

First Named Inventor :	Jiacheng Zhou	Art Unit :	1628
Serial No. :	15/054,474	Examiner :	Jean P. Cornet
Filed :	February 26, 2016	Conf. No. :	6368
Title :	SALTS AND PROCESSES OF PREPARING A PI3K INHIBITOR		

Mail Stop Amendment

Commissioner for Patents

P.O. Box 1450

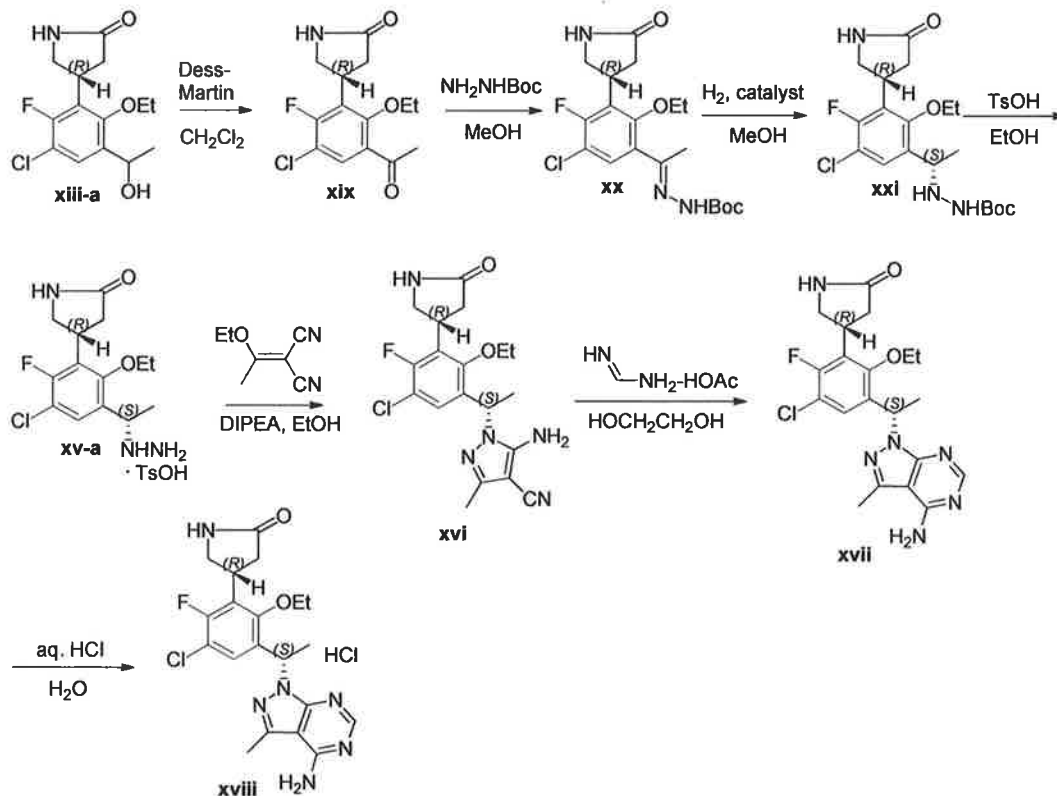
Alexandra, VA 22313-1450

DECLARATION UNDER 37 C.F.R. § 1.132

Dear Sir:

1. My name is Jiacheng Zhou. I am one of the inventors of the above-referenced patent application. I am also the Vice President of Process Chemistry at Incyte Corporation, the assignee of the above-referenced application.
2. I received a Ph.D. degree in Organic Chemistry from The Scripps Institute.
3. I have been employed by Incyte Corporation, the Assignee of this application, since 2005. I have worked in the field of active pharmaceutical ingredient (API) process chemistry since 1996.
4. I am informed that the claims of the above-referenced application are directed to the hydrochloric acid salt of (R)-4-(3-((S)-1-(4-amino-3-methyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)ethyl)-5-chloro-2-ethoxy-6-fluorophenyl)pyrrolidin-2-one.
5. I am further informed that the claims are rejected as being obvious in view of US 2013/0059835 ("Li") and Berge et al (*Pharmaceutical Salts*, 1997, 66(1):1-19 ("Berge").
6. First, I note that the hydrochloric acid salt of (R)-4-(3-((S)-1-(4-amino-3-methyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)ethyl)-5-chloro-2-ethoxy-6-fluorophenyl)pyrrolidin-2-one was found to be stable and crystalline, which could not have been predicted before discovery of this salt form.

7. Second, I hereby submit the additional experimental results shown in Tables 1 and 2 below. Table 1 refers to the final step of the process of Example 4, where the free base (**xvii**) is converted to the HCl salt (**xviii**). The scheme from Example 4 is shown below.



8. The first two columns of Table 1 show the diastereomeric impurity levels present in the isolated compound **xvii** (free base). The diastereomer impurity is (*R*)-4-(3-((*R*)-1-(4-amino-3-methyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)ethyl)-5-chloro-2-ethoxy-6-fluorophenyl)pyrrolidin-2-one. The last column shows the diastereomeric impurity and solvent levels after the salt conversion step to give the HCl salt **xviii**.

9. As can be seen in the second column of Table 1, significant amounts of the undesired diastereomer remain after silica gel chromatography described in Step 5 of Example 4. While the undesired diastereomer could not be removed by silica gel chromatography, it could be

removed by the formation of the HCl salt. Hence, the conversion of the free base (**xvii**) to the HCl salt (**xviii**) has the advantage of readily removing significant amounts of the undesired diastereomer without the need for additional purification steps.

Table 1

Diastereomeric impurity levels in batches of xvii (Free Base)		Diastereomeric impurity levels in batches of xviii (HCl salt)
Batch #	Diastereomer Impurity (%)	Diastereomer Impurity (%)
A	13	<0.1

10. Notably, even when additional purification steps were used for intermediate **xvi** and the free base **xvii**, the diastereomeric impurity levels could not be readily removed without forming the HCl salt **xviii**. In particular, the procedure in Addendum A (attached) provides for crystallization of the intermediate **xvi** and the free base **xvii**. However, as shown in Table 2, significant amounts of the undesired diastereomer remained in the isolated compound, as well as high amounts of residual organic solvent. Table 2 shows that the diastereomeric impurity and solvent levels can be unexpectedly and significantly reduced by formation of the stable, crystalline HCl salt without need for further purification steps.

Table 2

Diastereomeric impurity and solvent levels in batches of xvii (Free Base)			Diastereomeric impurity and solvent levels in batches of xviii (HCl salt)	
Batch #	Diastereomer Impurity (%)	Solvents (%)	Diastereomer Impurity (%)	Solvents ppm
B	0.51	EtOAc: 0.5 MTBE: 4.1	0.00	EtOAc: < 100 MTBE: < 100
C	0.50	EtOAc: 0.6 MTBE: 5.4	0.00	EtOAc: < 100 MTBE: < 100
D	0.53	EtOAc: 0.1 MTBE: 5.3	0.00	EtOAc: < 100 MTBE: < 100

First Named Inventor : Jiacheng Zhou
Serial No. : 15/054,474
Filed : February 26, 2016
Page : 4 of 6

Attorney Docket: 20443-0335001 / INCY0159-001

E	0.34	EtOAc: 2.25 MTBE: 4.72	0.00	EtOAc: < 100 MTBE: < 100
F	0.38	EtOAc: 3.44 MTBE: 3.58	0.00	EtOAc: < 100 MTBE: < 100
G	0.40	EtOAc: 2.95 MTBE: 2.31	0.00	EtOAc: < 100 MTBE: < 100

11. I hereby declare that all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are true; and further these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such willful false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issued thereon.

Date: 2/15/2018

By: 
Jiacheng Zhou, Ph.D.

Addendum A

Formation of Intermediate (xvi): After deprotecting *tert*-butyl 2-((*S*)-1-(5-chloro-2-ethoxy-4-fluoro-3-((*R*)-5-oxopyrrolidin-3-yl)phenyl)ethyl)hydrazinecarboxylate (**xxi**), the 1-ethoxylethylidene malononitrile is then charged to the reaction mixture at 15 to 25 °C. The resulting reaction mixture is agitated at 15 to 25 °C for not longer than 3 hours. Upon the completion of the pyrazole formation reaction, dichloromethane (DCM) and an aqueous solution of sodium hydroxide (NaOH) are sequentially charged to the cooled reaction mixture at 15 to 25 °C. The two phases are separated and the organic phase is washed with an aqueous solution of sodium hydroxide (NaOH) and water sequentially before being solvent switched to isopropyl acetate (IPAc) under reduced pressure at 45 to 55 °C. *n*-Heptane is then charged to the concentrated isopropyl acetate solution at 45 to 55 °C. The resulting slurry is slowly cooled to 15 to 25 °C and agitated at 15 to 25 °C for not longer than 16 hours. The solids are isolated, washed with a mixture of isopropyl acetate and *n*-heptane, dried under vacuum at 35 to 45 °C for not longer than 15 hours to afford the desired solid product, 5-amino-1-((*S*)-1-(5-chloro-2-ethoxy-4-fluoro-3-((*R*)-5-oxopyrrolidin-3-yl)phenyl)ethyl)-3-methyl-1*H*-pyrazole-4-carbonitrile (**xvi**).

Formation of Free Base (xvii): Formamidine acetate is added to a solution of 5-amino-1-((*S*)-1-(5-chloro-2-ethoxy-4-fluoro-3-((*R*)-5-oxopyrrolidin-3-yl)phenyl)ethyl)-3-methyl-1*H*-pyrazole-4-carbonitrile (**xvi**) in ethylene glycol at 15 to 25 °C. The resulting reaction mixture is heated to 100 to 120 °C and agitated at 100 to 120 °C for not longer than 18 hours. Upon the completion of the pyrimidine formation reaction, the reaction mixture is cooled to 15 to 25 °C. Ethyl acetate (EtOAc) and water are sequentially charged to the cooled reaction mixture. The resulting two-phase solution is passed through a celite pad. The two phases of the filtrate are separated and the aqueous phase is extracted with ethyl acetate. The combined organic solution is washed with water followed by treatment with activated charcoal. The filtered solution is then concentrated under reduced pressure at 40 to 50 °C. The residue is cooled to 30 to 40 °C before methyl *t*-butyl ether (MTBE) is added. The resulting slurry is slowly cooled to 15 to 25 °C and agitated at 15 to 25 °C for not longer than 16 hours, then to 0 to 10 °C and agitated at 0 to 10 °C for not longer than 1.5 hours. The solids are isolated, washed with MTBE, and dried under

First Named Inventor : Jiacheng Zhou
Serial No. : 15/054,474
Filed : February 26, 2016
Page : 6 of 6

Attorney Docket: 20443-0335001 / INCY0159-001

vacuum at 15 to 25 °C for not longer than 16 hours to afford the desired solid product, (*R*)-4-(3-((*S*)-1-(4-amino-3-methyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-1-yl)ethyl)-5-chloro-2-ethoxy-6-fluorophenyl)pyrrolidin-2-one (**xvii**).

Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
E. _____ S. _____ D. _____

Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 444

Re: PI.-**INCYTE CORPORATION**.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para “**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**”.-Clase **C07D 487/04**.-Expediente número **NC2017/0008924**.

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea el 23 de octubre de 2018.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **12643** en relación con la claridad y concisión del capítulo reivindicatorio, el título, la novedad y el nivel inventivo de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales no sólo se superan completamente dichas objeciones sino que además se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. **TÍTULO DE LA SOLICITUD.**

A este respecto, el Señor Examinador asegura que el título no permite identificar el alcance de la invención, y por lo tanto sugiere restringir el título de la invención de acuerdo con el objetivo de la misma.

Tomando en consideración esta objeción y atendiendo a las sugerencias del Señor Examinador, me permito manifestar que es deseo del solicitante modificar el título de la solicitud de tal manera que se lee como sigue:

“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”

Sobre este particular, me permito resaltar que este nuevo título refleja de manera más precisa el objeto de la solicitud. Por consiguiente, el nuevo título supera completamente la objeción presentada por el Señor Examinador a este respecto.

4. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

4.1. **Modificaciones al Capítulo Reivindicatorio.**

Me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar un **capítulo reivindicatorio modificado**, que reemplaza al actualmente presentado, con el propósito de superar las objeciones presentadas como parte del concepto técnico realizado por ese Despacho.

En conexión con el mencionado **capítulo reivindicatorio modificado**, me permito resaltar que éste no constituye de ninguna manera una ampliación al alcance de la solicitud, tal como fue originalmente presentada, toda vez que define claramente el objeto de la presente invención de acuerdo con las enseñanzas de la descripción. Dichas modificaciones se exponen a continuación:

- **Nueva Reivindicación 1:** tiene como base la reivindicación 1 actualmente presentada, en donde se ha agregado que la sal reclamada es una sal cristalina, junto con las figuras del perfil de XRPD, el termograma de DSC y de TGA que caracterizan dicha sal. La mencionada modificación tiene sustento a lo largo de la memoria descriptiva, en las figuras 1 a 3 y en las reivindicaciones 6, 7 y 13 actualmente presentadas.
- **Nueva Reivindicación 2:** corresponde a una nueva reivindicación, en donde se reclama una sal cristalina definida por lo picos específicos de patrón de XRPD y la figura que contiene dicho XRPD. Esta nueva reivindicación tiene sustento en las reivindicaciones 1, 12 y 13 originalmente presentadas.
- **Nuevas Reivindicaciones 3, 4, 6 y 10 a 38:** corresponden respectivamente a las reivindicaciones 3, 14, 16 y 20 a 48 actualmente presentadas.
- **Nueva Reivindicación 5:** tiene como base la reivindicación 15 actualmente presentada, en donde se han especificado los pasos y las condiciones de reacción del proceso de preparación reivindicado. Dicha modificación tiene sustento en las páginas 15 y 16 de la memoria descriptiva.
- **Nueva Reivindicación 7:** corresponde a una nueva reivindicación, en donde se reclama la cantidad de ácido clorhídrico que reacciona con el compuesto de Fórmula I. Dicha modificación tiene sustento en la página 15 de la memoria descriptiva.

- **Nueva Reivindicación 8:** tiene como base la reivindicación 18 actualmente presentada, en donde se han especificado el disolvente y la temperatura la que se lleva a cabo dicho paso de reacción. Dicha modificación tiene sustento en la página 16 de la memoria descriptiva.
- **Nueva Reivindicación 9:** corresponde a una nueva reivindicación, en donde se reclama la cantidad de un reactivo involucrado en el paso de reacción reclamado. Dicha modificación tiene sustento en la página 16 de la memoria descriptiva.
- **Nueva Reivindicación 39:** corresponde a una nueva reivindicación, la cual reclama una composición que comprende al menos 99% en peso de la sal reclamada. Esta nueva reivindicación tiene sustento en la página 12 de la memoria descriptiva.

De acuerdo a lo anterior, me permito señalar que **las reivindicaciones 3 a 13, 17 y 19** del capítulo reivindicatorio actualmente presentado fueron **eliminadas** del documento modificado. Asimismo, me permito aclarar que el orden de numeración y dependencia de las nuevas reivindicaciones se ha reajustado de conformidad con las modificaciones previamente descritas.

De esta forma, **el capítulo reivindicatorio modificado queda constituido por 39 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera más clara y concisa a las características técnicas esenciales del objeto de la presente solicitud, y que cuenta con pleno sustento en las enseñanzas de la descripción.

4.2. Objeciones al Capítulo Reivindicatorio.

Con respecto a las objeciones al capítulo reivindicatorio, el Señor Examinador afirma lo siguiente:

- *"La reivindicación 1 reclama a la sal clorhidrato del compuesto (R)-4-(3-((S)-1-(4-amino-3-metil-1Hpirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-cloro-2-etoxi-6-fluorofenil)pirrolidin-2-ona, pero de acuerdo a la memoria descriptiva lo que se desarrolla es una forma polimórfica del mencionado compuesto, por lo anterior, así como está definido el compuesto no es claro, bajo el entendido que cualquier forma polimórfica de un compuesto determinado para ser diferenciado de otro debe ser definido no sólo mediante su nombre IUPAC o estructura química (común a todas las formas polimórficas del mismo compuesto), sino a través de pruebas diferenciadoras como el patrón de rayos X en monocristal; en caso de no disponer de dicho patrón es posible definir la forma cristalina del compuesto reclamado con ayuda de un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD), estableciendo para este los parámetros de la celda unitaria y los picos (al menos 20 con ángulos 2θ y*

sus intensidades) o, presentando el espectro completo Este XRPD en sí mismo no es suficiente para caracterizar la forma cristalina del compuesto reclamado, es necesario incluir análisis térmicos como: TGA y DSC. En conclusión, así como está definido la forma polimórfica del compuesto reclamado en la presente cláusula no posible diferenciarlo del estado de la técnica, ni tampoco es posible establecer su no obviedad. se sugiere hacer las aclaraciones necesarias."

A este respecto, me permito llamar la atención sobre las modificaciones hechas sobre el capítulo reivindicatorio, en donde se ha modificado la reivindicación 1 para incluir el perfil de XRPD, el termograma de DSC y de TGA, de tal forma se cumple a cabalidad con las sugerencias del Señor examinador y con los requerimientos para definir una forma cristalina.

En este sentido, amablemente solicito que la objeción a este respecto sea dada por superada.

- *"La reivindicación 4 no es clara, ya que la expresión "básicamente aislada" hace referencia a un resultado de alcanzar, el cual no define al compuesto, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se sugiere reemplazarlo por las características esenciales, estructurales o funcionales, que contribuyen a la obtención de ese resultado."*

Respecto al anterior señalamiento, me permito muy amablemente mencionar que la reivindicación 4 actualmente presentada ha sido eliminada del capítulo reivindicatorio modificado. Por lo tanto, solicito muy amablemente a ese Despacho retirar la objeción al respecto.

- *"Las reivindicaciones 8-12 no son claras, ya que la expresión "al menos" precediendo una característica no es limitativa, porque hace opcional a la misma y no precisa el alcance de las reivindicaciones. Se sugiere incluir una expresión concreta de acuerdo con los ejemplos sustentados."*
- *"Las reivindicaciones 8 a 12 no son concisas, ya que repiten materia de forma innecesaria, todas reclaman los mismos ángulos 2θ . Además, así como están definidas las mencionadas cláusulas están definiendo que la identificación del polimorfo de interés se hace con un solo pico (Rv. 8), lo cual no es cierto, ya que más de una forma polimórfica del mismo compuesto podría tener mismo ángulo. Se sugiere hacer las aclaraciones necesarias."*

En este particular, me permito indicar que, tal y como se mencionó en el numeral 4.1 del presente memorial, el capítulo reivindicatorio se ha modificado y las reivindicaciones han sido eliminadas del mismo. En este orden de ideas, amablemente solicito que la objeción a este respecto sea dada por superada.

- *"La reivindicación 14 no es clara, toda vez que la única sal cristalina del compuesto (R)-4-(3-((S)-1-(4-amino-3-metil-1Hpirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-cloro-2-etoxi-6-fluoro fenil)pirrolidin-2-ona que contiene corresponde a la definida en la figura 3. Se sugiere hacer las aclaraciones necesarias."*

En relación a esta objeción, me permito llamar la atención sobre las modificaciones al capítulo reivindicatorio en donde se modificó la dependencia de la reivindicación, de tal forma que ahora depende solo de las reivindicación 1 o 2, que son ahora las reivindicaciones que reclaman la sal respectiva. Por lo tanto, solicito amablemente que la objeción sea dada por superada.

- *"Las reivindicaciones 15 y 18 no son claras, toda vez que no presentan las características técnicas de los procesos de síntesis que permiten obtener los compuestos de fórmulas I y XVI. Cabe enfatizar, que sobre las reivindicaciones independientes recae el peso de la patentabilidad, es decir, que este tipo de reivindicaciones deben definir todas las características técnicas esenciales de la invención. Las reivindicaciones dependientes corresponden a modalidades preferentes de la invención, dicho en otras palabras, las reivindicaciones dependientes NO deben definir características técnicas esenciales. Se sugiere incluir dentro de las cláusulas 15 y 18 las características técnicas esenciales que permiten obtener los compuestos de fórmulas I y XVI."*

Respecto al anterior señalamiento, me permito mencionar que las nuevas reivindicaciones 5 y 8 (actuales reivindicaciones 15 y 18) han sido modificadas para incluir pasos adicionales y condiciones de los mismos en los métodos reclamados en dichas reivindicaciones, es decir que los procedimientos allí reclamados están ahora perfectamente caracterizados por las características técnicas esenciales de cada uno.

En consecuencia, solicito que la objeción a este respecto sea retirada.

- *"La reivindicación 45 no es clara, en virtud de que la estructura del compuesto de fórmula XIII-a no está presente. Se sugiere incluirla."*

Frente a esta objeción, me permito indicar que, siguiendo con la sugerencia del señor examinador, se ha incluido la estructura del compuesto de fórmula XIII-a. En este sentido, amablemente solicito que la objeción sea retirada.

En vista de todo lo discutido anteriormente, me permito resaltar que el capítulo reivindicatorio modificado es totalmente claro, conciso y presenta pleno soporte al reclamar la invención a través de sus características técnicas esenciales. Asimismo, dicho capítulo modificado supera completamente las objeciones presentadas por el Señor Examinador y, por ende, cumple a cabalidad con lo estipulado por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

5. **NOVEDAD.**

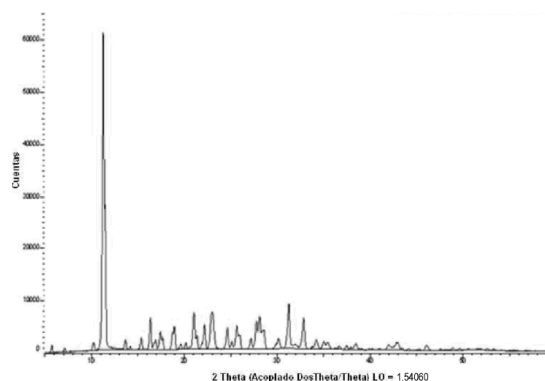
A este respecto, el Señor Examinador considera que la materia reclamada en la reivindicaciones 1 a 6 y 14 actualmente presentadas carecería de novedad con respecto a las enseñanzas de los documentos US2014249132 (D1).

Con respecto a lo anterior, el Señor Examinador establece que las características técnicas esenciales de las reivindicaciones 1 a 6 y 14 actualmente presentadas han sido divulgadas previamente en el documento D1.

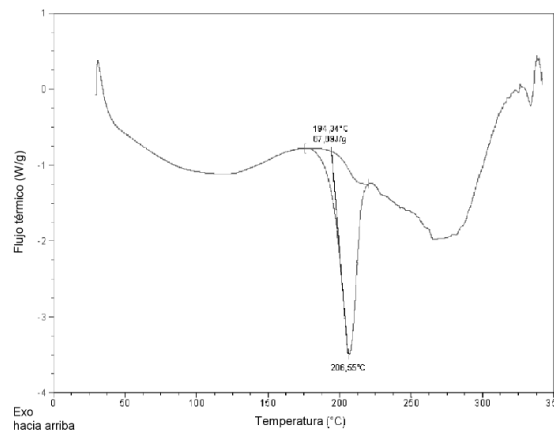
En respuesta a tales afirmaciones, me permito afirmar que la presente solicitud es novedosa frente al documento citado por el Señor Examinador, tal y como se demuestra a continuación.

En conexión a lo anterior, me permito llamar la atención sobre el capítulo reivindicatorio modificado, en el cual la nueva reivindicación 1 se le como sigue:

*"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:*

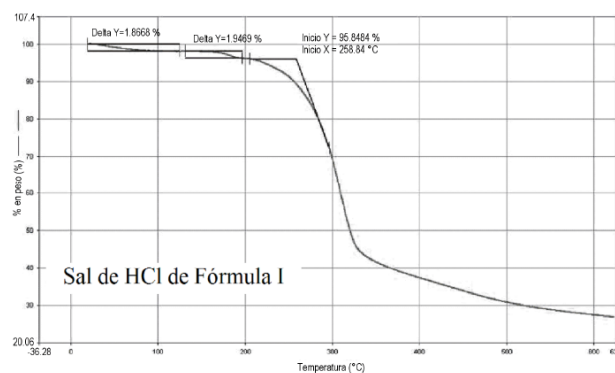


en donde la sal tiene un termograma de DSC sustancialmente como se muestra en la siguiente figura, que tiene picos endotérmicos a 2017°C ± 3°C:



; y

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



.”

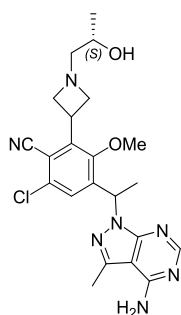
En este sentido, se limitó el alcance de la nueva reivindicación 1, de forma que ahora reclama la sal de ácido clorhídrico de (R)-4-(3-((S)-1-(4-amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-cloro-2-etoxi-6-fluorofenil)pirrolidin-2-ona definiendo sus características técnicas esenciales, es decir, se incluye la caracterización completa de dicha sal.

Teniendo en cuenta lo anterior, me permito mencionar mi desacuerdo con la objeción del examinador, ya que el documento D1 en ningún punto menciona una sal de ácido clorhídrico como la de la presente invención con cada una de sus características técnicas esenciales.

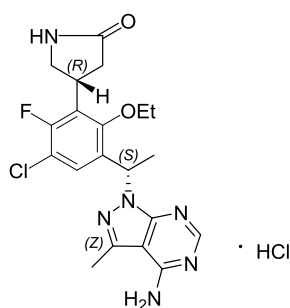
Es así como el examinador cita que en Página 1, Párrafo [0002], Página 12, Párrafo [0138], Página 85, Párrafo [0563], Páginas 85-88, Ejemplos 345-348 y Página 87, Párrafo [0579] de D1 se encuentra exactamente divulgada la sal de la presente solicitud, pero dicha afirmación es equivocada. En este sentido, me permito señalar que:

- ✓ los párrafos [0563], [0579] y los ejemplos 345-348 describen el compuesto de base libre (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, y no sus sales;

- ✓ el párrafo [0138] de manera general divulga la formación de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en este documento, pero nunca recita específicamente una sal de HCl 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; y
- ✓ la caracterización cristalográfica de la Figura 1 se refieren a un monohidrato de la base libre del compuesto en el Ejemplo 269:



Ejemplo 269 de D1



Sal de la reivindicación 1.

Aunado a lo anterior, se puede notar que el Ejemplo 269 del documento D1 es diferente a la sal reclamada en la nueva reivindicación 1, presenta un heterociclo diferente en la parte superior y sustituyentes diferentes.

Teniendo en cuenta los argumentos anteriores, es claro que el documento D1 no enseña explícitamente, ni siquiera implícitamente, la sal de HCl 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, tal y como se reclama en la presente solicitud.

En vista de los argumentos previamente presentados, amablemente me permito manifestar ante ese Despacho que la materia del capítulo reivindicatorio modificado presenta un inequívoco carácter novedoso frente a las enseñanzas del documento D1, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el Artículo 18 de la Decisión Andina 486/2000.

6. **NIVEL INVENTIVO.**

Finalmente, el Señor Examinador considera que la materia reclamada en las reivindicaciones 8 a 13 carecería de altura inventiva con respecto a las enseñanzas de los documentos US2014249132 (D1).

A este respecto, el Examinador afirma que el documento D1 es el estado del arte más cercano a la invención definida en la reivindicación 1. De acuerdo con el análisis del Examinador, la diferencia entre el cristal definido en D1 y la reivindicación 1 consiste en que el cristal reclamado presente un espectro de XRDP.

Del mismo modo, el Examinador afirma que no existe efecto técnico asociado a la diferencia anteriormente mencionada.

Sin embargo, el Examinador asegura que la persona del oficio normalmente versada en la materia tendría la sugerencia de caracterizar cristalográficamente al clorhidrato 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 de acuerdo con lo divulgado en el documento D1. En consecuencia, el examinador concluye que las reivindicaciones 2 a 13 carecen de nivel inventivo.

En respuesta a tales afirmaciones, me permito señalar que las enseñanzas del documento señalado no anticipa la presente invención, con todas y cada una de sus características técnicas esenciales, tal y como se reclaman en el capítulo reivindicatorio modificado de la presente solicitud.

En primera instancia, me permito aclarar que **las reivindicaciones 8 a 13 actualmente presentadas han sido eliminadas** del capítulo reivindicatorio modificado.

Adicionalmente, me permito mencionar que el examinador realiza un erróneo análisis del documento D1, tal como se mencionó en la sección anterior Novedad, ya que en ninguna parte de dicho documento del estado del arte se hace referencia explícita o implícitamente a una 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, es más, la única forma cristalina mencionada se refiere a la base libre otro compuesto que es totalmente diferente al reclamado en la invención.

Así las cosas, la persona normalmente versada en la materia no tendría motivación alguna para llegar siquiera a 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, y mucho menos a la forma cristalina explícitamente reclamada.

Adicionalmente, me permito mencionar que el inventor adjunta al presente memorial una Declaración (Anexo 1: Declaración Zhou) la cual proporciona datos adicionales que muestran que la sal cristalina reivindicada muestra propiedades inesperadamente mejoradas sobre el compuesto de base libre.

Así las cosas, me permito aludir que el punto 6 de la dicha Declaración, en donde se muestra como la formación de una sal de HCl cristalina y estable no podía predecirse razonablemente antes de la formación de la sal, porque una persona experta no puede esperar razonablemente que una sal dada, mucho menos la sal de HCl como aquella en las reivindicaciones 1 y 2, sea cristalina y estable, de modo tal que me permito respetuosamente afirmar entonces, que la sal en la nueva reivindicación 1 es inventiva.

Siguiendo los argumentos anteriores, me permito indicar que la Declaración de Zhou indica que la sal de HCl de las reivindicaciones 1 y 2 tuvo la ventaja inesperada de eliminar las impurezas no deseadas de la base libre sin la necesidad de pasos adicionales de purificación. Por ejemplo, el punto 9 y la Tabla 1 de la declaración de Zhou (así como el Ejemplo 4 en la descripción de la presente solicitud) indican que la base libre aislada 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 contenía el 13% del diastereómero no deseado, el compuesto (R)-4-(3-((R)-1-(4-amino-3-metil-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-cloro-2-etoxi-6-fluorofenil)pirrolidin-2-ona, incluso después de la separación cromatográfica. Sin embargo, se encontró que la formación de la sal de HCl cristalina y estable reduce esta impureza diastereométrica a menos del 0,1% sin la necesidad de etapas de purificación adicionales. De hecho, incluso cuando se usaron pasos de cristalización adicionales para purificar la base libre XVII y el intermediario XVI (por favor remitirse a el esquema sintético del Ejemplo 4 y el punto 7 de la Declaración de Zhou), la impureza diastereométrica se mantuvo en 0.34-0.51% (por favor ver el punto 10 y la Tabla 2 de la Declaración de Zhou). Sin embargo, inesperadamente, estas impurezas podrían reducirse a niveles de 0.00% mediante la formación de la sal de HCl cristalina y estable reclamada en las nuevas reivindicaciones 1 y 2 como se muestra en el punto 10 y la Tabla 2 de la declaración de Zhou. Además, la formación de la sal de HCl también fue eficaz para reducir los niveles inaceptables de disolventes orgánicos residuales (ver Tabla 2 de la declaración de Zhou). Como esta reducción de las impurezas no se podía esperar razonablemente, me permito respetuosamente señalar que, la sal de HCl no es obvia a partir del documento D1 porque la sal reivindicada posee un efecto técnico inesperadamente mejorado que no se pudo haber predicho.

En consecuencia, me permito señalar que el capítulo reivindicatorio modificado es inventivo sobre las enseñanzas del documento de la técnica anterior citado por el Señor Examinador, y que de ninguna manera sería obvio para la persona normalmente versada en la materia llegar a la materia tal como se reivindica, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 18 de la Decisión Andina 486 del 2000.

7. CONCLUSIÓN.

Para finalizar, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado, presentado junto con el presente memorial es totalmente claro, conciso y cuenta con

pleno soporte en la descripción al reclamar la 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-fluoro fenil)pirrolidin-2-ona clorhidrato con actividad inhibitoria de P3IK, cumpliendo así con lo exigido por la mencionada Decisión Andina 486 de 2000.

Por otro lado, en virtud de los argumentos discutidos con respecto a los documentos citados, se estableció de manera incontrovertible que la 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, el cual es objeto de la solicitud en estudio, es novedoso y de ninguna manera resultarían evidente para la persona normalmente versada en la materia a partir de las enseñanzas del documento del arte previo citado, demostrando irrefutablemente la patentabilidad de la presente solicitud.

8. Anexo al presente memorial, me permito presentar una copia de:

- Las **páginas 100 a 110** que corresponden al **capítulo reivindicatorio modificado**, tal como se discutió en el presente memorial, constituido por **39 reivindicaciones**; y
- Anexo 1: La Declaración del inventor Jiacheng Zhou.

9. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

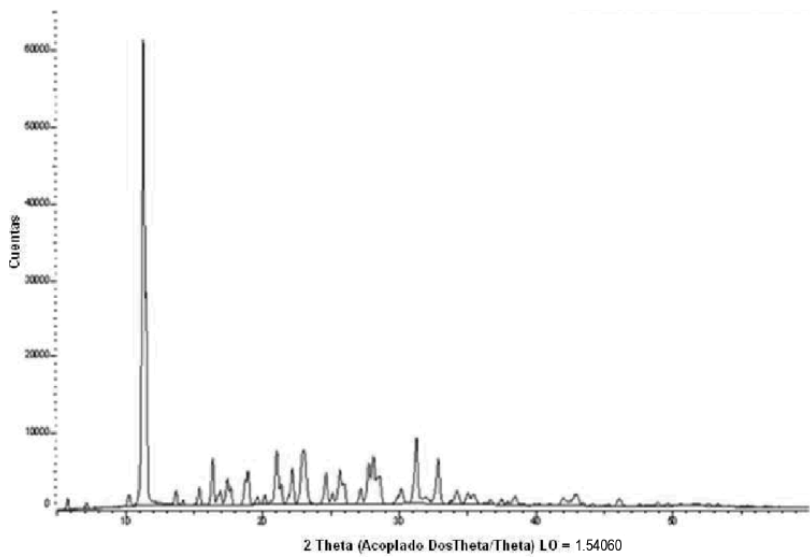
T.P. 53.215

Direcciones para Notificación: notificacionesip@lloredacamacho.com
notificacionespatentes@lloredacamacho.com

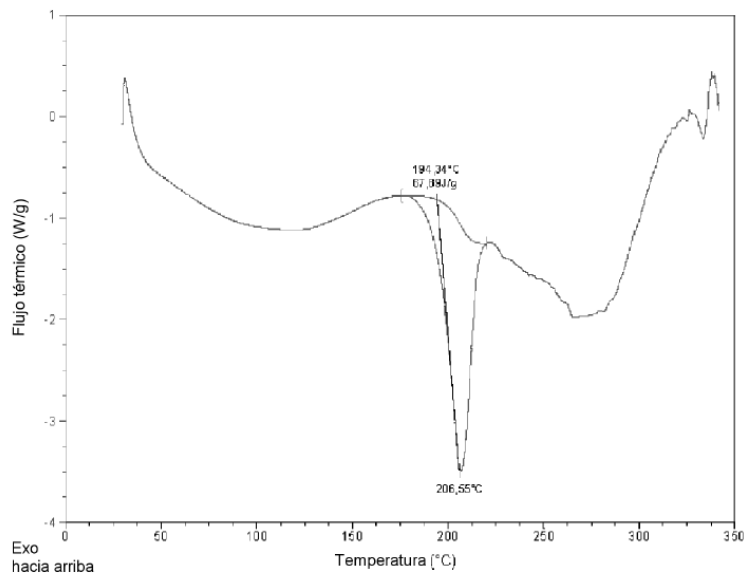
REIVINDICACIONES

- 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:

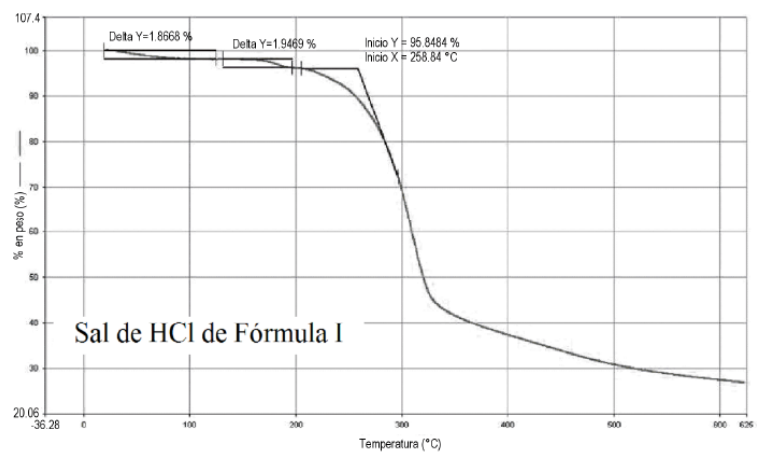


en donde la sal tiene un termograma de DSC sustancialmente como se muestra en la siguiente figura, que tiene picos endotérmicos a 207°C± 3°C:

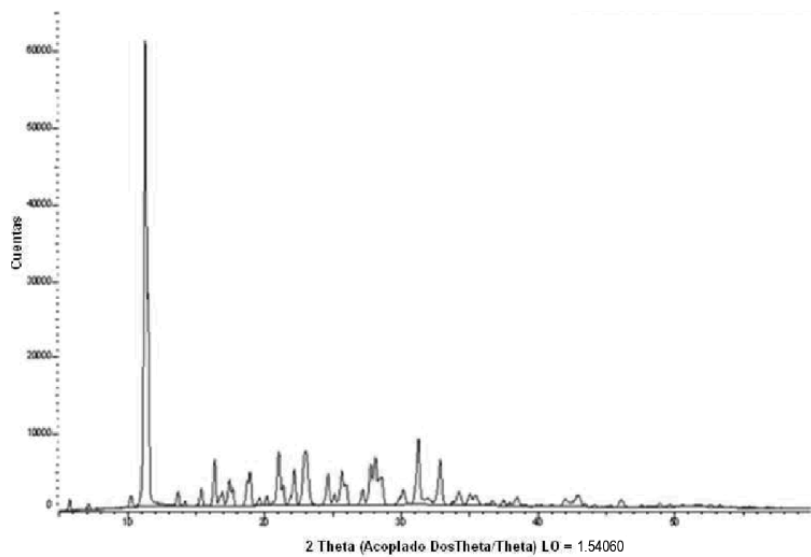


; y

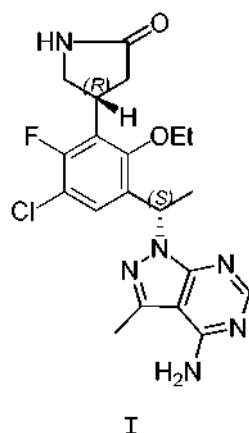
en donde la sal tiene un termograma de TGA sustancialmente como se muestra en la siguiente figura:



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°, 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:



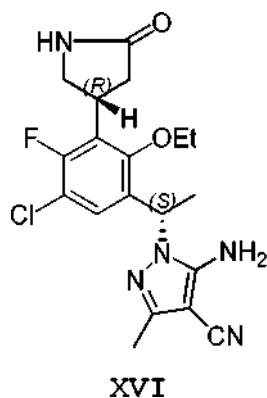
con ácido clorhídrico para formar dicha sal;

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

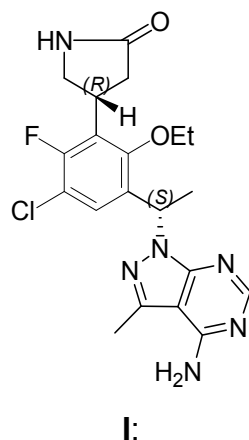
calentar dicha suspensión a una temperatura de aproximadamente 45°C a aproximadamente 55°C para formar una solución; y

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:

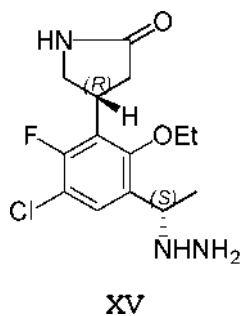


con acetato de formamidina para formar un compuesto de Fórmula I:



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.

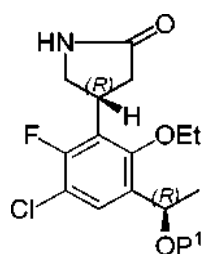
9. El proceso de la reivindicación 8, en donde se usan de 8 a 10 equivalentes de acetato de formamidina basado en 1 equivalente del compuesto de Fórmula **XVI**.
10. El proceso de las reivindicaciones 8 o 9, que comprende además preparar el compuesto de Fórmula **XVI** mediante un proceso que comprende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



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.

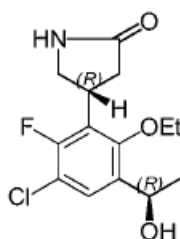
- 13.** El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 10-12, que comprende además preparar el compuesto de Fórmula **XV** mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **XIV-a**:



XIV-a

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

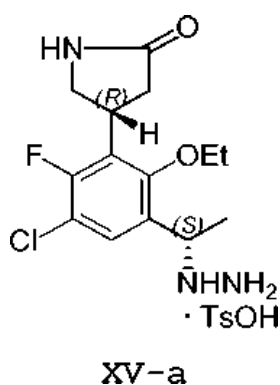
14. El proceso de la reivindicación 13, en el que dicha amina terciaria es N-metilpirrolidinona.
15. El proceso de la reivindicación 13 o 14, en el que dicha reacción del compuesto de Fórmula **XIV-a** con hidrazina se lleva a cabo a una temperatura de 35 °C a 60 °C.
16. El proceso de una cualquiera 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.

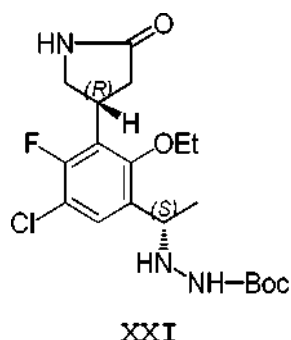
18. El proceso de la reivindicación 17, en el que dicho haluro de alquilsulfonilo C₁₋₆ es cloruro de metanosulfonilo.
19. El proceso de la reivindicación 17 o 18, en el que dicha amina terciaria es N,N-diisopropiletilamina.
20. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 17-19, en el que dicha 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**:



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

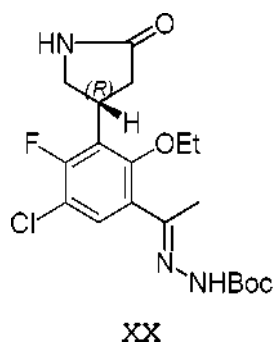
23. El proceso de la reivindicación 22, en el que dicha amina terciaria es N,N-diisopropiletilamina.

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**:



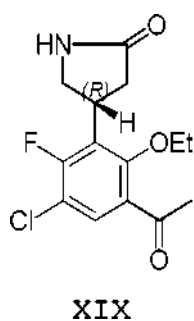
con ácido p-toluenosulfónico, en la que Boc es terc- butoxycarbonilo.

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**:



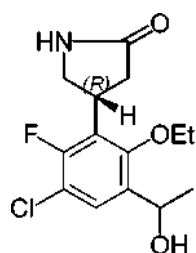
con hidrógeno gaseoso en presencia de uno o más catalizadores de hidrogenación seleccionados independientemente, en la que Boc es t-butoxicarbonilo.

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 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:



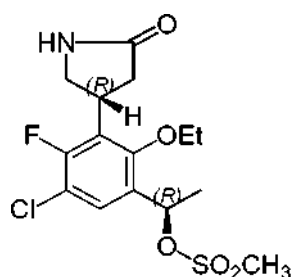
con carbazato de t-butilo.

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**

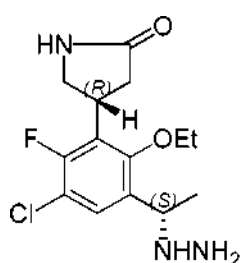
en presencia de un agente oxidante.

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**:

**XIV**

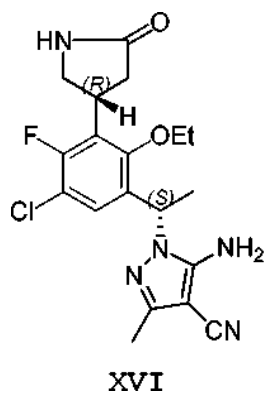
o una sal farmacéuticamente aceptable de este;

un compuesto de Fórmula **XV**:

**XV**

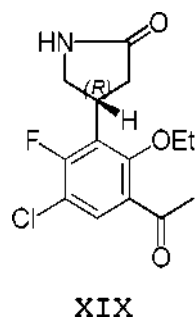
o una sal farmacéuticamente aceptable de este;

un compuesto de Fórmula **XVI**:



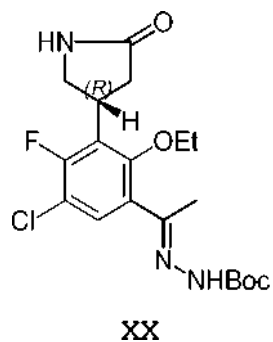
o una sal farmacéuticamente aceptable de este;

un compuesto de Fórmula **XIX**:



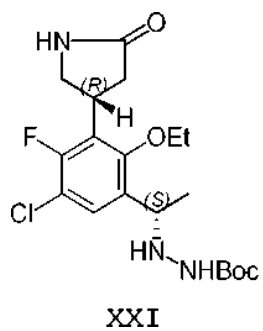
o una sal farmacéuticamente aceptable de este;

un compuesto de Fórmula **XX**:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este; y

un compuesto de Fórmula **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.