

AS. 137.856

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
Procedimiento acelerado de exámenes de patente (PPH)

1	NÚMERO DE SOLICITUD ANTE LA SIC		G28-00001045	
2	OFICINA DE PRIMERA PRESENTACIÓN (OPP)		USPTO	
3	NÚMERO(S) DE SOLICITUD O PUBLICACIÓN DE LA(S) SOLICITUD(ES) (OPP):		1. 14/608,314 2. 3.	
4	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO			
APELLIDOS CADENA SARMIENTO		NOMBRES JUAN PABLO		IDENTIFICACIÓN C.C. 80.410.337 T.P. 57492
DIRECCIÓN Calle 70A 4 41		No. TELÉFONO 7442200		
CIUDAD Bogotá, D.C.		CORREO ELECTRÓNICO notificaciones@bc.com.co		
PAÍS CO		No. RADICACIÓN O PROTOCOLO DE PODER GENERAL		
5	CONDICIONES PARA ACCEDER A ESTE PROCESO:			
5.1.	DATOS DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1. US		US	61/933,636	2014/01/30
2. US		US	62/025,161	2014/07/16
3.				
4.				
5.2.	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT ☒ SI ☐ NO			
Solicitud Internacional No.		PCT/US2015/013412		Fecha
Publicación Internacional No.		WO 2015/116755		Fecha
				29.01.2015
				06.08.2015
El solicitante presenta una copia de la(s) reivindicación(es) patentable(s) u otorgable(s) de la solicitud de la Oficina de Primera Presentación que profirió el examen de patentabilidad, junto con una traducción al castellano. ☒ SI ☐ NO				
REQUISITOS PARA EL RECONOCIMIENTO DE LOS RESULTADOS DE EXÁMENES DE PATENTABILIDAD EFECTUADOS A SOLICITUDES EXTRANJERAS				
Para que la Superintendencia de Industria y Comercio pueda reconocer los resultados de exámenes de patentabilidad producidos por otras Oficinas de Propiedad Industrial se debe cumplir con las siguientes condiciones:				
(a) Al momento de solicitar el examen de patentabilidad, si el solicitante pide que se reconozcan exámenes de patentabilidad de otras oficinas extranjeras, deberá aportar junto con el pago de la tasa correspondiente, los siguientes anexos:				
(i) Copia de las resoluciones, fallos o decisiones que han sido relevantes para la determinación de la patentabilidad de la(s) solicitud(es) en la Oficina que haya proferido el examen de patentabilidad que contienen reivindicaciones patentables u otorgables que son la base de la petición, y si es del caso, su traducción al castellano. ☒ SI ☐ NO				
(ii) Copia de todas las reivindicaciones determinadas como patentables u otorgables en la Oficina que profirió el examen de patentabilidad y, si es del caso, su traducción al castellano. ☒ SI ☐ NO				
(iii) Copia de los antecedentes, información o documentos citados por el examinador de la Oficina de Primera Presentación del examen de patentabilidad, en las resoluciones, fallos o decisiones correspondientes, incluyendo la literatura no patente. Los documentos de patente deberán presentarse siempre y cuando no estén disponibles para la Superintendencia de Industria y Comercio mediante el simple acceso a bases de datos gratuitas. ☐ SI ☒ NO				
(iv) Una tabla de correspondencias de las reivindicaciones que han sido determinadas como patentables u otorgables en la solicitud de la Oficina que haya proferido el examen de patentabilidad.				
FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL				
				

Señor

DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF: Expediente No. **NC2016/0001345**

PETICION TRAMITE ACELERADO DE PATENTES

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante me permito presentar los siguientes documentos para participar en el programa de trámite acelerado de patentes.

- a. Copia de la modificación del solicitante de fecha **4 de febrero de 2016** junto con su traducción en español.
- b. Copia de la notificación de concesión (Notice of allowability) en donde se establece que las reivindicaciones concedidas son las **1-9, 11-13 y 22-45** de las modificaciones presentadas el **4 de febrero de 2016**.
- c. Notice of allowability en donde el examinador expresa sus razones para conceder la patente junto con su traducción en español.
- d. Notificación de aceptación (notice of allowance) en donde se establece que la solicitud ha sido examinada y aceptada para conceder la patente.
- e. Tabla de correspondencia, en donde se evidencia que las reivindicaciones modificadas en Colombia el día **5 de abril de 2017** son suficientemente correspondientes a las patentadas por la USPTO.

Del Señor Director

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.S.J.

C.C. 80.410.337 de Usaquén

Calle 70 A No. 4 - 41



US009365524B2

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

(10) **Patent No.:** **US 9,365,524 B2**
 (45) **Date of Patent:** **Jun. 14, 2016**

(54) **SOLID FORMS OF**
2-(TERT-BUTYLAMINO)-4-((1R,3R,4R)-3-
HYDROXY-4-METHYLCYCLOHEXYL
AMINO)-PYRIMIDINE-5-CARBOXAMIDE,
COMPOSITIONS THEREOF AND METHODS
OF THEIR USE

(71) Applicant: **Signal Pharmaceuticals, LLC, San**
Diego, CA (US)

(72) Inventors: **Hon-Wah Man, Princeton, NJ (US);**
Jean Xu, Warren, NJ (US); Marie
Georges Beauchamps, Randolph, NJ
(US); Mohit Atul Kothare, Bridgewater,
NJ (US); Nanfei Zou, Cranford, NJ
(US); Ying Li, Millburn, NJ (US);
Lianfeng Huang, Basking Ridge, NJ
(US); Daozhong Zou, Raritan, NJ (US)

(73) Assignee: **Signal Pharmaceuticals, LLC, San**
Diego, CA (US)

(*) Notice: Subject to any disclaimer, the term of this
 patent is extended or adjusted under 35
 U.S.C. 154(b) by 0 days.

(21) Appl. No.: **14/608,314**

(22) Filed: **Jan. 29, 2015**

(65) **Prior Publication Data**

US 2015/0210650 A1 Jul. 30, 2015

Related U.S. Application Data

(60) Provisional application No. 62/025,161, filed on Jul.
 16, 2014, provisional application No. 61/933,636,
 filed on Jan. 30, 2014.

(51) **Int. Cl.**
A61K 31/505 (2006.01)
C07D 239/48 (2006.01)
C07D 239/42 (2006.01)

(52) **U.S. Cl.**
 CPC **C07D 239/48** (2013.01); **C07D 239/42**
 (2013.01)

(58) **Field of Classification Search**
 CPC **A61K 31/505; C07D 239/48**
 See application file for complete search history.

(56) **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

3,845,055 A 10/1974 Hocgerle et al.
 6,432,963 B1 8/2002 Hisamichi et al.
 7,517,886 B2 4/2009 Singh et al.
 7,524,849 B2 4/2009 Zhang et al.
 7,589,200 B2 9/2009 Singh et al.
 7,718,653 B2 5/2010 Barlaam et al.
 7,893,074 B2 2/2011 Garcia-Echeverria et al.
 8,519,129 B2 8/2013 Marsilje et al.
 8,853,230 B2 * 10/2014 Bauer C07D 213/82
 514/275
 9,139,534 B2 * 9/2015 Bennett C07D 239/48
 2005/0272753 A1 * 12/2005 Nagashima C07D 239/48
 514/275
 2006/0025433 A1 2/2006 Barbosa et al.
 2008/0139531 A1 6/2008 Yanni et al.

2009/0012060 A1 1/2009 Arai et al.
 2009/0036440 A1 2/2009 Barlaam et al.
 2010/0249092 A1 9/2010 Singh et al.
 2011/0130415 A1 6/2011 Singh et al.
 2011/0159019 A1 6/2011 Tanaka et al.
 2012/0040968 A1 2/2012 Shimada et al.
 2012/0053346 A1 3/2012 Maehr
 2013/0029987 A1 1/2013 Bennett et al.

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

EP 1 184 376 3/2002
 EP 1 518 855 3/2005
 JP 2006/124387 5/2006
 WO 99/31073 6/1999
 WO 0012485 3/2000
 WO 00/76980 12/2000
 WO 03/063794 8/2003
 WO 03/078404 9/2003
 WO 03/082855 9/2003
 WO 2004/014382 2/2004
 WO 2004/054617 7/2004
 WO 2004/002964 8/2004
 WO 2004/067516 8/2004
 WO 2006/027377 3/2006
 WO 2006/027378 3/2006
 WO 2006/035069 4/2006
 WO 2006/091737 8/2006
 WO 2008/009458 1/2008
 WO 2008/129380 10/2008
 WO 2009/012421 1/2009
 WO 2009/131687 10/2009
 WO 2009/136995 11/2009
 WO 2009/143389 11/2009
 WO 2009/145856 12/2009
 WO 2009/158571 12/2009
 WO 2010/024430 3/2010
 WO 2010/032875 3/2010
 WO 2010/038081 4/2010
 WO 2010/051223 5/2010
 WO 2010/080864 7/2010
 WO 2010/090875 8/2010

(Continued)

OTHER PUBLICATIONS

N. Le Jeune et al., 42 European Journal of Cancer, 1004-1013
 (2006).
 J. Little et al., 21 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 6188-
 6194 (2011).
 Solid State Characterization of Pharmaceuticals 473-491, 490 (R.A.
 Storey et al., eds., 2011).
 Preformulation in Solid Dosage Form Development at 239-240 (M.
 C. Adeyeye et al., eds., 2008).
 Cohen, 2001, "The role of protein phosphorylation in human health
 and disease. The Sir Hans Krebs Medal Lecture," Eur J Biochem.,
 268:5001-5010.
 Cohen, 2002, "Protein kinases—the major drug targets of the twenty-
 first century," Nat Rev Drug Discov., 1:309-315.
 Das et al., 1996, "Activation of raf-1, MEK, and MAP kinase in
 prolactin responsive mammary cells," Breast Cancer Res. Treat.,
 40(2):141-149.
 Davis, 1994, "MAPKs: new JNK expands the group," Trends
 Biochem Sci., 19:470-473.

(Continued)

Primary Examiner — Alexander R Pagano
(74) Attorney, Agent, or Firm — Jones Day

(57) **ABSTRACT**

Provided herein are formulations, processes, solid forms and
 methods of use relating to 2-(tert-butylamino)-4-((1R,3R,
 4R)-3-hydroxy-4-methylcyclohexylamino)-pyrimidine-5-
 carboxamide.

36 Claims, 45 Drawing Sheets

125

Overview of Pharmacokinetic Assessments.

In both parts of the study, blood samples will be collected at pre-specified times to determine levels of Compound 1 in plasma. For Cohorts 1C to 1G of Part 1 (planned dose levels of 60 mg to 720 mg), urine samples will be collected at pre-specified times for exploratory metabolite analyses. Prominent metabolites in plasma and urine will be identified and Compound 1 in urine may be quantified as part of the exploratory analyses.

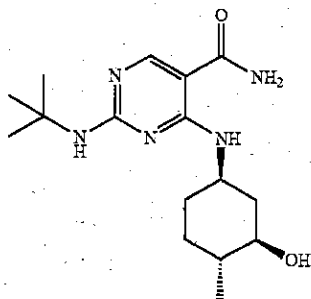
The following PK parameters will be estimated for Compound 1, as appropriate: maximum observed plasma concentration (C_{max}); time to C_{max} (T_{max}); area under the plasma concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity (AUC_{∞}); area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last quantifiable concentration (AUC_L); area under the plasma concentration-time curve from time zero to tau (τ), where τ is the dosing interval (AUC_{τ}); terminal-phase elimination half-life ($t_{1/2,e}$); apparent total plasma clearance when dosed orally (CL/F); apparent total volume of distribution when dosed orally, based on the terminal phase (V_z/F); ratio of accumulation (RA) based on Day 1 and Day 14 AUC_{τ} .

Compound 1 concentrations in urine samples collected in Part 1 may be further quantified using a validated method if exploratory analyses indicate that Compound 1 is abundant in urine. The following PK parameters related to urine analyses may then be determined, as appropriate: cumulative amount of drug excreted unchanged in urine during the collection period from predose (0-hour) to the end of collection (A_e); cumulative percentage of the administered dose excreted unchanged in urine during the collection period from predose (0-hour) to the end of collection (fe); renal clearance (CL_r).

A number of references have been cited, the disclosures of which are incorporated herein by reference in their entirety.

What is claimed is:

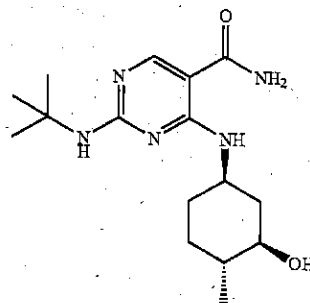
1. Crystal Form A of Compound 1, or a tautomer thereof:



which has an X-ray powder diffraction pattern comprising peaks at approximately 10.55°, 13.61° and 19.84° 2 θ .

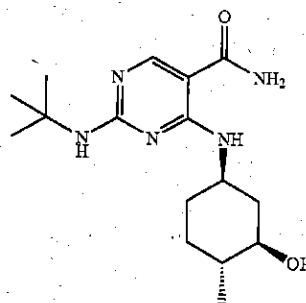
126

2. Crystal Form B of Compound 1, or a tautomer thereof:



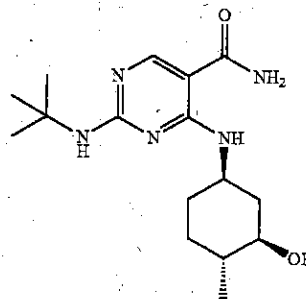
which has an X-ray powder diffraction pattern comprising peaks at approximately 9.80°, 17.29° and 21.74° 2 θ .

3. Crystal Form C of Compound 1, or a tautomer thereof:



which has an X-ray powder diffraction pattern comprising peaks at approximately 9.83°, 17.26° and 21.86° 2 θ .

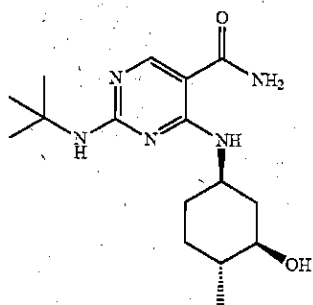
4. Crystal Form D of Compound 1, or a tautomer thereof:



which has an X-ray powder diffraction pattern comprising peaks at approximately 10.37°, 13.41° and 19.52° 2 θ .

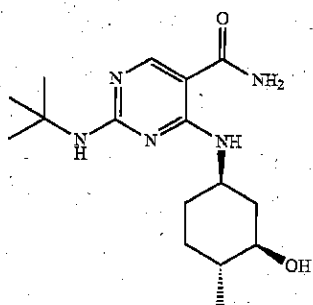
127

5. Crystal Form E of Compound 1, or a tautomer thereof:



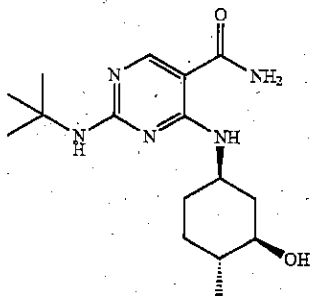
which has an X-ray powder diffraction pattern comprising peaks at approximately 9.92, 17.29 and 21.81° 2θ.

6. Crystal Form F of Compound 1, or a tautomer thereof:



which has an X-ray powder diffraction pattern comprising peaks at approximately 18.53, 20.85 and 21.10° 2θ.

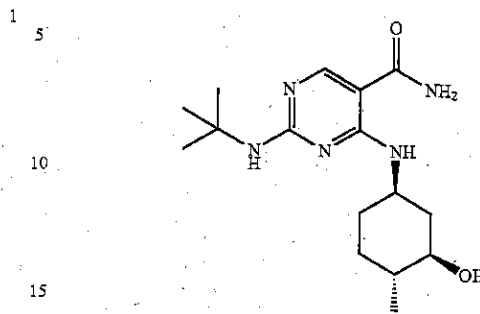
7. Crystal Form G of Compound 1, or a tautomer thereof:



which has an X-ray powder diffraction pattern comprising peaks at approximately 9.51, 17.90 and 21.28° 2θ.

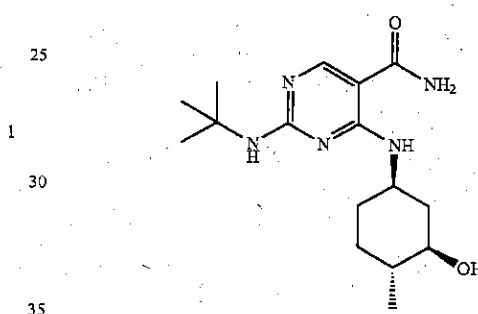
128

8. Crystal Form H of Compound 1, or a tautomer thereof:



which has an X-ray powder diffraction pattern comprising peaks at approximately 9.74, 17.22 and 21.76° 2θ.

9. Crystal Form I of Compound 1, or a tautomer thereof:



which has an X-ray powder diffraction pattern comprising peaks at approximately 7.94, 16.00 and 18.27° 2θ.

10. A method of inhibiting a JNK1 or JNK2 kinase in a cell expressing said JNK1 or JNK2 kinase, comprising contacting said cell with an effective amount of a crystal form of claim 1.

11. A method for treating interstitial pulmonary fibrosis, systemic sclerosis, scleroderma, chronic allograft nephropathy, antibody mediated rejection, or lupus, comprising administering an effective amount of a crystal form of claim 1 to a subject in need thereof.

12. A method for treating liver fibrotic disorders, diabetes, or metabolic syndrome leading to liver fibrotic disorders comprising administering an effective amount of a crystal form of claim 1 to a subject in need thereof.

13. A method of inhibiting a JNK1 or JNK2 kinase in a cell expressing said JNK1 or JNK2 kinase, comprising contacting said cell with an effective amount of a crystal form of claim 2.

14. A method for treating interstitial pulmonary fibrosis, systemic sclerosis, scleroderma, chronic allograft nephropathy, antibody mediated rejection, or lupus, comprising administering an effective amount of a crystal form of claim 2 to a subject in need thereof.

15. A method for treating liver fibrotic disorders, diabetes, or metabolic syndrome leading to liver fibrotic disorders comprising administering an effective amount of a crystal form of claim 2 to a subject in need thereof.

16. A method of inhibiting a JNK1 or JNK2 kinase in a cell expressing said JNK1 or JNK2 kinase, comprising contacting said cell with an effective amount of a crystal form of claim 3.

17. A method for treating interstitial pulmonary fibrosis, systemic sclerosis, scleroderma, chronic allograft nephropathy,

thy, antibody mediated rejection, or lupus, comprising administering an effective amount of a crystal form of claim 3 to a subject in need thereof.

18. A method for treating liver fibrotic disorders, diabetes, or metabolic syndrome leading to liver fibrotic disorders comprising administering an effective amount of a crystal form of claim 3 to a subject in need thereof.

19. A method of inhibiting a JNK1 or JNK2 kinase in a cell expressing said JNK1 or JNK2 kinase, comprising contacting said cell with an effective amount of a crystal form of claim 4.

20. A method for treating interstitial pulmonary fibrosis, systemic sclerosis, scleroderma, chronic allograft nephropathy, antibody mediated rejection, or lupus, comprising administering an effective amount of a crystal form of claim 4 to a subject in need thereof.

21. A method for treating liver fibrotic disorders, diabetes, or metabolic syndrome leading to liver fibrotic disorders comprising administering an effective amount of a crystal form of claim 4 to a subject in need thereof.

22. A method of inhibiting a JNK1 or JNK2 kinase in a cell expressing said JNK1 or JNK2 kinase, comprising contacting said cell with an effective amount of a crystal form of claim 5.

23. A method for treating interstitial pulmonary fibrosis, systemic sclerosis, scleroderma, chronic allograft nephropathy, antibody mediated rejection, or lupus, comprising administering an effective amount of a crystal form of claim 5 to a subject in need thereof.

24. A method for treating liver fibrotic disorders, diabetes, or metabolic syndrome leading to liver fibrotic disorders comprising administering an effective amount of a crystal form of claim 5 to a subject in need thereof.

25. A method of inhibiting a JNK1 or JNK2 kinase in a cell expressing said JNK1 or JNK2 kinase, comprising contacting said cell with an effective amount of a crystal form of claim 6.

26. A method for treating interstitial pulmonary fibrosis, systemic sclerosis, scleroderma, chronic allograft nephropathy, antibody mediated rejection, or lupus, comprising administering an effective amount of a crystal form of claim 6 to a subject in need thereof.

27. A method for treating liver fibrotic disorders, diabetes, or metabolic syndrome leading to liver fibrotic disorders

comprising administering an effective amount of a crystal form of claim 6 to a subject in need thereof.

28. A method of inhibiting a JNK1 or JNK2 kinase in a cell expressing said JNK1 or JNK2 kinase, comprising contacting said cell with an effective amount of a crystal form of claim 7.

29. A method for treating interstitial pulmonary fibrosis, systemic sclerosis, scleroderma, chronic allograft nephropathy, antibody mediated rejection, or lupus, comprising administering an effective amount of a crystal form of claim 7 to a subject in need thereof.

30. A method for treating liver fibrotic disorders, diabetes, or metabolic syndrome leading to liver fibrotic disorders comprising administering an effective amount of a crystal form of claim 7 to a subject in need thereof.

31. A method of inhibiting a JNK1 or JNK2 kinase in a cell expressing said JNK1 or JNK2 kinase, comprising contacting said cell with an effective amount of a crystal form of claim 8.

32. A method for treating interstitial pulmonary fibrosis, systemic sclerosis, scleroderma, chronic allograft nephropathy, antibody mediated rejection, or lupus, comprising administering an effective amount of a crystal form of claim 8 to a subject in need thereof.

33. A method for treating liver fibrotic disorders, diabetes, or metabolic syndrome leading to liver fibrotic disorders comprising administering an effective amount of a crystal form of claim 8 to a subject in need thereof.

34. A method of inhibiting a JNK1 or JNK2 kinase in a cell expressing said JNK1 or JNK2 kinase, comprising contacting said cell with an effective amount of a crystal form of claim 9.

35. A method for treating interstitial pulmonary fibrosis, systemic sclerosis, scleroderma, chronic allograft nephropathy, antibody mediated rejection, or lupus, comprising administering an effective amount of a crystal form of claim 9 to a subject in need thereof.

36. A method for treating liver fibrotic disorders, diabetes, or metabolic syndrome leading to liver fibrotic disorders comprising administering an effective amount of a crystal form of claim 9 to a subject in need thereof.

* * * * *



UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office
Address: COMMISSIONER FOR PATENTS
P.O. Box 1430
Alexandria, Virginia 22313-1430
www.uspto.gov

NOTICE OF ALLOWANCE AND FEE(S) DUE

84802 7590 02/11/2016
JONES DAY for Celgene Corporation
222 E. 41ST. STREET
NEW YORK, NY 10017

EXAMINER

PAGANO, ALEXANDER R

ART UNIT

PAPER NUMBER

1624

DATE MAILED: 02/11/2016

APPLICATION NO.	FILING DATE	FIRST NAMED INVENTOR	ATTORNEY DOCKET NO.	CONFIRMATION NO.
14/608,314	01/29/2015	Antonio Christian Ferretti	10624-364-999	4208

TITLE OF INVENTION: SOLID FORMS OF
2-(TERT-BUTYLAMINO)-4-((1R,3R,4R)-3-HYDROXY-4-METHYLCYCLOHEXYLAMINO)-PYRIMIDINE-5-CARBOXAMIDE, COMPOSITIONS
THEREOF AND METHODS OF THEIR USE

APPLN. TYPE	ENTITY STATUS	ISSUE FEE DUE	PUBLICATION FEE DUE	PREV. PAID ISSUE FEE	TOTAL FEE(S) DUE	DATE DUE
nonprovisional	UNDISCOUNTED	\$960	\$0	\$0	\$960	05/11/2016

THE APPLICATION IDENTIFIED ABOVE HAS BEEN EXAMINED AND IS ALLOWED FOR ISSUANCE AS A PATENT. PROSECUTION ON THE MERITS IS CLOSED. THIS NOTICE OF ALLOWANCE IS NOT A GRANT OF PATENT RIGHTS. THIS APPLICATION IS SUBJECT TO WITHDRAWAL FROM ISSUE AT THE INITIATIVE OF THE OFFICE OR UPON PETITION BY THE APPLICANT. SEE 37 CFR 1.313 AND MPEP 1308.

THE ISSUE FEE AND PUBLICATION FEE (IF REQUIRED) MUST BE PAID WITHIN THREE MONTHS FROM THE MAILING DATE OF THIS NOTICE OR THIS APPLICATION SHALL BE REGARDED AS ABANDONED. THIS STATUTORY PERIOD CANNOT BE EXTENDED. SEE 35 U.S.C. 151. THE ISSUE FEE DUE INDICATED ABOVE DOES NOT REFLECT A CREDIT FOR ANY PREVIOUSLY PAID ISSUE FEE IN THIS APPLICATION. IF AN ISSUE FEE HAS PREVIOUSLY BEEN PAID IN THIS APPLICATION (AS SHOWN ABOVE), THE RETURN OF PART B OF THIS FORM WILL BE CONSIDERED A REQUEST TO REAPPLY THE PREVIOUSLY PAID ISSUE FEE TOWARD THE ISSUE FEE NOW DUE.

HOW TO REPLY TO THIS NOTICE:

I. Review the ENTITY STATUS shown above. If the ENTITY STATUS is shown as SMALL or MICRO, verify whether entitlement to that entity status still applies.

If the ENTITY STATUS is the same as shown above, pay the TOTAL FEE(S) DUE shown above.

If the ENTITY STATUS is changed from that shown above, on PART B - FEE(S) TRANSMITTAL, complete section number 5 titled "Change in Entity Status (from status indicated above)".

For purposes of this notice, small entity fees are 1/2 the amount of undiscounted fees, and micro entity fees are 1/2 the amount of small entity fees.

II. PART B - FEE(S) TRANSMITTAL, or its equivalent, must be completed and returned to the United States Patent and Trademark Office (USPTO) with your ISSUE FEE and PUBLICATION FEE (if required). If you are charging the fee(s) to your deposit account, section "4b" of Part B - Fee(s) Transmittal should be completed and an extra copy of the form should be submitted. If an equivalent of Part B is filed, a request to reapply a previously paid issue fee must be clearly made, and delays in processing may occur due to the difficulty in recognizing the paper as an equivalent of Part B.

III. All communications regarding this application must give the application number. Please direct all communications prior to issuance to Mail Stop ISSUE FEE unless advised to the contrary.

IMPORTANT REMINDER: Utility patents issuing on applications filed on or after Dec. 12, 1980 may require payment of maintenance fees. It is patentee's responsibility to ensure timely payment of maintenance fees when due.

PART B - FEE(S) TRANSMITTAL

Complete and send this form, together with applicable fee(s), to: **Mail** Mail Stop ISSUE FEE
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
or Fax (571)-273-2885

INSTRUCTIONS: This form should be used for transmitting the ISSUE FEE and PUBLICATION FEE (if required). Blocks 1 through 5 should be completed where appropriate. All further correspondence including the Patent, advance orders and notification of maintenance fees will be mailed to the current correspondence address as indicated unless corrected below or directed otherwise in Block 1, by (a) specifying a new correspondence address; and/or (b) indicating a separate "FEE ADDRESS" for maintenance fee notifications.

CURRENT CORRESPONDENCE ADDRESS (Note: Use Block 1 for any change of address)

84802 7590 02/11/2016
JONES DAY for Celgene Corporation
222 E. 41ST. STREET
NEW YORK, NY 10017

Note: A certificate of mailing can only be used for domestic mailings of the Fee(s) Transmittal. This certificate cannot be used for any other accompanying papers. Each additional paper, such as an assignment or formal drawing, must have its own certificate of mailing or transmission.

Certificate of Mailing or Transmission

I hereby certify that this Fee(s) Transmittal is being deposited with the United States Postal Service with sufficient postage for first class mail in an envelope addressed to the Mail Stop ISSUE FEE address above, or being facsimile transmitted to the USPTO (571) 273-2885, on the date indicated below.

(Depositor's name)
(Signature)
(Date)

APPLICATION NO.	FILING DATE	FIRST NAMED INVENTOR	ATTORNEY DOCKET NO.	CONFIRMATION NO.
14/608,314	01/29/2015	Antonio Christian Ferretti	10624-364-999	4208
TITLE OF INVENTION: SOLID FORMS OF 2-(TERT-BUTYLAMINO)-4-((1R,3R,4R)-3-HYDROXY-4-METHYLCYCLOHEXYLAMINO)-PYRIMIDINE-5-CARBOXAMIDE, COMPOSITIONS				
HEREOF AND METHODS OF THEIR USE	APPLN. TYPE	ENTITY STATUS	ISSUE FEE DUE	PUBLICATION FEE DUE
nonprovisional	UNDISCOUNTED		\$960	\$0
PREV. PAID ISSUE FEE	TOTAL FEE(S) DUE	DATE DUE		
\$0	\$960	05/11/2016		

EXAMINER	ART UNIT	CLASS-SUBCLASS
PAGANO, ALEXANDER R	1624	544-323000

1. Change of correspondence address or indication of "Fee Address" (37 CFR 1.363).

- ☐ Change of correspondence address (or Change of Correspondence Address form PTO/SB/122) attached.
- ☐ "Fee Address" indication (or "Fee Address" Indication form PTO/SB/47; Rev 03-02 or more recent) attached. Use of a Customer Number is required.

2. For printing on the patent front page, list

- (1) The names of up to 3 registered patent attorneys or agents OR, alternatively,
- (2) The name of a single firm (having as a member a registered attorney or agent) and the names of up to 2 registered patent attorneys or agents. If no name is listed, no name will be printed.

1	
2	
3	

3. ASSIGNEE NAME AND RESIDENCE DATA TO BE PRINTED ON THE PATENT (print or type)

PLEASE NOTE: Unless an assignee is identified below, no assignee data will appear on the patent. If an assignee is identified below, the document has been filed for recordation as set forth in 37 CFR 3.11. Completion of this form is NOT a substitute for filing an assignment.

(A) NAME OF ASSIGNEE

(B) RESIDENCE: (CITY and STATE OR COUNTRY)

Please check the appropriate assignee category or categories (will not be printed on the patent): ☐ Individual ☐ Corporation or other private group entity ☐ Government

4a. The following fee(s) are submitted:

- ☐ Issue Fee
- ☐ Publication Fee (No small entity discount permitted)
- ☐ Advance Order - # of Copies _____

4b. Payment of Fee(s): (Please first reapply any previously paid issue fee shown above)

- ☐ A check is enclosed.
- ☐ Payment by credit card. Form PTO-2038 is attached.
- ☐ The director is hereby authorized to charge the required fee(s), any deficiency, or credits any overpayment, to Deposit Account Number _____ (enclose an extra copy of this form).

5. Change in Entity Status (from status indicated above)

- ☐ Applicant certifying micro entity status. See 37 CFR 1.29
- ☐ Applicant asserting small entity status. See 37 CFR 1.27
- ☐ Applicant changing to regular undiscounted fee status.

NOTE: Absent a valid certification of Micro Entity Status (see forms PTO/SB/15A and 15B), issue fee payment in the micro entity amount will not be accepted at the risk of application abandonment.

NOTE: If the application was previously under micro entity status, checking this box will be taken to be a notification of loss of entitlement to micro entity status.

NOTE: Checking this box will be taken to be a notification of loss of entitlement to small or micro entity status, as applicable.

NOTE: This form must be signed in accordance with 37 CFR 1.31 and 1.33. See 37 CFR 1.4 for signature requirements and certifications.

Authorized Signature _____

Date _____

Typed or printed name _____

Registration No. _____



UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office
Address: COMMISSIONER FOR PATENTS
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
www.uspto.gov

APPLICATION NO.	FILING DATE	FIRST NAMED INVENTOR	ATTORNEY DOCKET NO.	CONFIRMATION NO.
14/608,314	01/29/2015	Antonio Christian Ferretti	10624-364-999	4208

84802	7590	02/11/2016
JONES DAY for Celgene Corporation		
222 E. 41ST. STREET		
NEW YORK, NY 10017		

EXAMINER	
PAGANO, ALEXANDER R	

ART UNIT	PAPER NUMBER
1624	

DATE MAILED: 02/11/2016

Determination of Patent Term Adjustment under 35 U.S.C. 154 (b) (Applications filed on or after May 29, 2000)

The Office has discontinued providing a Patent Term Adjustment (PTA) calculation with the Notice of Allowance.

Section 1(h)(2) of the AIA Technical Corrections Act amended 35 U.S.C. 154(b)(3)(B)(i) to eliminate the requirement that the Office provide a patent term adjustment determination with the notice of allowance. See Revisions to Patent Term Adjustment, 78 Fed. Reg. 19416, 19417 (Apr. 1, 2013). Therefore, the Office is no longer providing an initial patent term adjustment determination with the notice of allowance. The Office will continue to provide a patent term adjustment determination with the Issue Notification Letter that is mailed to applicant approximately three weeks prior to the issue date of the patent, and will include the patent term adjustment on the patent. Any request for reconsideration of the patent term adjustment determination (or reinstatement of patent term adjustment) should follow the process outlined in 37 CFR 1.705.

Any questions regarding the Patent Term Extension or Adjustment determination should be directed to the Office of Patent Legal Administration at (571)-272-7702. Questions relating to issue and publication fee payments should be directed to the Customer Service Center of the Office of Patent Publication at 1-(888)-786-0101 or (571)-272-4200.

Notice of Allowability	Application No. 14/608,314	Applicant(s) FERRETTI ET AL.	
	Examiner ALEXANDER R. PAGANO	Art Unit 1624	AIA (First Inventor to File) Status Yes

-- The MAILING DATE of this communication appears on the cover sheet with the correspondence address--

All claims being allowable, PROSECUTION ON THE MERITS IS (OR REMAINS) CLOSED in this application. If not included herewith (or previously mailed), a Notice of Allowance (PTOL-85) or other appropriate communication will be mailed in due course. **THIS NOTICE OF ALLOWABILITY IS NOT A GRANT OF PATENT RIGHTS.** This application is subject to withdrawal from issue at the initiative of the Office or upon petition by the applicant. See 37 CFR 1.313 and MPEP 1308.

1. ☒ This communication is responsive to the Supplementary Amendment filed February 4, 2016.
☐ A declaration(s)/affidavit(s) under 37 CFR 1.130(b) was/were filed on _____.
2. ☐ An election was made by the applicant in response to a restriction requirement set forth during the interview on _____; the restriction requirement and election have been incorporated into this action.
3. ☒ The allowed claim(s) is/are 1-9, 11-13 and 22-45. As a result of the allowed claim(s), you may be eligible to benefit from the **Patent Prosecution Highway** program at a participating intellectual property office for the corresponding application. For more information, please see http://www.uspto.gov/patents/init_events/pph/index.jsp or send an inquiry to PPHfeedback@uspto.gov.
4. ☐ Acknowledgment is made of a claim for foreign priority under 35 U.S.C. § 119(a)-(d) or (f).

Certified copies:

- a) ☐ All b) ☐ Some *c) ☐ None of the:
 1. ☐ Certified copies of the priority documents have been received.
 2. ☐ Certified copies of the priority documents have been received in Application No. _____.
 3. ☐ Copies of the certified copies of the priority documents have been received in this national stage application from the International Bureau (PCT Rule 17.2(a)).

* Certified copies not received: _____.

Applicant has THREE MONTHS FROM THE "MAILING DATE" of this communication to file a reply complying with the requirements noted below. Failure to timely comply will result in ABANDONMENT of this application.
THIS THREE-MONTH PERIOD IS NOT EXTENDABLE.

5. ☐ CORRECTED DRAWINGS (as "replacement sheets") must be submitted.
☐ including changes required by the attached Examiner's Amendment / Comment or in the Office action of Paper No./Mail Date _____.
Identifying indicia such as the application number (see 37 CFR 1.84(c)) should be written on the drawings in the front (not the back) of each sheet. Replacement sheet(s) should be labeled as such in the header according to 37 CFR 1.121(d).
6. ☐ DEPOSIT OF and/or INFORMATION about the deposit of BIOLOGICAL MATERIAL must be submitted. Note the attached Examiner's comment regarding REQUIREMENT FOR THE DEPOSIT OF BIOLOGICAL MATERIAL.

Attachment(s)

- | | |
|---|--|
| 1. ☒ Notice of References Cited (PTO-892). | 5. ☒ Examiner's Amendment/Comment |
| 2. ☒ Information Disclosure Statements (PTO/SB/08),
Paper No./Mail Date <u>6.29/15; 5/4/2015</u> | 6. ☒ Examiner's Statement of Reasons for Allowance |
| 3. ☐ Examiner's Comment Regarding Requirement for Deposit of Biological Material | 7. ☐ Other _____ |
| 4. ☒ Interview Summary (PTO-413),
Paper No./Mail Date <u>mailed herewith</u> . | |

/ALEXANDER R PAGANO/
Primary Examiner, Art Unit 1624

Art Unit: 1624

The present application, filed on or after March 16, 2013, is being examined under the first inventor to file provisions of the AIA.

Rejoinder

Claim 1 is directed to an allowable product. Pursuant to the procedures set forth in MPEP § 821.04(b), claims 11-13, directed to the process of making or using the allowable product of claim 1, previously withdrawn from consideration as a result of a restriction requirement, are hereby rejoined and fully examined for patentability under 37 CFR 1.104. Claims 14-21, directed to the invention(s) of Groups III, IV and V do not require all the limitations of an allowable product claim, and are NOT been rejoined.

Because a claimed invention previously withdrawn from consideration under 37 CFR 1.142 has been rejoined, **the restriction requirement between groups I and II as set forth in the Office action mailed on October 7, 2015 is hereby withdrawn.** In view of the withdrawal of the restriction requirement as to the rejoined inventions, applicant(s) are advised that if any claim presented in a continuation or divisional application is anticipated by, or includes all the limitations of, a claim that is allowable in the present application, such claim may be subject to provisional statutory and/or nonstatutory double patenting rejections over the claims of the instant application.

Once the restriction requirement is withdrawn, the provisions of 35 U.S.C. 121 are no longer applicable. See *In re Ziegler*, 443 F.2d 1211, 1215, 170 USPQ 129, 131-32 (CCPA 1971). See also MPEP § 804.01.

Examiner's Amendment

Claims 1-9, 11-13, and 22-45 are in condition for allowance subject to the Examiner's amendment to the record that appears below. Should the changes and/or additions be unacceptable to applicant, an amendment may be filed as provided by 37 CFR 1.312. To ensure consideration of such an amendment, it **MUST** be submitted no later than the

Art Unit: 1624

payment of the issue fee. Authorization for this Examiner's amendment was given in a telephone interview with Michael J. Bruner on February 8, 2016.

Amend the Claims Filed February 4, 2016 as Follows:

Amend claim 13 by replacing:

“metabolic syndrome leading to liver fibrotic disorders, or a conditions treatable or preventable by inhibition of a kinase pathway,”

in lines 2-3 with:

“or metabolic syndrome leading to liver fibrotic disorders”.

Amend claim 24 by replacing:

“metabolic syndrome leading to liver fibrotic disorders, or a conditions treatable or preventable by inhibition of a kinase pathway,”

in lines 1-3 with:

“or metabolic syndrome leading to liver fibrotic disorders”.

Art Unit: 1624

Amend claim 27 by replacing:

"metabolic syndrome leading to liver fibrotic disorders, or a conditions
treatable or preventable by inhibition of a kinase pathway,"

in lines 1-3 with:

"or metabolic syndrome leading to liver fibrotic disorders".

Amend claim 30 by replacing:

"metabolic syndrome leading to liver fibrotic disorders, or a conditions
treatable or preventable by inhibition of a kinase pathway,"

in lines 1-3 with:

"or metabolic syndrome leading to liver fibrotic disorders".

Amend claim 33 by replacing:

"metabolic syndrome leading to liver fibrotic disorders, or a conditions
treatable or preventable by inhibition of a kinase pathway,"

in lines 1-3 with:

"or metabolic syndrome leading to liver fibrotic disorders".

Art Unit: 1624

Amend claim 36 by replacing:

"metabolic syndrome leading to liver fibrotic disorders, or a conditions
treatable or preventable by inhibition of a kinase pathway,"

in lines 1-3 with:

"or metabolic syndrome leading to liver fibrotic disorders".

Amend claim 39 by replacing:

"metabolic syndrome leading to liver fibrotic disorders, or a conditions
treatable or preventable by inhibition of a kinase pathway,"

in lines 1-3 with:

"or metabolic syndrome leading to liver fibrotic disorders".

Amend claim 42 by replacing:

"metabolic syndrome leading to liver fibrotic disorders, or a conditions
treatable or preventable by inhibition of a kinase pathway,"

in lines 1-3 with:

"or metabolic syndrome leading to liver fibrotic disorders".

Amend claim 45 by replacing:

"metabolic syndrome leading to liver fibrotic disorders, or a conditions
treatable or preventable by inhibition of a kinase pathway,"

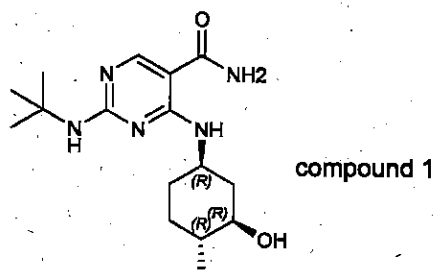
in lines 1-3 with:

"or metabolic syndrome leading to liver fibrotic disorders".

Art Unit: 1624

Examiner's Reasons for Allowance

Applicant's claims are directed to polymorphs of compound 1, i.e. —2-(tert-butylamino)-4-((1R,3R,4R)-3-hydroxy-4-methylcyclohexylamino)-pyrimidine-5-carboxamide— and methods of use thereof.



Applicant discloses an X-ray powder diffractogram for each of these crystal forms at Fig. 1 through Fig. 45.¹

The prior art teaches that specific crystalline forms of complex small molecule pharmaceuticals are generally unpredictable.² Further, identification of specific crystalline forms of pharmaceuticals is essential in the development of the optimal pharmaceutical dosage form. SOLID STATE CHARACTERIZATION OF PHARMACEUTICALS 473-491, 490 (R.A. Storey et al., eds., 2011).

¹ The set of lines, their location, and relative intensity, obtained for an X-ray powder pattern of a crystalline phase, is characteristic for that phase and represents a kind of fingerprint for the particular crystalline form.

² SOLID STATE CHARACTERIZATION OF PHARMACEUTICALS 427-450 (R.A. Storey et al., eds., 2011); Id. at 444 ("With our current level of understanding of crystallization and polymorphism, the selection of which energetically feasible structures are likely to be realizable polymorphs is not possible with any degree of confidence".

Art Unit: 1624

The closest prior art is B. L. Bennett et al., US 9,139,534 (Sep. 22, 2015) ("Bennett"). Bennett discloses compound 1 as an example of his c-Jun N-terminal kinase (JNK) inhibitors of formula I. Bennett at col. 126 (the compound of Example 32).³ Bennett however, provides no information regarding specific polymorphic crystalline forms.

The primary reason for allowance is that the closest prior art of record provides no teachings or direction regarding the specific crystalline forms of the claimed compound and therefore does not motivate one of ordinary skill in the art to arrive at the claimed (unpredictable) crystalline forms with a reasonable likelihood of success. See e.g., *Ex parte Reddy*, 2009-002678, Application No. 10/816,798 at page 8 (Bd. Pat. App. & Int. 2014) (citing *In re Rijckaert*, 9 F.3d 1531, 1534, 28 USPQ2d 1955, 1957 (Fed. Cir. 1993)).

Any comments considered necessary by applicant must be submitted no later than the payment of the issue fee and, to avoid processing delays, should preferably accompany the issue fee. Such submissions should be clearly labeled "Comments on Statement of Reasons for Allowance."

Conclusion

Any inquiry concerning this communication or earlier communications from the examiner should be directed to ALEXANDER R. PAGANO whose telephone number is (571)270-3764. The examiner can normally be reached on Monday through Friday, 8:30 AM - 5:00 PM.

³ Based on the data set forth in Table 1 of US 9,139,534, compound 1 is expected to be an active inhibitor of JNK1. Bennett at Table 1, col. 186 et seq. For example, the (1R,3S,4S)-enantiomer of compound 1 (which is compound 491 of Bennett at col. 416) displayed an IC₅₀ activity level of below 200 nM for JNK1 inhibition. Bennett at col. 418.

Art Unit: 1624

If attempts to reach the examiner by telephone are unsuccessful, the examiner's supervisor, Mr. James O. Wilson can be reached on (571)272-0661. The fax phone number for the organization where this application or proceeding is assigned is 571-273-8300.

Information regarding the status of an application may be obtained from the Patent Application Information Retrieval (PAIR) system. Status information for published applications may be obtained from either Private PAIR or Public PAIR. Status information for unpublished applications is available through Private PAIR only.

For more information about the PAIR system, see <http://pair-direct.uspto.gov>. Should you have questions on access to the Private PAIR system, contact the Electronic Business Center (EBC) at 866-217-9197 (toll-free). If you would like assistance from a USPTO Customer Service Representative or access to the automated information system, call 800-786-9199 (IN USA OR CANADA) or 571-272-1000.

ALEXANDER R PAGANO

Examiner

Art Unit 1624

/ALEXANDER R PAGANO/

Examiner, Art Unit 1624

Respuesta

La reivindicación 1 se dirige a un producto patentable. Conforme al conjunto de procedimientos incluidos en el Manual de Procedimiento para el Examen de patentes (MPEP) § 821.04(b), las reivindicaciones 11 – 13, dirigidas al proceso de manufactura o uso del producto patentable de la reivindicación 1, previamente retiradas en consideración del requerimiento de restricción, son unificados en la presente y completamente examinados respecto a su patentabilidad bajo el Código de Regulación Federal (CFR) 1.142. Las reivindicaciones 14 – 21, dirigidas a los grupos inventivos III, IV y V no requieren todas las limitaciones de una reivindicación de producto patentable y NO son respondidas en la presente.

Debido a que ha sido respondida una invención reclamada que fue previamente retirada en consideración del CFR 1.142, **el requerimiento de restricción entre los grupos I y II es retirado en la presente, según se estableció en el Oficio enviado el 7 de octubre de 2015.** En vista del retiro del requerimiento de restricción, se aconseja a la solicitante de que, si ninguna reivindicación presentada en una solicitud de continuación o divisional se anticipa por, o incluye todas las limitaciones de, una reivindicación que es concedida en la presente solicitud, dicha reivindicación puede ser sujeta a rechazo de doble patente estatutario y/o no estatutario provisional sobre las reivindicaciones de la presente solicitud.

Una vez el requerimiento de restricción es retirado, no son aplicables las disposiciones de 35 U.S.C. 121.

Modificaciones del examinador

Las reivindicaciones 1 – 9, 11- 13 y 22 – 45 están en condición de autorización sujeta a las modificaciones del examinador (que aparecen abajo). Si los cambios y/o adiciones no son aceptables para la solicitante, se debe presentar una modificación por 37 CFR 1.312. Para asegurar la consideración de dicha modificación, **se DEBE** presentar no más tarde que la tarifa de pago de este asunto. Se otorgó la autorización para esta modificación del examinador en una entrevista telefónica con Michael J. Bruner el 8 de febrero de 2016.

La modificación a las reivindicaciones presentadas el 4 de febrero de 2016 corresponde a:

Modificar la reivindicación 13 reemplazando:

“síndrome metabólico que lleva a desórdenes fibróticos hepáticos, o condiciones tratables o prevenibles mediante la inhibición de una vía metabólica de quinasa,”

en las líneas 2 – 3 con:

"o síndrome metabólico que lleva a desórdenes fibróticos hepáticos".

Modificar la reivindicación 24 reemplazando:

"síndrome metabólico que lleva a desórdenes fibróticos hepáticos, o condiciones tratables o prevenibles mediante la inhibición de una vía metabólica de quinasa,"

en las líneas 1 – 3 con:

"o síndrome metabólico que lleva a desórdenes fibróticos hepáticos".

Modificar la reivindicación 27 reemplazando:

"síndrome metabólico que lleva a desórdenes fibróticos hepáticos, o condiciones tratables o prevenibles mediante la inhibición de una vía metabólica de quinasa,"

en las líneas 1 – 3 con:

"o síndrome metabólico que lleva a desórdenes fibróticos hepáticos".

Modificar la reivindicación 30 reemplazando:

"síndrome metabólico que lleva a desórdenes fibróticos hepáticos, o condiciones tratables o prevenibles mediante la inhibición de una vía metabólica de quinasa,"

en las líneas 1 – 3 con:

"o síndrome metabólico que lleva a desórdenes fibróticos hepáticos".

Modificar la reivindicación 33 reemplazando:

"síndrome metabólico que lleva a desórdenes fibróticos hepáticos, o condiciones tratables o prevenibles mediante la inhibición de una vía metabólica de quinasa,"

en las líneas 1 – 3 con:

"o síndrome metabólico que lleva a desórdenes fibróticos hepáticos".

Modificar la reivindicación 36 reemplazando:

"síndrome metabólico que lleva a desórdenes fibróticos hepáticos, o condiciones tratables o prevenibles mediante la inhibición de una vía metabólica de quinasa,"

en las líneas 1 – 3 con:

"o síndrome metabólico que lleva a desórdenes fibróticos hepáticos".

Modificar la reivindicación 39 reemplazando:

"síndrome metabólico que lleva a desórdenes fibróticos hepáticos, o condiciones tratables o prevenibles mediante la inhibición de una vía metabólica de quinasa,"

en las líneas 1 – 3 con:

“o síndrome metabólico que lleva a desórdenes fibróticos hepáticos”.

Modificar la reivindicación 42 reemplazando:

“síndrome metabólico que lleva a desórdenes fibróticos hepáticos, o condiciones tratables o prevenibles mediante la inhibición de una vía metabólica de quinasa,”

en las líneas 1 – 3 con:

“o síndrome metabólico que lleva a desórdenes fibróticos hepáticos”.

Modificar la reivindicación 45 reemplazando:

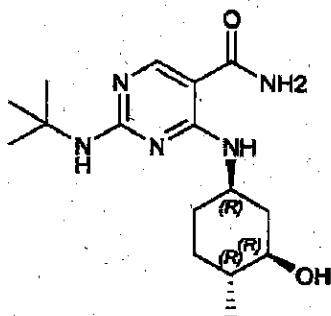
“síndrome metabólico que lleva a desórdenes fibróticos hepáticos, o condiciones tratables o prevenibles mediante la inhibición de una vía metabólica de quinasa,”

en las líneas 1 – 3 con:

“o síndrome metabólico que lleva a desórdenes fibróticos hepáticos”.

Razones del examinador para la concesión

Las reivindicaciones de la solicitante se dirigen a polimorfos del compuesto 1, es decir, 2-(ter-butilamino)-4((1R, 3R, 4R)-3-hidroxi-4-metilciclohexilamino)-pirimidina-5-carboxamida y métodos de uso de este.



compuesto 1

La solicitante divulga un difractograma de rayos X en polvo para cada una de esas formas cristalinas en las figuras 1 a 45.¹

¹ El conjunto de líneas, su ubicación e intensidad relativa, obtenidas por un patrón de rayos x en polvo de una fase cristalina, es característica para esa fase y representa un tipo de huella “fingerprint” para la forma cristalina particular.

El arte previo enseña que las formas cristalinas específicas de moléculas farmacéuticas pequeñas generalmente son impredecibles. Además, la identificación de formas cristalinas específicas es esencial en el desarrollo de formas de dosificación farmacéuticas óptimas.²

El arte previo más cercano es B. L. Bennett et al., US 9,139,534 (Sep. 22, 2015) ("Bennett"). Bennett divulga el compuesto 1 como un ejemplo de sus inhibidores de quinasa N-terminal c-Jun (JNK) de fórmula I. Bennett en la columna 126 (el compuesto del ejemplo 32)³. Sin embargo, Bennett no brinda información respecto las formas cristalinas polimórficas específicas.

La razón primaria para la concesión es que el arte previo más cercano no brinda enseñanzas o direccionamiento respecto a las formas cristalinas específicas del compuesto reclamado y por lo tanto no motivaría a un versado en la materia a llegar a las formas cristalinas reclamadas (impredecibles) con una probabilidad razonable de éxito. Ver, por ejemplo, Ex parte Reddy, 2009-002678, Solicitud No. 10/816,798 en la página 8 (Bd. Pat. App. & Int. 2014) (citing *in re Rijckaert*, 9 F.3d 1531, 1534, 28 USPQ2D 1955, 1957 (Fed. Cir. 1993)).

Algún comentario que sea considerado necesario por parte de la solicitante debe ser presentado después del pago de la tasa, para evitar retraso en los procesos, debería estar acompañada preferiblemente la tasa del asunto. Dicha presentación debe estar etiquetada claramente como "Comentarios sobre la Declaración de las Razones para la Concesión".

² SOLID STATE CHARACTERIZATION OF PHARMACEUTICALS 473 – 491, 490 (R.A. Storey et al. eds., 2011); Id. En 444 ("con nuestro nivel de conocimiento actual acerca de la cristalización y el polimorfismo, la selección de cuáles estructuras factibles energéticamente son ideales para ser polimorfos realizables no es posible con ningún grado de confianza").

³ Basado en el conjunto de datos de la Tabla 1 del documento US 9,139,534, se espera que el compuesto 1 sea un inhibidor activo de JNK1. Bennett en la Tabla 1, columna 186 y siguientes. Por ejemplo, el enantiómero (1R,3S,4S) del compuesto 1 (el cual es el compuesto 491 de Bennet en la columna 418) exhibió un nivel de actividad de inhibición a JNK1 de IC₅₀ por debajo de 200 nM. Bennett en la columna 418.

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Application of: Ferretti *et al.*

Confirmation No.: 4208

Application No.: 14/608,314

Art Unit: 1624

Filed: January 29, 2015

Examiner: Pagano, Alexander R.

For: SOLID FORMS OF 2-(TERT-BUTYLAMINO)-4-((1R,3R,4R)-3-HYDROXY-4-METHYLCYCLOHEXYLAMINO)-PYRIMIDINE-5-CARBOXAMIDE, COMPOSITIONS THEREOF AND METHODS OF THEIR USE

Attorney Docket No.: 10624-364-999
(CAM: 700755-999364)

AMENDMENT

Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

Sir:

Applicant submits this amendment to amend the claims in a manner consistent with discussions between Examiner Alexander R. Pagano and Attorney for Applicant Michael J. Bruner during telephone conversations of February 2, 2016 and February 3, 2016.

Amendments to the Claims are reflected in the listing of claims which begins on page 2 of this paper.

Remarks begin on page 10 of this paper.

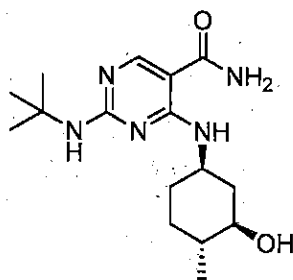
Amendments to the Claims:

This listing of claims will replace all prior versions, and listings, of claims in the application.

Listing of Claims

What is claimed is:

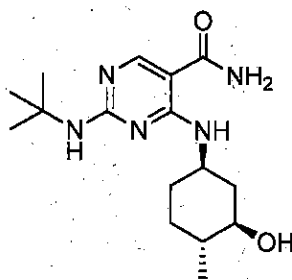
1. (Currently Amended) Crystal Form A of A crystal form comprising Compound 1, or a tautomer thereof:



1

which has an X-ray powder diffraction pattern comprising peaks at approximately 10.55, 13.61 and 19.84° 2 θ .

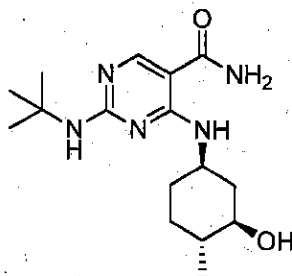
2. (Currently Amended) Crystal Form B of A crystal form comprising Compound 1, or a tautomer thereof:



1

which has an X-ray powder diffraction pattern comprising peaks at approximately 9.80, 17.29 and 21.74° 2 θ .

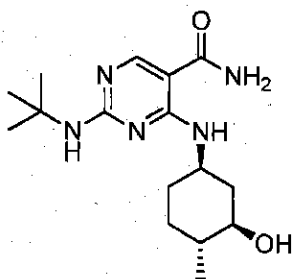
3. (Currently Amended) Crystal Form C of A ~~crystal form comprising~~ Compound 1, or a tautomer thereof:



1

which has an X-ray powder diffraction pattern comprising peaks at approximately 9.83, 17.26 and 21.86° 2 θ .

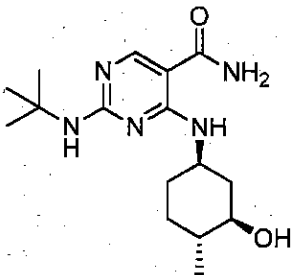
4. (Currently Amended) Crystal Form D of A ~~crystal form comprising~~ Compound 1, or a tautomer thereof:



1

which has an X-ray powder diffraction pattern comprising peaks at approximately 10.37, 13.41 and 19.52° 2 θ .

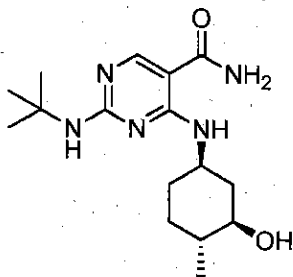
5. (Currently Amended) Crystal Form E of A ~~crystal form comprising~~ Compound 1, or a tautomer thereof:



1

which has an X-ray powder diffraction pattern comprising peaks at approximately 9.92, 17.29 and 21.81° 2 θ .

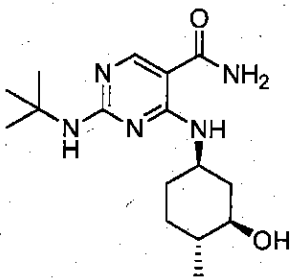
6. (Currently Amended) Crystal Form F of A ~~crystal form comprising~~ Compound 1, or a tautomer thereof:



1

which has an X-ray powder diffraction pattern comprising peaks at approximately 18.53, 20.85 and 21.10° 2 θ .

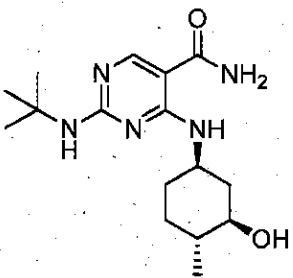
7. (Currently Amended) Crystal Form G of A ~~crystal form comprising~~ Compound 1, or a tautomer thereof:



1

which has an X-ray powder diffraction pattern comprising peaks at approximately 9.51, 17.90 and 21.28° 2 θ .

8. (Currently Amended) Crystal Form H of A ~~crystal form comprising~~ Compound 1, or a tautomer thereof:

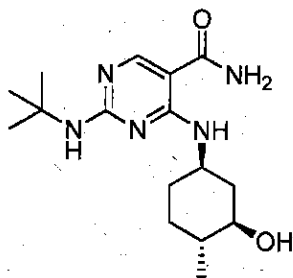


4

1

which has an X-ray powder diffraction pattern comprising peaks at approximately 9.74, 17.22 and 21.76° 2θ.

9. (Currently Amended) Crystal Form I of A crystal form comprising Compound 1, or a tautomer thereof:



1

which has an X-ray powder diffraction pattern comprising peaks at approximately 7.94, 16.00 and 18.27° 2θ.

10. (Cancelled)
11. (Currently Amended) A method for treating or preventing a conditions treatable or preventable by inhibition of a kinase pathway, comprising administering an effective amount of a solid form of claim 1 to a subject in need thereof of inhibiting a JNK1 or JNK2 kinase in a cell expressing said JNK1 or JNK2 kinase, comprising contacting said cell with an effective amount of a crystal form of claim 1.
12. (Currently Amended) A method for treating ~~or preventing~~ interstitial pulmonary fibrosis, systemic sclerosis, scleroderma, chronic allograft nephropathy, antibody mediated rejection, or lupus, comprising administering an effective amount of a ~~solid~~ crystal form of claim 1 to a subject in need thereof.
13. (Currently Amended) A method for treating ~~or preventing~~ liver fibrotic disorders, diabetes, metabolic syndrome leading to liver fibrotic disorders, or a conditions treatable or preventable by inhibition of a kinase pathway, comprising administering an effective amount of a ~~solid~~ crystal form of claim 1 to a subject in need thereof.

14. (Cancelled)
15. (Cancelled)
16. (Cancelled)
17. (Cancelled)
18. (Cancelled)
19. (Cancelled)
20. (Cancelled)
21. (Cancelled)
22. (New) A method of inhibiting a JNK1 or JNK2 kinase in a cell expressing said JNK1 or JNK2 kinase, comprising contacting said cell with an effective amount of a crystal form of claim 2.
23. (New) A method for treating interstitial pulmonary fibrosis, systemic sclerosis, scleroderma, chronic allograft nephropathy, antibody mediated rejection, or lupus, comprising administering an effective amount of a crystal form of claim 2 to a subject in need thereof.
24. (New) A method for treating liver fibrotic disorders, diabetes, metabolic syndrome leading to liver fibrotic disorders, or a conditions treatable or preventable by

inhibition of a kinase pathway, comprising administering an effective amount of a crystal form of claim 2 to a subject in need thereof.

25. (New) A method of inhibiting a JNK1 or JNK2 kinase in a cell expressing said JNK1 or JNK2 kinase, comprising contacting said cell with an effective amount of a crystal form of claim 3.
26. (New) A method for treating interstitial pulmonary fibrosis, systemic sclerosis, scleroderma, chronic allograft nephropathy, antibody mediated rejection, or lupus, comprising administering an effective amount of a crystal form of claim 3 to a subject in need thereof.
27. (New) A method for treating liver fibrotic disorders, diabetes, metabolic syndrome leading to liver fibrotic disorders, or a conditions treatable or preventable by inhibition of a kinase pathway, comprising administering an effective amount of a crystal form of claim 3 to a subject in need thereof.
28. (New) A method of inhibiting a JNK1 or JNK2 kinase in a cell expressing said JNK1 or JNK2 kinase, comprising contacting said cell with an effective amount of a crystal form of claim 4.
29. (New) A method for treating interstitial pulmonary fibrosis, systemic sclerosis, scleroderma, chronic allograft nephropathy, antibody mediated rejection, or lupus, comprising administering an effective amount of a crystal form of claim 4 to a subject in need thereof.
30. (New) A method for treating liver fibrotic disorders, diabetes, metabolic syndrome leading to liver fibrotic disorders, or a conditions treatable or preventable by inhibition of a kinase pathway, comprising administering an effective amount of a crystal form of claim 4 to a subject in need thereof.
31. (New) A method of inhibiting a JNK1 or JNK2 kinase in a cell expressing said JNK1 or JNK2 kinase, comprising contacting said cell with an effective amount of a crystal form of claim 5.

32. (New) A method for treating interstitial pulmonary fibrosis, systemic sclerosis, scleroderma, chronic allograft nephropathy, antibody mediated rejection, or lupus, comprising administering an effective amount of a crystal form of claim 5 to a subject in need thereof.
33. (New) A method for treating liver fibrotic disorders, diabetes, metabolic syndrome leading to liver fibrotic disorders, or a conditions treatable or preventable by inhibition of a kinase pathway, comprising administering an effective amount of a crystal form of claim 5 to a subject in need thereof.
34. (New) A method of inhibiting a JNK1 or JNK2 kinase in a cell expressing said JNK1 or JNK2 kinase, comprising contacting said cell with an effective amount of a crystal form of claim 6.
35. (New) A method for treating interstitial pulmonary fibrosis, systemic sclerosis, scleroderma, chronic allograft nephropathy, antibody mediated rejection, or lupus, comprising administering an effective amount of a crystal form of claim 6 to a subject in need thereof.
36. (New) A method for treating liver fibrotic disorders, diabetes, metabolic syndrome leading to liver fibrotic disorders, or a conditions treatable or preventable by inhibition of a kinase pathway, comprising administering an effective amount of a crystal form of claim 6 to a subject in need thereof.
37. (New) A method of inhibiting a JNK1 or JNK2 kinase in a cell expressing said JNK1 or JNK2 kinase, comprising contacting said cell with an effective amount of a crystal form of claim 7.
38. (New) A method for treating interstitial pulmonary fibrosis, systemic sclerosis, scleroderma, chronic allograft nephropathy, antibody mediated rejection, or lupus, comprising administering an effective amount of a crystal form of claim 7 to a subject in need thereof.

39. (New) A method for treating liver fibrotic disorders, diabetes, metabolic syndrome leading to liver fibrotic disorders, or a conditions treatable or preventable by inhibition of a kinase pathway, comprising administering an effective amount of a crystal form of claim 7 to a subject in need thereof.
40. (New) A method of inhibiting a JNK1 or JNK2 kinase in a cell expressing said JNK1 or JNK2 kinase, comprising contacting said cell with an effective amount of a crystal form of claim 8.
41. (New) A method for treating interstitial pulmonary fibrosis, systemic sclerosis, scleroderma, chronic allograft nephropathy, antibody mediated rejection, or lupus, comprising administering an effective amount of a crystal form of claim 8 to a subject in need thereof.
42. (New) A method for treating liver fibrotic disorders, diabetes, metabolic syndrome leading to liver fibrotic disorders, or a conditions treatable or preventable by inhibition of a kinase pathway, comprising administering an effective amount of a crystal form of claim 8 to a subject in need thereof.
43. (New) A method of inhibiting a JNK1 or JNK2 kinase in a cell expressing said JNK1 or JNK2 kinase, comprising contacting said cell with an effective amount of a crystal form of claim 9.
44. (New) A method for treating interstitial pulmonary fibrosis, systemic sclerosis, scleroderma, chronic allograft nephropathy, antibody mediated rejection, or lupus, comprising administering an effective amount of a crystal form of claim 9 to a subject in need thereof.
45. (New) A method for treating liver fibrotic disorders, diabetes, metabolic syndrome leading to liver fibrotic disorders, or a conditions treatable or preventable by inhibition of a kinase pathway, comprising administering an effective amount of a crystal form of claim 9 to a subject in need thereof.

REMARKS

Upon entry of the presently made amendments, claims 1-9, 11-13 and 22-45 will be pending. Claims 10 and 14-21 have been cancelled, without prejudice.

Claims 1-9 and 11-13 have been amended, without prejudice, to clarify the claimed subject matter.

New claims 22-45 have been added, which correspond to the form of claims 11-13.

No new matter has been added.

Applicant reserves their right to prosecute the subject matter of any cancelled claim, any amended claim, any withdrawn claim or any unclaimed subject matter in one or more related applications.

Applicant respectfully requests that the above remarks be entered in the present application file. No fees are believed to be due in connection with this Amendment other than the additional claims fees being paid concurrently via EFS-web; however, in the event that any fees are due, please charge the required fees to Jones Day Deposit Account No. 50-3013.

Respectfully submitted,

Date: February 4, 2016

/Michael J. Bruner/

By: Michael J. Bruner (Reg. No. 47,458)

JONES DAY

222 East 41st Street

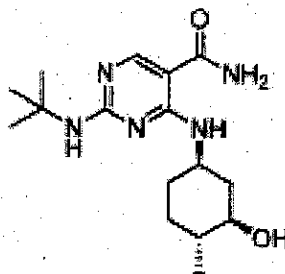
New York, New York 10017

(404) 581-8614

Lista de reivindicaciones

Lo que se reivindica es:

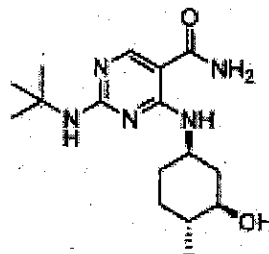
1. (Modificada) La forma cristalina A del ~~Una forma de cristal caracterizada porque comprende el Compuesto 1, o un tautómero del mismo:~~



1

que tiene un patrón de difracción en polvo por rayos X que comprende picos en aproximadamente 10.55, 13.61 y 19.84° 2θ.

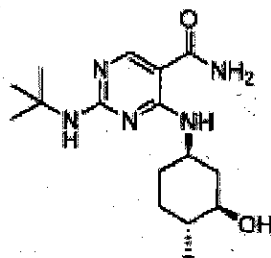
2. (Modificada) La forma cristalina B del ~~Una forma de cristal caracterizada porque comprende el Compuesto 1, o un tautómero del mismo:~~



1

que tiene un patrón de difracción en polvo por rayos X que comprende picos en aproximadamente 9.80, 17.29 y 21.74° 2θ.

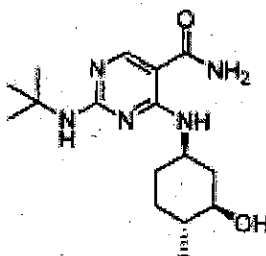
3. (Modificada) La forma cristalina C del ~~Una forma de cristal caracterizada porque comprende el Compuesto 1, o un tautómero del mismo:~~



1

que tiene un patrón de difracción en polvo por rayos X que comprende picos en aproximadamente 9.83, 17.26 y 21.86° 2 θ .

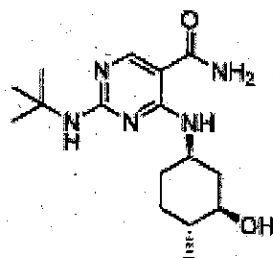
4. (Modificada) La forma cristalina D del ~~Una forma de cristal caracterizada porque comprende el Compuesto 1, o un tautómero del mismo:~~



1

que tiene un patrón de difracción en polvo por rayos X que comprende picos en aproximadamente 10.37, 13.41 y 19.52° 2 θ .

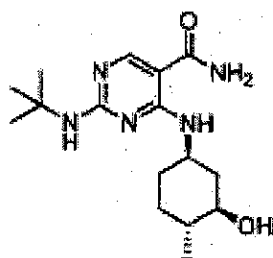
5. (Modificada) La forma cristalina E del ~~Una forma de cristal caracterizada porque comprende el Compuesto 1, o un tautómero del mismo:~~



1

que tiene un patrón de difracción en polvo por rayos X que comprende picos en aproximadamente 9.92, 17.29 y 21.81° 2θ.

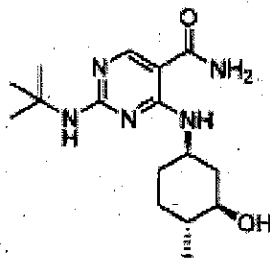
6. (Modificada) La forma cristalina F del ~~Una forma de cristal caracterizada porque comprende el Compuesto 1, o un tautómero del mismo:~~



1

que tiene un patrón de difracción en polvo por rayos X que comprende picos en aproximadamente 18.53, 20.85 y 21.10° 2θ.

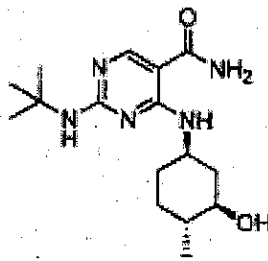
7. (Modificada) La forma cristalina G del ~~Una forma de cristal caracterizada porque comprende el Compuesto 1, o un tautómero del mismo:~~



1

que tiene un patrón de difracción en polvo por rayos X que comprende picos en aproximadamente 9.51, 17.90 y 21.28° 2θ.

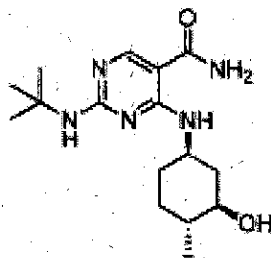
8. (Modificada) La forma cristalina H del ~~Una forma de cristal caracterizada porque comprende el Compuesto 1, o un tautómero del mismo:~~



1

que tiene un patrón de difracción en polvo por rayos X que comprende picos en aproximadamente 9.74, 17.22 y 21.76° 2θ.

9. (Modificada) La forma cristalina I del ~~Una forma de cristal caracterizada porque comprende el Compuesto 1, o un tautómero del mismo:~~



1

que tiene un patrón de difracción en polvo por rayos X que comprende picos en aproximadamente 7.94, 16.00 y 18.27° 2θ.

10. (Cancelada)
11. (Modificada) Un método para el tratamiento o prevención de condiciones tratables o prevenibles por inhibición de una ruta metabólica de quinasa, que comprende administrar una cantidad efectiva de una forma sólida de la reivindicación 1 a un sujeto que necesite de esta.
12. Un método para el tratamiento o prevención de fibrosis pulmonar intersticial, esclerosis sistémica, escleroderma, nefropatía crónica de aloinjerto, rechazo mediado por anticuerpos, o lupus, que comprende administrar de una cantidad efectiva de una forma sólida de la reivindicación 1 a un sujeto que necesite de esta.
13. Un método para el tratamiento o prevención de desórdenes fibróticos hepáticos, diabetes, síndrome metabólico que lleva a desórdenes fibróticos hepáticos o condiciones tratables o prevenibles por la inhibición de una ruta metabólica de quinasa, que comprende administrar de una cantidad efectiva de una forma sólida de la reivindicación 1 a un sujeto que necesite de esta.
14. (Cancelada)
15. (Cancelada)
16. (Cancelada)
17. (Cancelada)

18. (Cancelada)
19. (Cancelada)
20. (Cancelada)
21. (Cancelada)
22. (Nueva) Un método de inhibición de quinasa JNK1 o JNK2 en una célula que expresa dicha quinasa JNK1 o JNK2, que comprende poner en contacto dicha célula con una cantidad efectiva de una forma cristalina de la reivindicación 2.
23. (Nueva) Un método de tratamiento de fibrosis pulmonar intersticial, esclerosis sistémica, escleroderma, nefropatía crónica de aloinjerto, rechazo mediado por anticuerpos, o lupus, que comprende administrar una cantidad efectiva de una forma cristalina de la reivindicación 2 a un sujeto que necesite de esta.
24. (Nueva) Un método para el tratamiento de desórdenes fibróticos hepáticos, diabetes, síndrome metabólico que lleva a desórdenes fibróticos hepáticos, o condiciones tratables o prevenibles por la inhibición de una ruta metabólica de quinasa, que comprende la administración de una cantidad efectiva de una forma cristalina de la reivindicación 2 a un sujeto en necesidad de esta.
25. (Nueva) Un método de inhibición de quinasa JNK1 o JNK2 en una célula que expresa dicha quinasa JNK1 o JNK2, que comprende poner en contacto dicha célula con una cantidad efectiva de una forma cristalina de la reivindicación 3.
26. (Nueva) Un método de tratamiento de fibrosis pulmonar intersticial, esclerosis sistémica, escleroderma, nefropatía crónica de aloinjerto, rechazo mediado por anticuerpos, o lupus, que comprende administrar una cantidad efectiva de una forma cristalina de la reivindicación 3 a un sujeto que necesite de esta.
27. (Nueva) Un método para el tratamiento de desórdenes fibróticos hepáticos, diabetes, síndrome metabólico que lleva a desórdenes fibróticos hepáticos, o condiciones tratables o prevenibles por la inhibición de una ruta metabólica de quinasa, que comprende la administración de una cantidad efectiva de una forma cristalina de la reivindicación 3 a un sujeto en necesidad de esta.

28. (Nueva) Un método de inhibición de quinasa JNK1 o JNK2 en una célula que expresa dicha quinasa JNK1 o JNK2, que comprende poner en contacto dicha célula con una cantidad efectiva de una forma cristalina de la reivindicación 4.
29. (Nueva) Un método de tratamiento de fibrosis pulmonar intersticial, esclerosis sistémica, escleroderma, nefropatía crónica de aloinjerto, rechazo mediado por anticuerpos, o lupus, que comprende administrar una cantidad efectiva de una forma cristalina de la reivindicación 4 a un sujeto que necesite de esta.
30. (Nueva) Un método para el tratamiento de desórdenes fibróticos hepáticos, diabetes, síndrome metabólico que lleva a desórdenes fibróticos hepáticos, o condiciones tratables o prevenibles por la inhibición de una ruta metabólica de quinasa, que comprende la administración de una cantidad efectiva de una forma cristalina de la reivindicación 4 a un sujeto en necesidad de esta.
31. (Nueva) Un método de inhibición de quinasa JNK1 o JNK2 en una célula que expresa dicha quinasa JNK1 o JNK2, que comprende poner en contacto dicha célula con una cantidad efectiva de una forma cristalina de la reivindicación 5.
32. (Nueva) Un método de tratamiento de fibrosis pulmonar intersticial, esclerosis sistémica, escleroderma, nefropatía crónica de aloinjerto, rechazo mediado por anticuerpos, o lupus, que comprende administrar una cantidad efectiva de una forma cristalina de la reivindicación 5 a un sujeto que necesite de esta.
33. (Nueva) Un método para el tratamiento de desórdenes fibróticos hepáticos, diabetes, síndrome metabólico que lleva a desórdenes fibróticos hepáticos, o condiciones tratables o prevenibles por la inhibición de una ruta metabólica de quinasa, que comprende la administración de una cantidad efectiva de una forma cristalina de la reivindicación 5 a un sujeto en necesidad de esta.
34. (Nueva) Un método de inhibición de quinasa JNK1 o JNK2 en una célula que expresa dicha quinasa JNK1 o JNK2, que comprende poner en contacto dicha célula con una cantidad efectiva de una forma cristalina de la reivindicación 6.
35. (Nueva) Un método de tratamiento de fibrosis pulmonar intersticial, esclerosis sistémica, escleroderma, nefropatía crónica de aloinjerto, rechazo mediado por

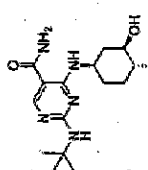
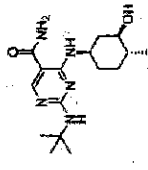
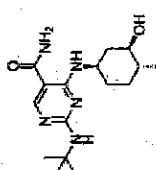
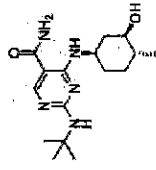
anticuerpos, o lupus, que comprende administrar una cantidad efectiva de una forma cristalina de la reivindicación 6 a un sujeto que necesite de esta.

36. (Nueva) Un método para el tratamiento de desórdenes fibróticos hepáticos, diabetes, síndrome metabólico que lleva a desórdenes fibróticos hepáticos, o condiciones tratables o prevenibles por la inhibición de una ruta metabólica de quinasa, que comprende la administración de una cantidad efectiva de una forma cristalina de la reivindicación 6 a un sujeto en necesidad de esta.
37. (Nueva) Un método de inhibición de quinasa JNK1 o JNK2 en una célula que expresa dicha quinasa JNK1 o JNK2, que comprende poner en contacto dicha célula con una cantidad efectiva de una forma cristalina de la reivindicación 7.
38. (Nueva) Un método de tratamiento de fibrosis pulmonar intersticial, esclerosis sistémica, escleroderma, nefropatía crónica de aloinjerto, rechazo mediado por anticuerpos, o lupus, que comprende administrar una cantidad efectiva de una forma cristalina de la reivindicación 7 a un sujeto que necesite de esta.
39. (Nueva) Un método para el tratamiento de desórdenes fibróticos hepáticos, diabetes, síndrome metabólico que lleva a desórdenes fibróticos hepáticos, o condiciones tratables o prevenibles por la inhibición de una ruta metabólica de quinasa, que comprende la administración de una cantidad efectiva de una forma cristalina de la reivindicación 7 a un sujeto en necesidad de esta.
40. (Nueva) Un método de inhibición de quinasa JNK1 o JNK2 en una célula que expresa dicha quinasa JNK1 o JNK2, que comprende poner en contacto dicha célula con una cantidad efectiva de una forma cristalina de la reivindicación 8.
41. (Nueva) Un método de tratamiento de fibrosis pulmonar intersticial, esclerosis sistémica, escleroderma, nefropatía crónica de aloinjerto, rechazo mediado por anticuerpos, o lupus, que comprende administrar una cantidad efectiva de una forma cristalina de la reivindicación 8 a un sujeto que necesite de esta.
42. (Nueva) Un método para el tratamiento de desórdenes fibróticos hepáticos, diabetes, síndrome metabólico que lleva a desórdenes fibróticos hepáticos, o condiciones tratables o prevenibles por la inhibición de una ruta metabólica de

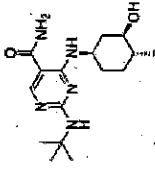
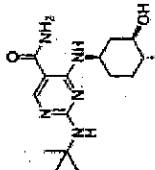
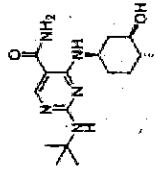
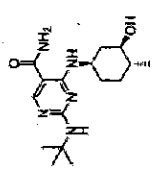
quinasa, que comprende la administración de una cantidad efectiva de una forma cristalina de la reivindicación 8 a un sujeto en necesidad de esta.

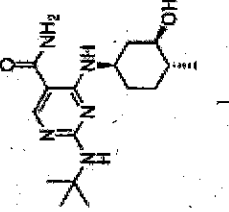
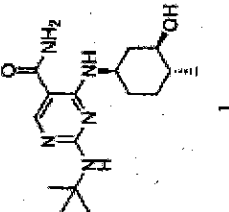
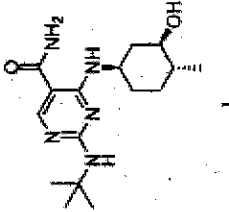
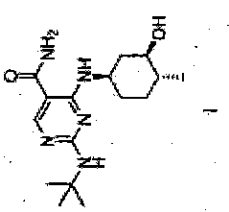
43. (Nueva) Un método de inhibición de quinasa JNK1 o JNK2 en una célula que expresa dicha quinasa JNK1 o JNK2, que comprende poner en contacto dicha célula con una cantidad efectiva de una forma cristalina de la reivindicación 9.
44. (Nueva) Un método de tratamiento de fibrosis pulmonar intersticial, esclerosis sistémica, escleroderma, nefropatía crónica de aloinjerto, rechazo mediado por anticuerpos, o lupus, que comprende administrar una cantidad efectiva de una forma cristalina de la reivindicación 9 a un sujeto que necesite de esta.
45. (Nueva) Un método para el tratamiento de desórdenes fibróticos hepáticos, diabetes, síndrome metabólico que lleva a desórdenes fibróticos hepáticos, o condiciones tratables o prevenibles por la inhibición de una ruta metabólica de quinasa, que comprende la administración de una cantidad efectiva de una forma cristalina de la reivindicación 9 a un sujeto en necesidad de esta.

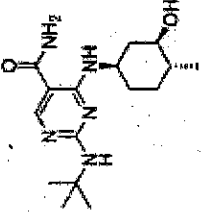
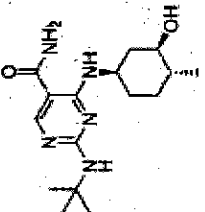
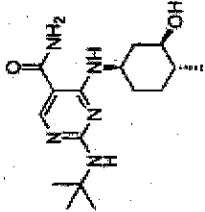
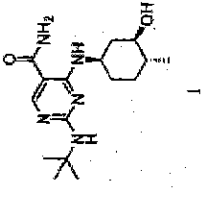
TABLA DE CORRESPONDENCIA ENTRE LAS REIVINDICACIONES CONCEDIDAS POR LA USPTO Y LAS REIVINDICACIONES PENDIENTES ANTE LA SIC

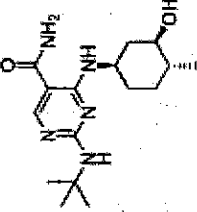
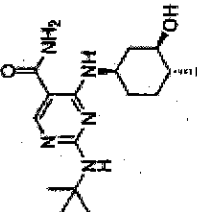
1a. La forma cristalina A del Compuesto 1, o un tautómero del mismo: 	1. La forma cristalina A del Compuesto 1, o un tautómero del mismo: 	que tiene un patrón de difracción en polvo por rayos X que comprende picos en aproximadamente 10.55, 13.61 y 19.84° 2θ.	que tiene un patrón de difracción en polvo por rayos X que comprende picos en aproximadamente 10.55, 11.86, 13.61, 17.20, 17.85, 18.04, 19.56, 19.84, 22.90 y 24.36° 2θ.
2. La forma cristalina B del Compuesto 1, o un tautómero del mismo:? 	2. La forma cristalina B del Compuesto 1, o un tautómero del mismo: 	que tiene un patrón de difracción en polvo por rayos X que comprende picos en aproximadamente 9.80, 10.30, 14.62, 17.29, 18.23, 20.66, 21.74, 25.88, 26.86 y 30.55° 2θ.	que tiene un patrón de difracción en polvo por rayos X que comprende picos en aproximadamente 9.80, 10.30, 14.62, 17.29, 18.23, 20.66, 21.74, 25.88, 26.86 y 30.55° 2θ.

Las reivindicaciones actualmente pendientes ante la SIC tienen un alcance similar a las concedidas por la USPTO, incluso, se encuentran más restringidas en el número de picos del patrón de difracción en polvo por Rayos X (10 picos).

3. La forma cristalina C del Compuesto 1, o un tautómero del mismo:  que tiene un patrón de difracción en polvo por rayos X que comprende picos en aproximadamente 9.83, 17.26 y 21.86° 2θ.	3. La forma cristalina C del Compuesto 1, o un tautómero del mismo:  que tiene un patrón de difracción en polvo por rayos X que comprende picos en aproximadamente 9.83, 10.21, 12.16, 17.26, 17.61, 18.18, 18.65, 20.46, 21.86 y 25.65° 2θ.
4. La forma cristalina D del Compuesto 1, o un tautómero del mismo:  que tiene un patrón de difracción en polvo por rayos X que comprende picos en aproximadamente 10.37, 13.41 y 19.52° 2θ.	4. La forma cristalina D del Compuesto 1, o un tautómero del mismo:  que tiene un patrón de difracción en polvo por rayos X que comprende picos en aproximadamente 10.37, 13.41, 17.02, 17.54, 17.73, 19.52, 21.54, 22.47, 23.11 y 23.92° 2θ.

5. La forma cristalina E del Compuesto 1, o un tautómero del mismo:  que tiene un patrón de difracción en polvo por rayos X que comprende picos en aproximadamente 9.92, 17.29 y 21.81° 2θ.	5. La forma cristalina E del Compuesto 1, o un tautómero del mismo:  que tiene un patrón de difracción en polvo por rayos X que comprende picos en aproximadamente 9.92, 10.36, 11.97, 14.50, 17.29, 18.37, 20.10, 21.81, 24.17 y 26.45° 2θ.
6. La forma cristalina F del Compuesto 1, o un tautómero del mismo:  que tiene un patrón de difracción en polvo por rayos X que comprende picos en aproximadamente 18.53, 20.85 y 21.10° 2θ.	6. La forma cristalina F del Compuesto 1, o un tautómero del mismo:  que tiene un patrón de difracción en polvo por rayos X que comprende picos en aproximadamente 8.07, 9.21, 12.06, 14.87, 17.45, 17.79, 18.53, 19.65, 20.85 y 21.10° 2θ.

7. La forma cristalina G del Compuesto 1, o un tautómero del mismo:  que tiene un patrón de difracción en polvo por rayos X que comprende picos en aproximadamente 9.51, 17.90 y 21.28° 2θ.	7. La forma cristalina G del Compuesto 1, o un tautómero del mismo:  que tiene un patrón de difracción en polvo por rayos X que comprende picos en aproximadamente 9.51, 10.34, 16.94, 17.33, 17.90, 18.58, 21.28, 24.33, 28.83 y 31.22° 2θ.
8. La forma cristalina H del Compuesto 1, o un tautómero del mismo:  que tiene un patrón de difracción en polvo por rayos X que comprende picos en aproximadamente 9.74, 17.22 y 21.76° 2θ.	8. La forma cristalina H del Compuesto 1, o un tautómero del mismo:  que tiene un patrón de difracción en polvo por rayos X que comprende picos en aproximadamente 9.74, 10.23, 14.64, 17.22, 18.04, 18.55, 21.76, 24.18, 28.43 y 30.54° 2θ.

9. La forma cristalina I del Compuesto 1, o un tautómero del mismo:  que tiene un patrón de difracción en polvo por rayos X que comprende picos en aproximadamente 7.94, 16.00 y 18.27° 2θ.	9. La forma cristalina I del Compuesto 1, o un tautómero del mismo:  que tiene un patrón de difracción en polvo por rayos X que comprende picos en aproximadamente 7.94, 10.50, 10.80, 11.86, 13.54, 16.00, 18.27, 20.65, 24.12 y 17.4° 2θ.
10. Un método para el tratamiento o prevención de condiciones tratables o prevenibles por inhibición de una ruta metabólica de quinasa, que comprende administrar una cantidad efectiva de una forma sólida de la reivindicación 1 a un sujeto que necesite de esta. 11. Un método para el tratamiento o prevención de fibrosis pulmonar intersticial, esclerosis sistémica, escleroderma, nefropatía crónica de aloinjerto, rechazo mediado por anticuerpos, o lupus, que comprende administrar de una cantidad efectiva de una forma sólida de la reivindicación 1 a un sujeto que necesite de esta.	10. Un método para el tratamiento o prevención de condiciones tratables o prevenibles por inhibición de una ruta metabólica de quinasa, que comprende administrar una cantidad efectiva de una forma sólida de la reivindicación 1 a un sujeto que necesite de esta. 11. Un método para el tratamiento o prevención de fibrosis pulmonar intersticial, esclerosis sistémica, escleroderma, nefropatía crónica de aloinjerto, rechazo mediado por anticuerpos, o lupus, que comprende administrar de una cantidad efectiva de una forma sólida de la reivindicación 1 a un sujeto que necesite de esta.

12. Un método para el tratamiento o prevención de desórdenes fibróticos hepáticos, diabetes, o síndrome metabólico que lleva a desórdenes fibróticos hepáticos, que comprende la administración de una cantidad efectiva de una forma sólida de la reivindicación 1 a un sujeto que necesite de esta.	12. Un método para el tratamiento o prevención de desórdenes fibróticos hepáticos, diabetes, o síndrome metabólico que lleva a desórdenes fibróticos hepáticos, que comprende la administración de una cantidad efectiva de una forma sólida de la reivindicación 1 a un sujeto que necesite de esta.
13. Un método de inhibición de quinasa JNK1 o JNK2 en una célula que expresa dicha quinasa JNK1 o JNK2, que comprende poner en contacto dicha célula con una cantidad efectiva de una forma cristalina de la reivindicación 2.	13. Un método de inhibición de quinasa JNK1 o JNK2 en una célula que expresa dicha quinasa JNK1 o JNK2, que comprende poner en contacto dicha célula con una cantidad efectiva de una forma cristalina de la reivindicación 2.
14. Un método de tratamiento de fibrosis pulmonar intersticial, esclerosis sistémica, escleroderma, nefropatía crónica de aloinjerto, rechazo mediado por anticuerpos, o lupus, que comprende administrar una cantidad efectiva de una forma cristalina de la reivindicación 2 a un sujeto que necesite de esta.	14. Un método de tratamiento de fibrosis pulmonar intersticial, esclerosis sistémica, escleroderma, nefropatía crónica de aloinjerto, rechazo mediado por anticuerpos, o lupus, que comprende administrar una cantidad efectiva de una forma cristalina de la reivindicación 2 a un sujeto que necesite de esta.
15. Un método para el tratamiento de desórdenes fibróticos hepáticos, diabetes, o síndrome metabólico que lleva a desórdenes fibróticos hepáticos, que comprende la administración de una cantidad efectiva de una forma cristalina de la reivindicación 2 a un sujeto en necesidad de esta.	15. Un método para el tratamiento de desórdenes fibróticos hepáticos, diabetes, o síndrome metabólico que lleva a desórdenes fibróticos hepáticos, que comprende la administración de una cantidad efectiva de una forma cristalina de la reivindicación 2 a un sujeto en necesidad de esta.
16. Un método de inhibición de quinasa JNK1 o JNK2 en una célula que expresa dicha quinasa JNK1 o JNK2, que comprende poner en contacto dicha célula con una cantidad efectiva de una forma cristalina de la reivindicación 3.	16. Un método de inhibición de quinasa JNK1 o JNK2 en una célula que expresa dicha quinasa JNK1 o JNK2, que comprende poner en contacto dicha célula con una cantidad efectiva de una forma cristalina de la reivindicación 3.

17. Un método de tratamiento de fibrosis pulmonar intersticial, esclerosis sistémica, escleroderma, nefropatía crónica de aloinjerto, rechazo mediado por anticuerpos, o lupus, que comprende administrar una cantidad efectiva de una forma cristalina de la reivindicación 3 a un sujeto que necesite de esta. 18. Un método para el tratamiento de desórdenes fibróticos hepáticos, diabetes, o síndrome metabólico que lleva a desórdenes fibróticos hepáticos, que comprende la administración de una cantidad efectiva de una forma cristalina de la reivindicación 3 a un sujeto en necesidad de esta. 19. Un método de inhibición de quinasa JNK1 o JNK2 en una célula que expresa dicha quinasa JNK1 o JNK2, que comprende poner en contacto dicha célula con una cantidad efectiva de una forma cristalina de la reivindicación 4. 20. Un método de tratamiento de fibrosis pulmonar intersticial, esclerosis sistémica, escleroderma, nefropatía crónica de aloinjerto, rechazo mediado por anticuerpos, o lupus, que comprende administrar una cantidad efectiva de una forma cristalina de la reivindicación 4 a un sujeto que necesite de esta. 21. Un método para el tratamiento de desórdenes fibróticos hepáticos, diabetes, o síndrome metabólico que lleva a desórdenes fibróticos hepáticos, que	17. Un método de tratamiento de fibrosis pulmonar intersticial, esclerosis sistémica, escleroderma, nefropatía crónica de aloinjerto, rechazo mediado por anticuerpos, o lupus, que comprende administrar una cantidad efectiva de una forma cristalina de la reivindicación 3 a un sujeto que necesite de esta. 18. Un método para el tratamiento de desórdenes fibróticos hepáticos, diabetes, o síndrome metabólico que lleva a desórdenes fibróticos hepáticos, que comprende la administración de una cantidad efectiva de una forma cristalina de la reivindicación 3 a un sujeto en necesidad de esta. 19. Un método de inhibición de quinasa JNK1 o JNK2 en una célula que expresa dicha quinasa JNK1 o JNK2, que comprende poner en contacto dicha célula con una cantidad efectiva de una forma cristalina de la reivindicación 4. 20. Un método de tratamiento de fibrosis pulmonar intersticial, esclerosis sistémica, escleroderma, nefropatía crónica de aloinjerto, rechazo mediado por anticuerpos, o lupus, que comprende administrar una cantidad efectiva de una forma cristalina de la reivindicación 4 a un sujeto que necesite de esta. 21. Un método para el tratamiento de desórdenes fibróticos hepáticos, diabetes, o síndrome metabólico que lleva a desórdenes fibróticos hepáticos, que
--	--

comprende la administración de una cantidad efectiva de una forma cristalina de la reivindicación 4 a un sujeto en necesidad de esta.	comprende la administración de una cantidad efectiva de una forma cristalina de la reivindicación 4 a un sujeto en necesidad de esta.
22. Un método de inhibición de quinasas JNK1 o JNK2 en una célula que expresa dicha quinasas JNK1 o JNK2, que comprende poner en contacto dicha célula con una cantidad efectiva de una forma cristalina de la reivindicación 5.	22. Un método de inhibición de quinasas JNK1 o JNK2 en una célula que expresa dicha quinasas JNK1 o JNK2, que comprende poner en contacto dicha célula con una cantidad efectiva de una forma cristalina de la reivindicación 5.
23. Un método de tratamiento de fibrosis pulmonar intersticial, esclerosis sistémica, escleroderma, nefropatía crónica de aloinjerto, rechazo mediado por anticuerpos, o lupus, que comprende administrar una cantidad efectiva de una forma cristalina de la reivindicación 5 a un sujeto que necesite de esta.	23. Un método de tratamiento de fibrosis pulmonar intersticial, esclerosis sistémica, escleroderma, nefropatía crónica de aloinjerto, rechazo mediado por anticuerpos, o lupus, que comprende administrar una cantidad efectiva de una forma cristalina de la reivindicación 5 a un sujeto que necesite de esta.
24. Un método para el tratamiento de desórdenes fibróticos hepáticos, diabetes, o síndrome metabólico que lleva a desórdenes fibróticos hepáticos, que comprende la administración de una cantidad efectiva de una forma cristalina de la reivindicación 5 a un sujeto en necesidad de esta.	24. Un método para el tratamiento de desórdenes fibróticos hepáticos, diabetes, o síndrome metabólico que lleva a desórdenes fibróticos hepáticos, que comprende la administración de una cantidad efectiva de una forma cristalina de la reivindicación 5 a un sujeto en necesidad de esta.
25. Un método de inhibición de quinasas JNK1 o JNK2 en una célula que expresa dicha quinasas JNK1 o JNK2, que comprende poner en contacto dicha célula con una cantidad efectiva de una forma cristalina de la reivindicación 6.	25. Un método de inhibición de quinasas JNK1 o JNK2 en una célula que expresa dicha quinasas JNK1 o JNK2, que comprende poner en contacto dicha célula con una cantidad efectiva de una forma cristalina de la reivindicación 6.
26. Un método de tratamiento de fibrosis pulmonar intersticial, esclerosis sistémica, escleroderma,	26. Un método de tratamiento de fibrosis pulmonar intersticial, esclerosis sistémica, escleroderma,

nefropatía crónica de aloinjerto, rechazo mediado por anticuerpos, o lupus, que comprende administrar una cantidad efectiva de una forma cristalina de la reivindicación 6 a un sujeto que necesite de esta.	nefropatía crónica de aloinjerto, rechazo mediado por anticuerpos, o lupus, que comprende administrar una cantidad efectiva de una forma cristalina de la reivindicación 6 a un sujeto que necesite de esta.
27. Un método para el tratamiento de desórdenes fibróticos hepáticos, diabetes, o síndrome metabólico que lleva a desórdenes fibróticos hepáticos, que comprende la administración de una cantidad efectiva de una forma cristalina de la reivindicación 6 a un sujeto en necesidad de esta.	27. Un método para el tratamiento de desórdenes fibróticos hepáticos, diabetes, o síndrome metabólico que lleva a desórdenes fibróticos hepáticos, que comprende la administración de una cantidad efectiva de una forma cristalina de la reivindicación 6 a un sujeto en necesidad de esta.
28. Un método de inhibición de quinasa JNK1 o JNK2 en una célula que expresa dicha quinasa JNK1 o JNK2, que comprende poner en contacto dicha célula con una cantidad efectiva de una forma cristalina de la reivindicación 7.	28. Un método de inhibición de quinasa JNK1 o JNK2 en una célula que expresa dicha quinasa JNK1 o JNK2, que comprende poner en contacto dicha célula con una cantidad efectiva de una forma cristalina de la reivindicación 7.
29. Un método de tratamiento de fibrosis pulmonar intersticial, esclerosis sistémica, escleroderma, nefropatía crónica de aloinjerto, rechazo mediado por anticuerpos, o lupus, que comprende administrar una cantidad efectiva de una forma cristalina de la reivindicación 7 a un sujeto que necesite de esta.	29. Un método de tratamiento de fibrosis pulmonar intersticial, esclerosis sistémica, escleroderma, nefropatía crónica de aloinjerto, rechazo mediado por anticuerpos, o lupus, que comprende administrar una cantidad efectiva de una forma cristalina de la reivindicación 7 a un sujeto que necesite de esta.
30. Un método para el tratamiento de desórdenes fibróticos hepáticos, diabetes, o síndrome metabólico que lleva a desórdenes fibróticos hepáticos, que comprende la administración de una cantidad efectiva de una forma cristalina de la reivindicación 7 a un sujeto en necesidad de esta.	30. Un método para el tratamiento de desórdenes fibróticos hepáticos, diabetes, o síndrome metabólico que lleva a desórdenes fibróticos hepáticos, que comprende la administración de una cantidad efectiva de una forma cristalina de la reivindicación 7 a un sujeto en necesidad de esta.

31. Un método de inhibición de quinasas JNK1 o JNK2 en una célula que expresa dicha quinasas JNK1 o JNK2, que comprende poner en contacto dicha célula con una cantidad efectiva de una forma cristalina de la reivindicación 8.	31. Un método de inhibición de quinasas JNK1 o JNK2 en una célula que expresa dicha quinasas JNK1 o JNK2, que comprende poner en contacto dicha célula con una cantidad efectiva de una forma cristalina de la reivindicación 8.
32. Un método de tratamiento de fibrosis pulmonar intersticial, esclerosis sistémica, escleroderma, nefropatía crónica de aloinjerto, rechazo mediado por anticuerpos, o lupus, que comprende administrar una cantidad efectiva de una forma cristalina de la reivindicación 8 a un sujeto que necesite de esta.	32. Un método de tratamiento de fibrosis pulmonar intersticial, esclerosis sistémica, escleroderma, nefropatía crónica de aloinjerto, rechazo mediado por anticuerpos, o lupus, que comprende administrar una cantidad efectiva de una forma cristalina de la reivindicación 8 a un sujeto que necesite de esta.
33. Un método para el tratamiento de desórdenes fibróticos hepáticos, diabetes, o síndrome metabólico que lleva a desórdenes fibróticos hepáticos, que comprende la administración de una cantidad efectiva de una forma cristalina de la reivindicación 8 a un sujeto en necesidad de esta.	33. Un método para el tratamiento de desórdenes fibróticos hepáticos, diabetes, o síndrome metabólico que lleva a desórdenes fibróticos hepáticos, que comprende la administración de una cantidad efectiva de una forma cristalina de la reivindicación 8 a un sujeto en necesidad de esta.
34. Un método de inhibición de quinasas JNK1 o JNK2 en una célula que expresa dicha quinasas JNK1 o JNK2, que comprende poner en contacto dicha célula con una cantidad efectiva de una forma cristalina de la reivindicación 9.	34. Un método de inhibición de quinasas JNK1 o JNK2 en una célula que expresa dicha quinasas JNK1 o JNK2, que comprende poner en contacto dicha célula con una cantidad efectiva de una forma cristalina de la reivindicación 9.
35. Un método de tratamiento de fibrosis pulmonar intersticial, esclerosis sistémica, escleroderma, nefropatía crónica de aloinjerto, rechazo mediado por anticuerpos, o lupus, que comprende administrar una cantidad efectiva de una forma cristalina de la reivindicación 9 a un sujeto que necesite de esta.	35. Un método de tratamiento de fibrosis pulmonar intersticial, esclerosis sistémica, escleroderma, nefropatía crónica de aloinjerto, rechazo mediado por anticuerpos, o lupus, que comprende administrar una cantidad efectiva de una forma cristalina de la reivindicación 9 a un sujeto que necesite de esta.

	36. Un método para el tratamiento de desórdenes fibróticos hepáticos, diabetes, o síndrome metabólico que lleva a desórdenes fibróticos hepáticos, que comprende la administración de una cantidad efectiva de una forma cristalina de la reivindicación 9 a un sujeto en necesidad de esta.	36. Un método para el tratamiento de desórdenes fibróticos hepáticos, diabetes, o síndrome metabólico que lleva a desórdenes fibróticos hepáticos, que comprende la administración de una cantidad efectiva de una forma cristalina de la reivindicación 9 a un sujeto en necesidad de esta.
--	--	--