114,000.00

SON: CIENTO CATORCE MIL PESOS

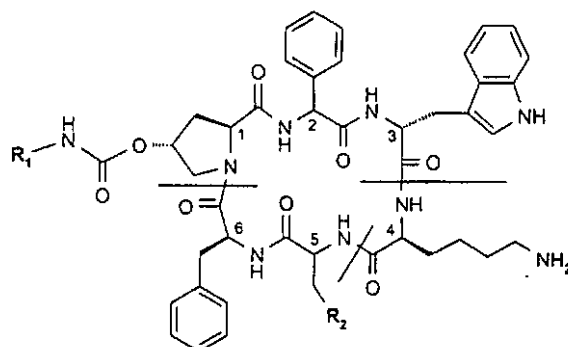
RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

P-1919
3

REIVINDICACIONES

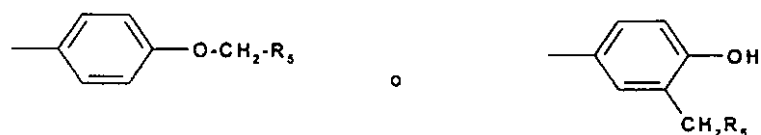
1. Un procedimiento para producir un compuesto de la fórmula



en donde

R_1 es alquileo de 2 a 6 átomos de carbono- NR_3R_4 , alquileo de 2 a 6 átomos de carbono-guanidina ó alquileo 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-alquileo 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 es $Z_1-CH_2-R_5$, $-CH-CO-O-CH_2-R_5$,

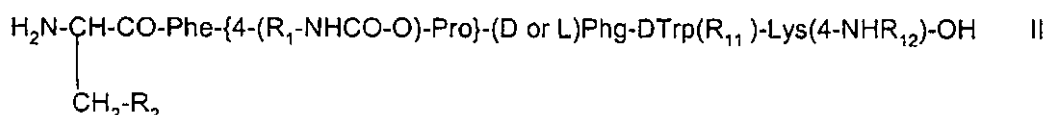


en donde Z_1 es O ó S y R_5 es fenilo opcionalmente substituido,

o una sal del mismo,

el proceso caracterizado porque comprende la ciclización de un análogo de somatostatina lineal de la fórmula II con un agente

de ciclización seleccionado de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-terametiluronio-hexafluorofosfato y 1-hidroxibenzotriazol



en donde R_1 y R_2 son como se definieron anteriormente,

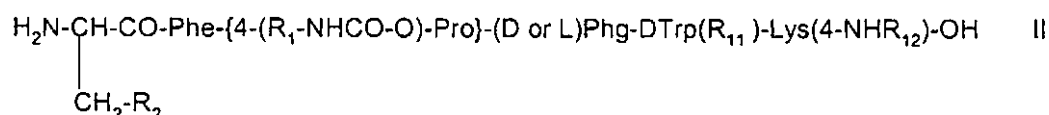
cada uno de R_{11} y R_{12} , independientemente, es un grupo protector amino,

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

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

3. Un compuesto de la fórmula II de acuerdo con la reivindicación 2, 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.

4. 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].



US007615609B2

(12) **United States Patent**
Hellstern et al.

(10) **Patent No.:** **US 7,615,609 B2**
(45) **Date of Patent:** **Nov. 10, 2009**

(54) **PREPARATION OF SOMATOSTATIN
PEPTIDES**

6,214,316 B1 4/2001 Dean
2005/0014686 A1 * 1/2005 Albert et al. 514/10

(75) Inventors: **Heribert Hellstern**, Heitersheim (DE);
Werner Pachinger, Basel (CH); **Walter**
Prikoszovich, Schoenenbuch (CH);
Bernhard Wietfeld, Efringen-Kirchen
(DE)

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

EP	0 255 224	2/1988
WO	WO 97/28172	8/1997
WO	WO 98/04583	2/1998
WO	WO 99/65508	12/1999
WO	WO 02/10192	2/2002

(73) Assignee: **Novartis AG**, Basel (CH)

(*) Notice: Subject to any disclaimer, the term of this
patent is extended or adjusted under 35
U.S.C. 154(b) by 136 days.

OTHER PUBLICATIONS

(21) Appl. No.: **10/567,299**

Bruns (Eur J. Endocrinol 146, 707, 2002).*

(22) PCT Filed: **Aug. 6, 2004**

K. D. Kopple, J. Pharm. Sci. 61, 1345-1356 (1972).*

(86) PCT No.: **PCT/EP2004/008850**

Lambert, John N., Journal of the Chemical Society, Perkin Transac-
tions 1, (5), 471-484, 2001.*

§ 371 (c)(1),
(2), (4) Date: **Feb. 6, 2006**

Blackburn, Christopher (Methods in Enzymology 289, 175-198,
1997).*

(87) PCT Pub. No.: **WO2005/014624**

Mizhiritskii, Michael, Chimica Oggi 20(7/8), 43-45, 2002.*

PCT Pub. Date: **Feb. 17, 2005**

Beusen et al. "Conformational Mimicry: Synthesis and Solution
Conformation of a Cyclic Somatostatin Hexapeptide Containing a
Tetrazole cis Amide Bond Surrogate", *Biopolymers*, vol. 36, pp.
181-200 (1995).

(65) **Prior Publication Data**

US 2006/0258838 A1 Nov. 16, 2006

Hirschmann et al., "Synthesis of Potent Cyclic Hexapeptide NK-1
Antagonists. Use of a Minilibrary in Transforming a Peptidal
Somatostatin Receptor Ligand into an NK-1 Receptor Ligand via a
Polyvalent Peptidomimetic", *J Med Chem*, vol. 39, pp. 2441-2448
(1996).

(30) **Foreign Application Priority Data**

Aug. 8, 2003 (GB) 0318682.2

Huang et al., "Main Chain and Side Chain Chiral Methylated
Somatostatin Analogs: Syntheses and Conformational Analyses", *J*
Am Chem Soc, vol. 114, pp. 9390-9401 (1992).

(51) Int. Cl.
C07K 7/64 (2006.01)

* cited by examiner

(52) U.S. Cl. **530/317; 530/333**

Primary Examiner—David Lukton

(58) Field of Classification Search **530/317,**
530/333

(74) *Attorney, Agent, or Firm*—Gregory C. Houghton

See application file for complete search history.

(57) **ABSTRACT**

(56) **References Cited**

Provided is a process for preparing cyclic somatostatin ana-
logues and the linear intermediates used in this process.

U.S. PATENT DOCUMENTS

4,621,073 A 11/1986 Friedrich et al.

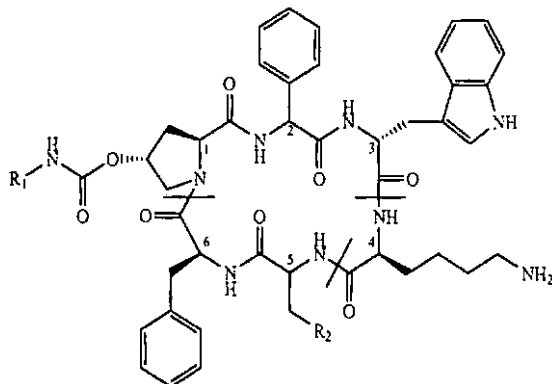
3 Claims, No Drawings

21

For complete deprotection, the residue (1.5 g, 0.79 mmol) is dissolved at 0° in TFA/H₂O 95:5 (8.3 ml), and the mixture is stirred in the cold for 30 minutes. The cold reaction mixture is dropped into a mixture of TBME (29 ml) and heptane (13 ml) at RT, and stirred for 2 hours. The precipitation is filtered, washed with TBME/heptane 1:1 (v/v) and dried in vacuum. A beige solid is obtained, content 53% w/w HPLC, purity: 79 (A %)-HPLC.

The invention claimed is:

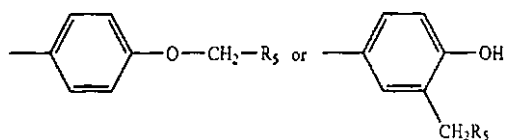
1. A process for producing a compound of formula I



wherein

R₁ is —C₂₋₆alkylene-NR₃R₄, —C₂₋₆alkylene-guanidine or —C₂₋₆alkylene-COOH wherein each of R₃ and R₄ independently is H, C₁₋₄alkyl, ω-hydroxy-C₂₋₄alkylene or acyl or R₃ and R₄ form together with the nitrogen atom to which they are attached a heterocyclic group which may comprise a further heteroatom, and

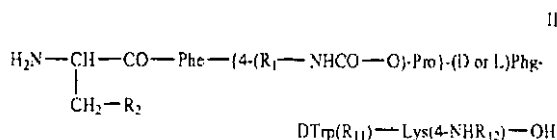
R₂ is Z₁-CH₂-R₅, —CH₂-CO-O-CH₂-R₅,



wherein Z₁ is O or S and R₅ is optionally substituted phenyl, or a salt thereof,

22

comprising cyclizing a linear somatostatin analogue of formula II



with a cyclizing agent selected from O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-hexafluorophosphate and 1-hydroxybenzotriazole.

wherein R₁ and R₂ are as defined above.

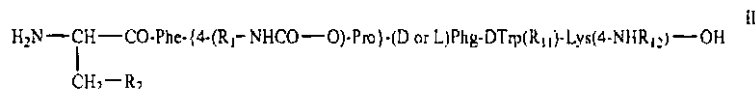
each of R₁₁ and R₁₂, independently, is an amino protecting group

whereby when R₁ comprises a terminal NH₂, this terminal NH₂ is also protected by an amino protecting group.

and where required removing the protecting group(s).

and recovering a compound of formula I thus obtained in free form or in salt form.

2. A process according to claim 1 comprising cyclizing a linear somatostatin analogue of formula II



wherein R₁ is —CH₂—CH₂—NR₃R₄, R₂ is 4-benzyloxy-phenyl, and R₃, R₄, R₁₁ and R₁₂ are as defined in claim 1.

whereby when R₁ comprises a terminal NH₂, this terminal NH₂ is also protected by an amino protecting group.

and where required removing the protecting group(s).

and recovering a compound of formula I thus obtained in free form or in salt form wherein R₁ is —CH₂—CH₂—NR₃R₄ and R₂ is 4-benzyloxy-phenyl.

3. A compound of formula II according to claim 2 which is selected from

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 and H-Tyr(Bzl)-Phe-(2S,4R)-4-(Boc-NH—CH₂—CH₂—NH—CO—O)-Pro-Phg-D-Trp(Boc)-Lys(Boc)-OH or a salt thereof.

* * * * *