

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 17696

Ref. Expediente N° NC2017/0008924

Por la cual se otorga una Patente de Invención

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 26 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 30 de agosto de 2017, con el N° NC2017/0008924, por INCYTE CORPORATION, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “SALES DE INHIBIDOR DE PI3K Y PROCESOS DE PREPARACIÓN”, que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2016/019741 del 26 de febrero de 2016.

SEGUNDO: Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 815 el 16 de enero de 2018, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 12643, notificado el 23 de octubre de 2018, se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

CUARTO: Que el solicitante mediante escrito radicado bajo el N° NC2017/0008924 el 21 de enero de 2019, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó las reivindicaciones 1 a 39 que reemplazan las originalmente presentadas. Se acepta este último capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

QUINTO: Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina *“Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.”*

SEXTO: Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 39 incluidas en el radicado bajo el N° NC2017/0008924 del 21 de enero de 2019, cumplen los requisitos indicados en el considerando anterior y, en consecuencia, este Despacho encuentra procedente conceder para las mismas la patente solicitada.

SÉPTIMO: Que de acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2017/0008924 del 21 de enero de 2019 y teniendo en cuenta el objeto concedido, se modifica el título de la invención el cual quedará de la siguiente manera: “FORMA POLIMÓRFICA DE LA SAL DE ÁCIDO CLORHÍDRICO DEL COMPUESTO (R)-4-(3-((S)-1-(4-AMINO-3-METIL-1H-PIRAZOLO[3,4-D]PIRIMIDIN-1-IL)ETIL)-5-CLORO-2-ETOXI-6-FLUOROFENIL)PIRROLIDIN-2-ONA CON ACTIVIDAD INHIBITORIA P3IK Y SU PROCESO DE PREPARACIÓN”.

Con fundamento en las anteriores consideraciones, el Superintendente de Industria y Comercio,

Ref. Expediente N° NC2017/0008924

RESUELVE

ARTÍCULO PRIMERO: Otorgar patente de invención a la solicitud que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), para la creación titulada:

“FORMA POLIMÓRFICA DE LA SAL DE ÁCIDO CLORHÍDRICO DEL COMPUESTO (R)-4-(3-((S)-1-(4-AMINO-3-METIL-1H-PIRAZOLO[3,4-D]PIRIMIDIN-1-IL)ETIL)-5-CLORO-2-ETOXI-6-FLUOROFENIL)PIRROLIDIN-2-ONA CON ACTIVIDAD INHIBITORIA P3IK Y SU PROCESO DE PREPARACIÓN”

Clasificación IPC: C07D 487/04, A61K 31/519, A61P 35/00.

Reivindicaciones: 1 a 39 incluidas en el radicado bajo el No NC2017/0008924 del 21 de enero de 2019, de acuerdo con el anexo 1.

Titular: INCYTE CORPORATION.

Domicilio: 1801 AUGUSTINE CUT-OFF WILMINGTON, DELAWARE 19803, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA.

Inventores: Pingli LIU, Michael XIA, Zhongjiang JIA, Jiacheng ZHOU, LEI QIAO, William FRIETZE, Chongsheng ERIC SHI, David MELONI, Vaqar SHARIEF, Tai-yuen YUE, Lingkai WENG, Yongchun PAN, Qiyan LIN.

Prioridad(es) N° 27/02/2015, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/121,697.

Solicitud internacional N°: PCT/US2016/019741

Fecha: 26 de febrero de 2016.

Vigente desde: 26 de febrero de 2016

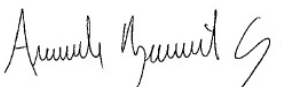
Hasta: 26 de febrero de 2036.

ARTÍCULO SEGUNDO: El titular tendrá los derechos y las obligaciones establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y en las demás disposiciones legales vigentes sobre propiedad industrial, precisando que para mantener vigente la patente se deberá cancelar la tasa anual de mantenimiento, conforme lo dispone el artículo 80 de la referida norma comunitaria.

ARTÍCULO TERCERO: Notificar el contenido de la presente resolución a INCYTE CORPORATION, advirtiéndoles que contra ella procede el recurso de reposición, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 29 de mayo de 2019



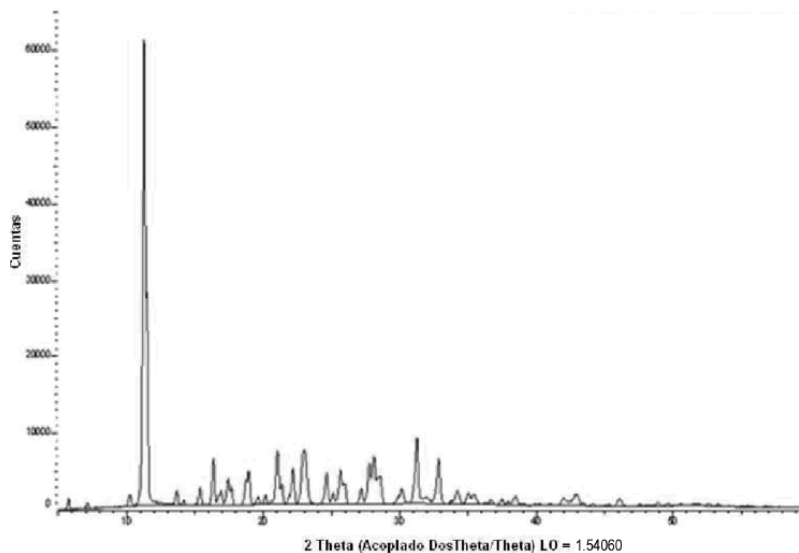
ANDRÉS BARRETO GONZÁLEZ
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

ANEXO 1

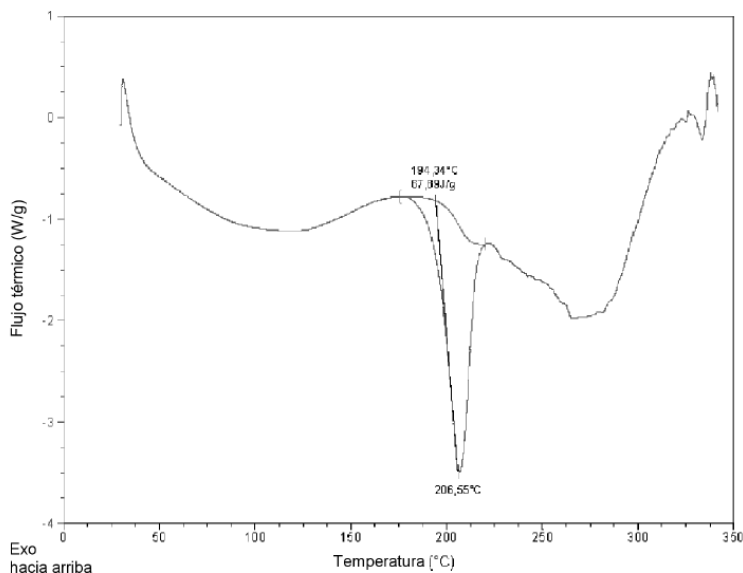
REIVINDICACIONES CONCEDIDAS

1. Una sal que es sal de ácido clorhídrico de (R)-4-(3-((S)-1-(4-amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-cloro-2-etoxi-6-fluorofenil)pirrolidin-2-ona, que es cristalina;

en donde la sal tiene un perfil de XRPD sustancialmente como se muestra en la siguiente figura:



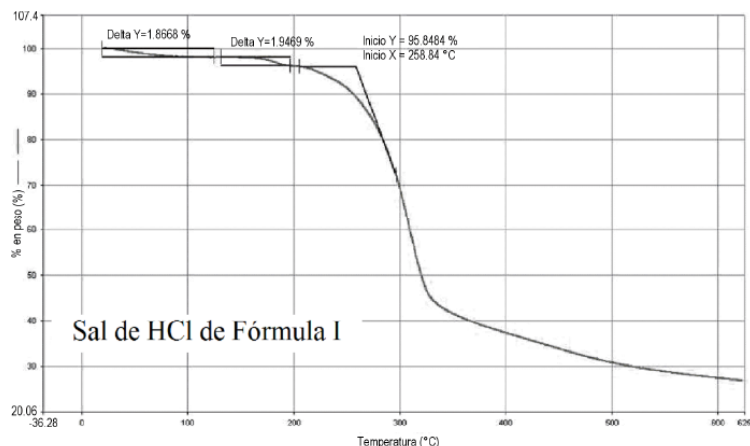
en donde la sal tiene un termograma de DSC sustancialmente como se muestra en la siguiente figura, que tiene picos endotérmicos a $207^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$:



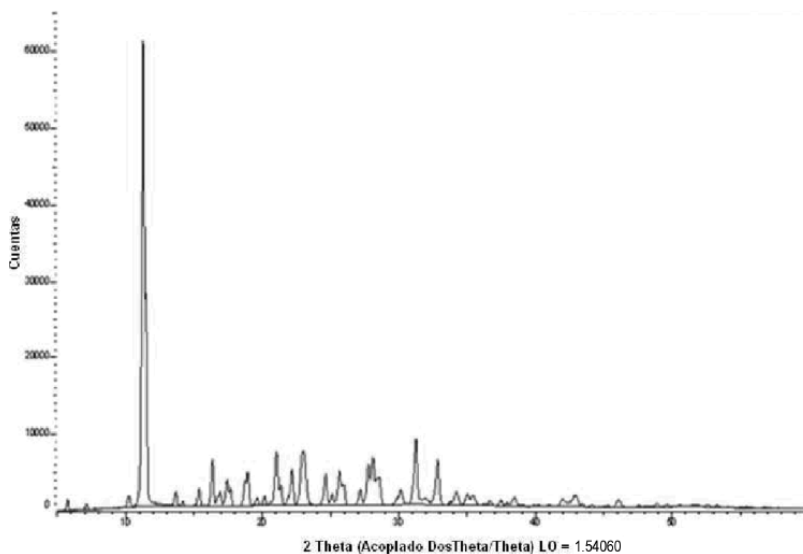
; y

en donde la sal tiene un termograma de TGA sustancialmente como se muestra en la siguiente figura:

Ref. Expediente N° NC2017/0008924

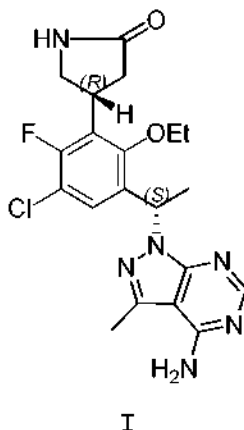


2. Una sal que es la sal de ácido clorhídrico de (R)-4-(3-((S)-1-(4-amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-cloro-2-etoxi-6-fluorofenil)pirrolidin-2-ona, que es cristalina, con picos de XRPD, en términos de 2-teta $\pm 0.2^\circ$, de 11.3° , 16.4° , 21.0° , 23.0° , 28.1° , 31.2° y 32.8° ; en donde la sal tiene un perfil de XRPD sustancialmente como se muestra en la siguiente figura:



3. La sal de la reivindicación 1 o 2 que es una proporción estequiométrica 1:1 de (R)-4-(3-((S)-1-(4-amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-cloro-2-etoxi-6-fluorofenil)pirrolidin-2-ona con respecto al ácido clorhídrico.
4. Una composición farmacéutica que comprende una sal de la reivindicación 1 o 2 y un portador farmacéuticamente aceptable.
5. Un proceso de preparación de la sal de la reivindicación 1 o 2, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula I:

Ref. Expediente N° NC2017/0008924



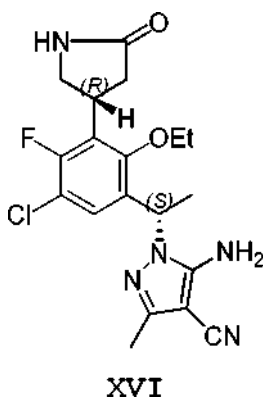
con ácido clorhídrico para formar dicha sal;

en donde el proceso comprende añadir ácido clorhídrico al compuesto de Fórmula I para formar una suspensión espesa;

calentar dicha suspensión a una temperatura de aproximadamente 45°C a aproximadamente 55°C para formar una solución; y

enfriar la solución a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 5°C para cristalizar dicha sal.

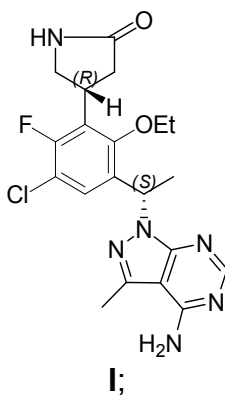
6. El proceso de la reivindicación 5, en el que dicho ácido clorhídrico es ácido clorhídrico acuoso 1 M.
7. El proceso de las reivindicaciones 5 o 6, en donde 3.3 a 3.7 equivalentes de ácido clorhídrico se usan en base a 1 equivalente del compuesto de Fórmula I.
8. Un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula XVI:



con acetato de formamidina para formar un compuesto de Fórmula I:

Resolución N° 17696

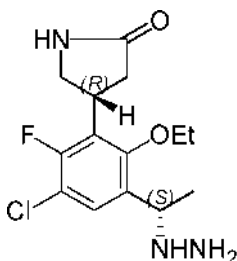
Ref. Expediente N° NC2017/0008924



I;

en donde el compuesto de Fórmula **XVI** se hace reaccionar con acetato de formamidina en un componente disolvente que comprende 1,2-etanodiol a una temperatura de aproximadamente 100 °C a 105 °C.

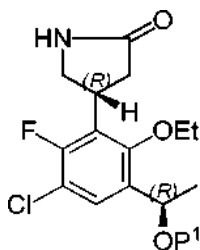
9. El proceso de la reivindicación 8, en donde se usan de 8 a 10 equivalentes de acetato de formamidina basado en 1 equivalente del compuesto de Fórmula **XVI**.
10. El proceso de las reivindicaciones 8 o 9, que comprende además preparar el compuesto de Fórmula **XVI** mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **XV**:



XV

con (1-etoxietiliden)malononitrilo en presencia de una amina terciaria.

11. El proceso de la reivindicación 10, en el que dicha amina terciaria es N-metilpirrolidinona.
12. El proceso de la reivindicación 10 o 11, en el que dicha reacción del compuesto de Fórmula **XV** con (1- etoxietiliden)malononitrilo se lleva a cabo a temperatura ambiente.
13. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 10-12, que comprende además preparar el compuesto de Fórmula **XV** mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **XIV-a**:



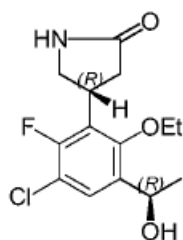
XIV-a

con hidrazina en presencia de una amina terciaria, en la que P¹ es alquilsulfonilo C₁₋₆.

Resolución N° 17696

Ref. Expediente N° NC2017/0008924

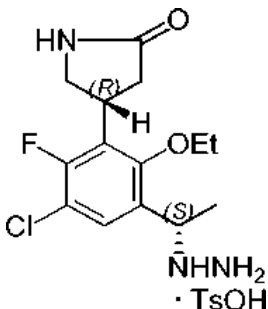
14. El proceso de la reivindicación 13, en el que dicha amina terciaria es N-metilpirrolidinona.
15. El proceso de la reivindicación 13 o 14, en el que dicha reacción del compuesto de Fórmula **XIV-a** con hidrazina se lleva a cabo a una temperatura de 35 °C a 60 °C.
16. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 13-15, en el que P¹ es el grupo metanosulfonilo.
17. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 13-16, que comprende además preparar el compuesto de Fórmula **XIV** mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **XIII**:



XIII

con haluro de alquilsulfonilo C₁₋₆ en presencia de una amina terciaria.

18. El proceso de la reivindicación 17, en el que dicho haluro de alquilsulfonilo C₁₋₆ es cloruro de metanosulfonilo.
19. El proceso de la reivindicación 17 o 18, en el que dicha amina terciaria es N,N-diisopropiletilamina.
20. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 17-19, en el que dicha reacción de dicho compuesto de Fórmula **XIII** con haluro de alquilsulfonilo C₁₋₆ se lleva a cabo a una temperatura de -10 °C a 5 °C.
21. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 17-20, en el que las etapas de: (i) hacer reaccionar dicho compuesto de Fórmula **XIII** con haluro de alquilsulfonilo C₁₋₆; (ii) hacer reaccionar dicho compuesto de Fórmula **XIV-a** con hidrazina en presencia de una amina terciaria para formar un compuesto de Fórmula **XV**; y (iii) hacer reaccionar dicho compuesto de Fórmula **XV** con acetato de formamidina para formar un compuesto de Fórmula **XVI**, se llevan a cabo en el mismo recipiente sin aislamiento del compuesto de Fórmula **XIV-a** o el compuesto de Fórmula **XV**.
22. El proceso de las reivindicaciones 8 o 9, que comprende además preparar el compuesto de Fórmula **XVI** mediante un proceso que comprende hacer reaccionar una sal de Fórmula **XV-a**:



XV-a

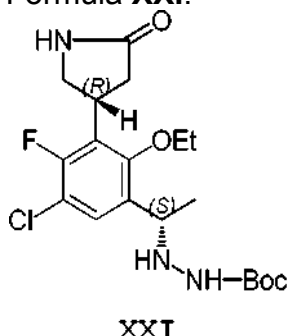
Página 7 de 12

Resolución N° 17696

Ref. Expediente N° NC2017/0008924

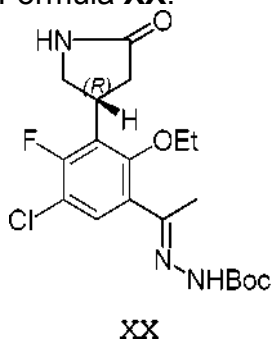
con (1-etoxietiliden)malononitrilo en presencia de una amina terciaria, en la que TsOH es ácido p-toluenosulfónico.

23. El proceso de la reivindicación 22, en el que dicha amina terciaria es N,N-diisopropiletilamina.
24. El proceso de la reivindicación 22 o 23, en el que dicha reacción de una sal de Fórmula **XV-a** con (1-etoxietiliden)malononitrilo se lleva a cabo a temperatura ambiente.
25. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 22-24, que comprende además preparar la sal de Fórmula **XV-a** mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **XXI**:



con ácido p-toluenosulfónico, en la que Boc es terc- butoxicarbonilo.

26. El proceso de la reivindicación 25, en el que dicho ácido p-toluenosulfónico es monohidrato de ácido p-toluenosulfónico.
27. El proceso de las reivindicaciones 25 o 26, en el que dicha reacción de dicho compuesto de Fórmula **XXI** con ácido p-toluenosulfónico se lleva a cabo a una temperatura de 45 °C a 65 °C.
28. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 25-27, en el que las etapas de: (i) hacer reaccionar dicho compuesto de Fórmula **XXI** con ácido p-toluenosulfónico para formar una sal de Fórmula **XV-a**; y (ii) hacer reaccionar dicha sal de Fórmula **XV-a** con (1-etoxietiliden)malononitrilo, se llevan a cabo en el mismo recipiente sin aislamiento de la sal de Fórmula **XV-a**.
29. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 35-38, que comprende además preparar el compuesto de Fórmula **XXI** mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **XX**:



con hidrógeno gaseoso en presencia de uno o más catalizadores de hidrogenación seleccionados independientemente, en la que Boc es t-butoxicarbonilo.

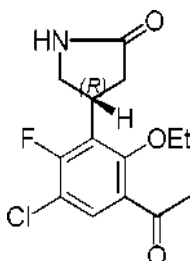
30. El proceso de la reivindicación 29, en el que dicha reacción del compuesto de Fórmula **XX** con hidrógeno gaseoso se lleva a cabo en presencia de dos

Resolución N° 17696

Ref. Expediente N° NC2017/0008924

catalizadores de hidrogenación seleccionados independientemente.

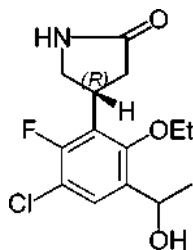
31. El proceso de la reivindicación 30, en el que un catalizador de hidrogenación es tetrafluoroborato de bis(1,5-ciclooctadien)rodio(I) y el otro es (R)-(-)-1-[(S)-2-[bis(4-trifluorometilfenil)fosfin]ferrocenil]etil-di-*t*-butilfosfina.
32. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 29-31, en el que dicha reacción del compuesto de Fórmula **XX** con hidrógeno gaseoso se lleva a cabo a temperatura ambiente.
33. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 29-32, que comprende además preparar el compuesto de Fórmula **XX** mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **XIX**:



XIX

con carbazato de *t*-butilo.

34. El proceso de la reivindicación 33, en el que dicha reacción del compuesto de Fórmula **XIX** con carbazato de *t*-butilo se lleva a cabo a una temperatura de 60 °C a 70 °C.
35. El proceso de las reivindicaciones 33 o 34, que comprende además preparar el compuesto de Fórmula **XIX** mediante un proceso que comprende oxidar un compuesto de Fórmula **XIII-a**:



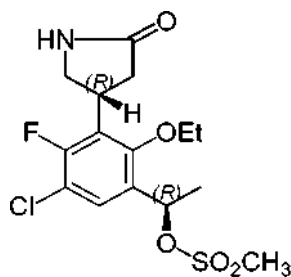
XIII-a

en presencia de un agente oxidante.

36. El proceso de la reivindicación 35, en el que dicho agente oxidante es periodinano de Dess-Martin.
37. El proceso de la reivindicación 35 o 36, en el que dicha oxidación del compuesto de Fórmula **XIII-a** se lleva a cabo a temperatura ambiente.
38. Un compuesto, seleccionado de:
un compuesto de Fórmula **XIV**:

Resolución N° 17696

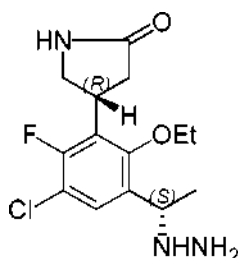
Ref. Expediente N° NC2017/0008924



XIV

o una sal farmacéuticamente aceptable de este;

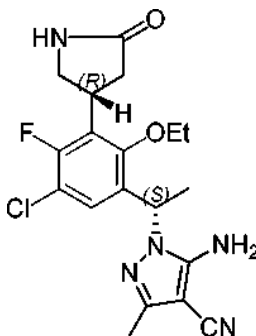
un compuesto de Fórmula **XV**:



XV

o una sal farmacéuticamente aceptable de este;

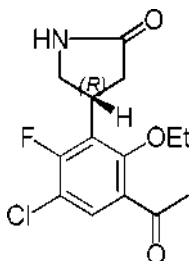
un compuesto de Fórmula **XVI**:



XVI

o una sal farmacéuticamente aceptable de este;

un compuesto de Fórmula **XIX**:



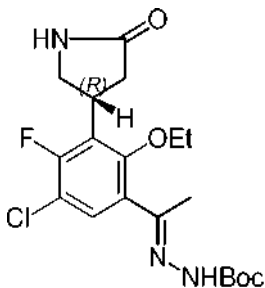
XIX

o una sal farmacéuticamente aceptable de este;

Resolución N° 17696

Ref. Expediente N° NC2017/0008924

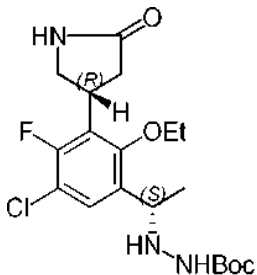
un compuesto de Fórmula **XX**:



XX

o una sal farmacéuticamente aceptable de este; y

un compuesto de Fórmula **XXI**:



XXI

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

- 39.** Una composición que comprende al menos el 99% en peso de la sal de la reivindicación 1 o 2.

