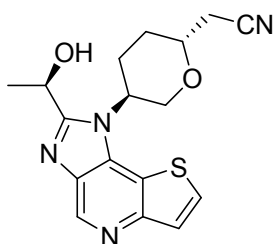


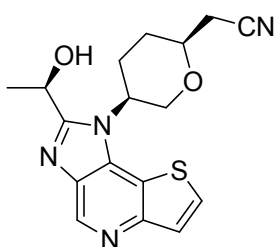
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula Ia:



Ia

que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula Ib:



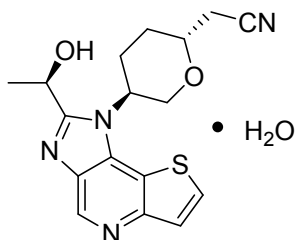
Ib,

con una primera base fuerte en presencia de un primer componente solvente que comprende alcohol isopropílico;

en donde la primera base fuerte es una base de alcóxido o un alcóxido de metal alcalino; y

en donde el compuesto de Fórmula Ib está presente en una composición que comprende el compuesto de Fórmula Ib y el compuesto de Fórmula Ia antes de dicha reacción de dicho compuesto de Fórmula Ib con dicha base fuerte.

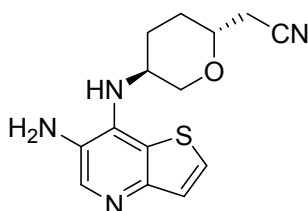
2. El proceso de la reivindicación 1 en donde la primera base fuerte es una base de alcóxido.
3. El proceso de la reivindicación 1 en donde la primera base fuerte es un alcóxido C₁₋₆ de metal alcalino.
4. El proceso de la reivindicación 1 en donde la primera base fuerte es *tert*-butóxido de potasio.
5. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4 en donde el compuesto de fórmula Ia se prepara como un compuesto de fórmula II:



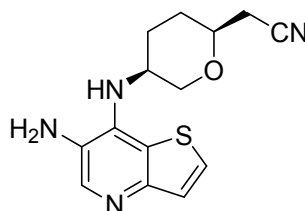
II

en donde la preparación comprende suspender el compuesto de fórmula Ia en un componente solvente que comprende agua.

6. El proceso de la reivindicación 1 en donde además comprende el paso de hacer reaccionar una composición que comprende un compuesto de fórmula IIIa y un compuesto de fórmula IIIb:

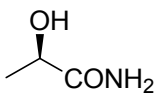


IIIa



IIIb

con un compuesto de Fórmula IV:

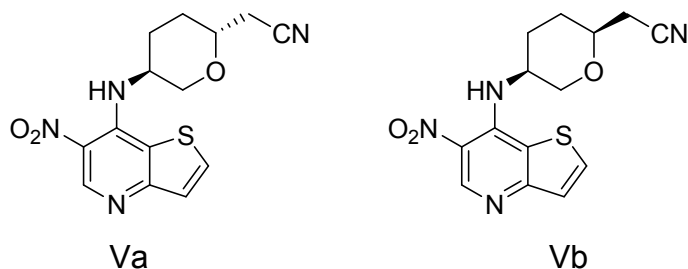


IV

en presencia de un reactivo alquiloxonio C_{1-6} y un segundo componente solvente que comprende etanol, tetrahidrofurano, o etanol y tetrahidrofurano, para obtener la composición que comprende un compuesto de fórmula Ia y un compuesto de fórmula Ib.

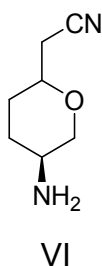
7. El proceso de la reivindicación 6 en donde el compuesto de fórmula IV se hace reaccionar con dicho reactivo de alquiloxonio C_{1-6} en el segundo componente solvente antes de la reacción de una composición que comprende un compuesto de fórmula IIIa y un compuesto de fórmula IIIb.
8. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones de 6 a 7 en donde el reactivo de alquiloxonio C_{1-6} es tetrafluoroborato de trietiloxonio.

9. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones de 6 a 8 en donde además comprende el paso de hacer reaccionar una composición que comprende un compuesto de fórmula Va y un compuesto de fórmula Vb:

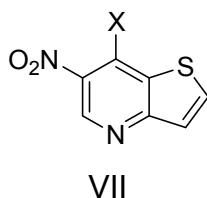


con gas de hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación y un tercer componente solvente que comprende 2,2,2-trifluoroetanol, para obtener la composición que comprende un compuesto de fórmula IIIa y un compuesto de fórmula IIIb.

10. El proceso de la reivindicación 9 en donde el catalizador de hidrogenación es paladio en carbono.
11. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones de 9 a 10 en donde además comprende el paso de hacer reaccionar un compuesto de fórmula VI:



o una sal de este, con un compuesto de fórmula VII:

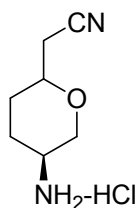


en presencia de una primera base de amina terciaria y un cuarto componente solvente que comprende N,N-dimetilformamida, en donde:

X es un grupo halo;

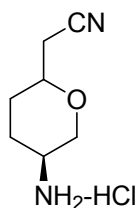
para obtener la composición que comprende un compuesto de fórmula Va y un compuesto de fórmula Vb.

12. El proceso de la reivindicación 11 en donde el compuesto de fórmula VI, o sal de este, es una sal de fórmula VIa:



VIa.

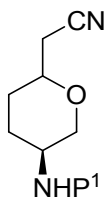
13. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones de 11 a 12 en donde X es cloro.
14. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones de 11 a 13 en donde la primera base de amina terciaria es N-etil-N-isopropilpropan-2-amina.
15. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones de 11 a 14 en donde el compuesto de fórmula VI, o sal de este, es una sal de fórmula VIa:



VIa;

el cuarto componente solvente comprende N,N-dimetilformamida; la primera base de amina terciaria es N-etil-N-isopropilpropan-2-amina; y X es cloro.

16. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones de 11 a 15 en donde el compuesto de fórmula VI, o sal de este, se produce mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula VIII:

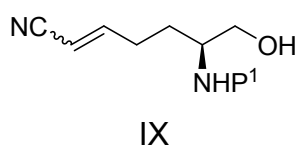


VIII

en condiciones de desprotección para formar el compuesto de fórmula VI, o sal de este; en donde P¹ es un grupo protector amina.

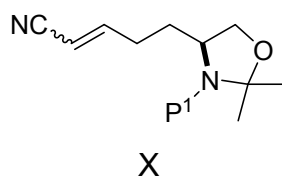
17. El proceso de la reivindicación 16 en donde las condiciones de desprotección implican hacer reaccionar el compuesto de fórmula VIII con un primer ácido fuerte.

18. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones de 16 a 17 en donde el primer ácido fuerte es HCl.
19. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones de 16 a 18 en donde P¹ es t-butoxicarbonilo.
20. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones de 16 a 19 en donde el compuesto de fórmula VIII se prepara mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula IX:



en presencia de una segunda base fuerte y un quinto componente solvente que comprende tetrahidrofurano, en donde $\sim$ indica un enlace *cis* o *trans*, y donde la segunda base fuerte es una base de alcóxido o una alcóxido de metal alcalino.

21. El proceso de la reivindicación 20 en donde la segunda base fuerte es una base de alcóxido C₁₋₆.
22. El proceso de la reivindicación 20 en donde el alcóxido de metal alcalino es metóxido de sodio.
23. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones de 20 a 22 en donde dicho compuesto de fórmula IX se prepara mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula X:

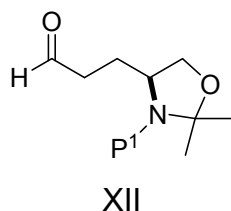


en presencia de un segundo ácido fuerte y un sexto componente solvente que comprende metanol, en donde $\sim$ indica un enlace *cis* o *trans*.

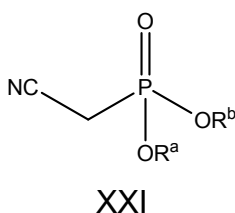
24. El proceso de la reivindicación 23 en donde el segundo ácido fuerte es ácido *p*-toluenosulfónico.

25. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones de 23 a 24 en donde dicho compuesto de fórmula X se prepara mediante un proceso que comprende:

(i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula XII:

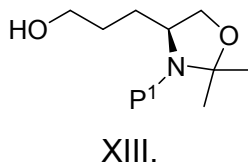


con un reactivo de Wittig en presencia de un séptimo componente solvente que comprende tetrahidrofurano, en donde dicho reactivo de Wittig se prepara mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula XXI:

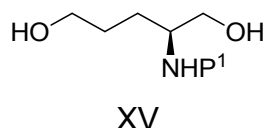


en presencia de una tercera base fuerte, en donde cada uno de R^a y R^b es independientemente alquilo C₁₋₆, en donde la tercera base fuerte es una base de alcóxido o un alcóxido de metal alcalino.

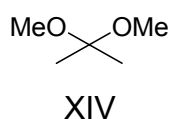
26. El proceso de la reivindicación 25 en donde antes de (i), el compuesto de fórmula XXI se hace reaccionar con la tercera base fuerte en dicho séptimo componente solvente.
27. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones de 25 a 26 en donde cada uno de R^a y R^b es etilo.
28. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones de 26 a 27 en donde la tercera base fuerte es *tert*-butóxido de potasio.
29. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones de 27 a 28 en donde dicho compuesto de fórmula XII se prepara mediante un proceso que comprende oxidar un compuesto de fórmula XIII:



30. El proceso de la reivindicación 29 en donde dicha oxidación comprende agregar un primer agente oxidante al compuesto de fórmula XIII para formar una primera mezcla.
31. El proceso de la reivindicación 30 en donde el primer agente oxidante es radical libre de 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidinilo (TEMPO).
32. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones de 30 a 31 en donde dicha adición de dicho primer agente oxidante se lleva a cabo en presencia de cloruro de tetra-N-butilamonio.
33. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones de 29 a 32 en donde la oxidación además comprende agregar una base y un segundo agente oxidante a dicha primera mezcla.
34. El proceso de la reivindicación 33 en donde el segundo agente oxidante es un compuesto de N-halosuccinimida.
35. El proceso de la reivindicación 33 en donde el segundo agente oxidante es N-clorosuccinimida.
36. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones de 29 a 35 en donde dicho compuesto de fórmula XIII se prepara mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula XV:

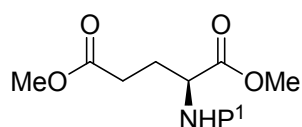


con un compuesto de fórmula XIV:



en presencia de eterato dietílico de trifluoruro de boro y un octavo componente solvente que comprende acetona.

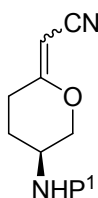
37. El proceso de la reivindicación 36 en donde dicho compuesto de fórmula XV se prepara mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula XVI:



XVI

en presencia de un primer agente reductor y un noveno componente solvente que comprende tetrahidrofurano.

38. El proceso de la reivindicación 37 en donde el primer agente reductor es borohidruro de litio.
39. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones de 16 a 19 en donde el compuesto de fórmula VIII se prepara mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula XVII:

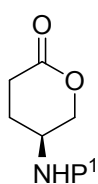


XVII

con gas de hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación y un décimo componente solvente que comprende metanol.

40. El proceso de la reivindicación 39 en donde el catalizador de hidrogenación es paladio en carbono.
41. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones de 39 a 40 en donde dicho compuesto de fórmula XVII se prepara mediante

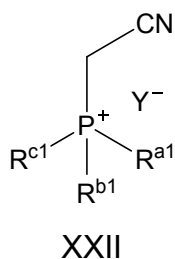
(i) reacción de un compuesto de fórmula XVIII:



XVIII

con un reactivo de Wittig en presencia de un undécimo componente solvente que comprende tetrahidrofurano, dimetilacetamida o tetrahidrofurano y

dimetilacetamida, en donde dicho reactivo de Wittig se prepara mediante un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula XXII:



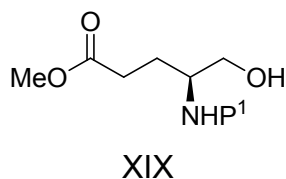
con una cuarta base fuerte, en donde:

cada uno de R^{a1} , R^{b1} y R^{c1} es independientemente alquilo C_{1-6} ;

Y^- es un ión de haluro, y en donde

la cuarta base fuerte es una base de alcóxido, un alcóxido de metal alcalino o hexametildisilazida.

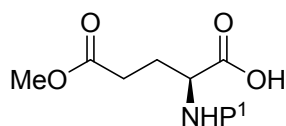
42. El proceso de la reivindicación 41 en donde Y^- es Cl^- .
43. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones de 41 a 42 en donde cada uno de R^{a1} , R^{b1} y R^{c1} es metilo.
44. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones de 41 a 42 en donde cada uno de R^{a1} , R^{b1} y R^{c1} es n-butilo.
45. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones de 41 a 44 en donde la cuarta base fuerte es *tert*-butóxido de potasio.
46. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones de 41 a 44 en donde la cuarta base fuerte es hexametildisilazida de litio.
47. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones de 41 a 46 en donde dicho compuesto de fórmula XVIII se forma a través de un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula XIX:



en presencia de un ácido orgánico débil y un duodécimo componente solvente que comprende tolueno.

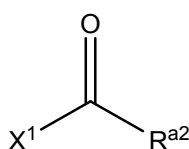
- 48.** El proceso de la reivindicación 47 en donde el ácido orgánico débil es ácido acético.
- 49.** El proceso de cualquiera de las reivindicaciones de 47 a 48 en donde dicho compuesto de fórmula XIX se forma mediante un proceso que comprende:

(1) hacer reaccionar un compuesto de fórmula XX:



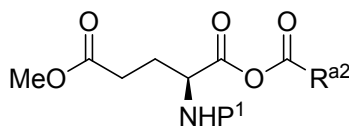
XX

con un compuesto de fórmula XXIII:



XXIII

en presencia de una segunda base de amina terciaria y un decimotercero componente solvente que comprende tetrahidrofurano para formar un compuesto de fórmula XXIV:



XXIV

en donde

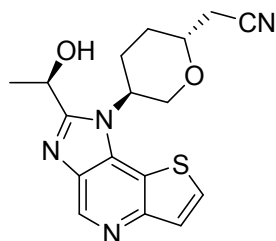
R^{a2} es alcoxi C₁₋₄;

X¹ es halo.

- 50.** El proceso de la reivindicación 49 en donde el compuesto de fórmula XXIII es cloroformiato de etilo.
- 51.** El proceso de cualquiera de las reivindicaciones de 49 a 50 en donde la segunda base de amina terciaria es N-metilmorfolina.
- 52.** El proceso de cualquiera de las reivindicaciones de 49 a 51 que además comprende reducir dicho compuesto de fórmula XXIV con un segundo agente reductor.

53. El proceso de la reivindicación 52 en donde dicho segundo agente reductor es borohidruro de sodio.

54. Una forma cristalina anhidra de un compuesto de fórmula Ia:

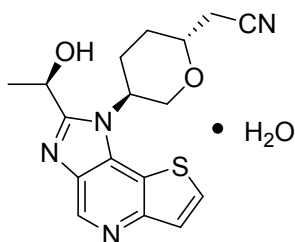


Ia.

en donde la forma cristalina tiene al menos cuatro picos de XRPD, en términos de 2-theta, seleccionados de alrededor de 8,8°, alrededor de 16,3°, alrededor de 19,1°, alrededor de 24,0°, y alrededor de 26,4°.

55. Un proceso para formar la forma anhidra de un compuesto de fórmula Ia de la reivindicación 54 que comprende:

(i) agregar n-heptano a una primera mezcla que comprende un compuesto de fórmula II:



II

y un primer componente solvente, en donde el primer componente solvente comprende acetato de etilo.

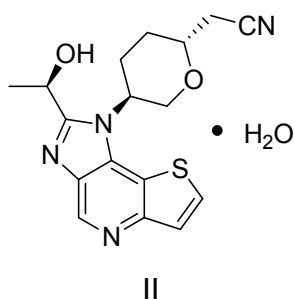
56. El proceso de la reivindicación 55 en donde el primer componente solvente además comprende metanol.

57. El proceso de la reivindicación 56 que además comprende antes de (i):

- (ii) disolver el compuesto de fórmula II en metanol para formar una segunda mezcla que comprende el compuesto de fórmula Ia y un segundo componente solvente que comprende metanol;
- (iii) filtrar la segunda mezcla; y

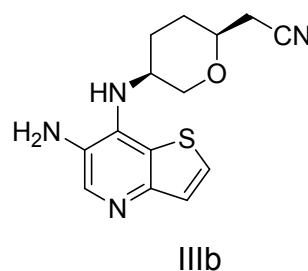
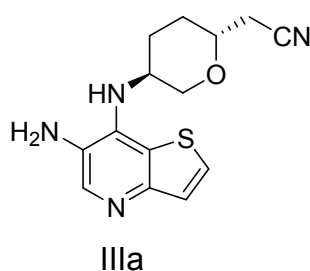
(iv) agregar acetato de etilo a la segunda mezcla para formar la primera mezcla.

58. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones de 56 a 57 que además comprende calentar la primera mezcla a una temperatura de entre aproximadamente 60 °C y aproximadamente 75 °C.
59. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones de 56 a 58 que comprende retirar al menos una porción del acetato de etilo y metanol para formar la primera mezcla mediante destilación.
60. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula II:

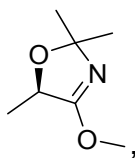


que comprende suspender una forma anhidra de 2-((2R,5S)-5-(2-((R)-1-hidroxietil)-1H-imidazo[4,5-d]tieno[3,2-b]piridin-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)acetónitrilo en un componente solvente que comprende agua.

61. El proceso de la reivindicación 60 en donde dicha suspensión se lleva a cabo a aproximadamente temperatura ambiente.
62. El proceso de la reivindicación 60 en donde el componente solvente es agua.
63. El proceso de la reivindicación 1 en donde además comprende el paso de hacer reaccionar una composición que comprende un compuesto de fórmula IIIa y un compuesto de fórmula IIIb:

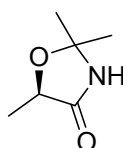


con (*R*)-4-metoxi-2,2,5-trimetil-2,5-dihidrooxazol:



o una sal de este, para obtener la composición que comprende un compuesto de fórmula Ia y un compuesto de fórmula Ib.

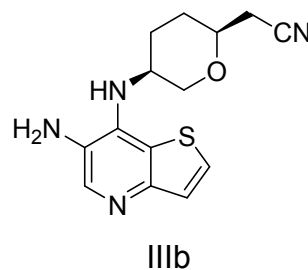
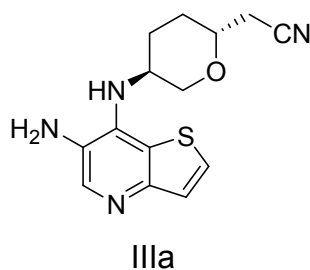
- 64.** El proceso de la reivindicación 63 en donde dicho (*R*)-4-metoxi-2,2,5-trimetil-2,5-dihidrooxazol se prepara mediante la reacción de (*R*)-2,2,5-trimetiloxazolidin-4-ona:



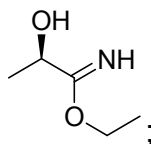
con un tetrafluoroborato de trimetiloxonio.

- 65.** El proceso de la reivindicación 64 en donde las etapas de reacción de (*R*)-2,2,5-trimetiloxazolidin-4-ona con tetrafluoroborato de trimetiloxonio para formar (*R*)-4-metoxi-2,2,5-trimetil-2,5-dihidrooxazol y reacción de (*R*)-4-metoxi-2,2,5-trimetil-2,5-dihidrooxazol con una composición que comprende un compuesto de fórmula IIIa y un compuesto de fórmula IIIb se llevan a cabo en el mismo paso sin aislar (*R*)-4-metoxi-2,2,5-trimetil-2,5-dihidrooxazol.

- 66.** El proceso de la reivindicación 1 en donde además comprende el paso de hacer reaccionar una composición que comprende un compuesto de fórmula IIIa y un compuesto de fórmula IIIb:

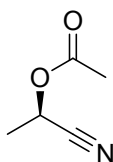


con 2-hidroxipropanimidato de (*R*)-etilo:



para obtener la composición que comprende un compuesto de fórmula Ia y un compuesto de fórmula Ib.

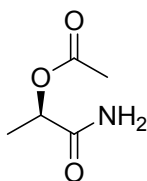
67. El proceso de la reivindicación 66 en donde dicho 2-hidroxipropanimidato de (*R*)-etilo se prepara mediante la reacción de acetato de (*R*)-1-cianoetilo:



con etanol en presencia de un ácido fuerte.

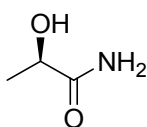
68. El proceso de la reivindicación 67 en donde dicho ácido fuerte utilizado en la reacción de acetato de (*R*)-1-cianoetilo con etanol es cloruro de hidrógeno.

69. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones de 67 a 68 en donde dicho acetato de (*R*)-1-cianoetilo se forma mediante la reacción de acetato de (*R*)-1-amino-1-oxopropan-2-ilo:



con cloruro cianúrico.

70. El proceso de la reivindicación 69 en donde dicho acetato de (*R*)-1-amino-1-oxopropan-2-ilo se prepara mediante la protección de (*R*)-2-hidroxipropanamida:



con cloruro de acetilo en presencia de una tercera base de amina terciaria.

71. El proceso de la reivindicación 70 en donde dicha tercera base de amina terciaria es 4-metilmorfolina.

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 444

E. _____ S. _____ D. _____

Re: PI.-**INCYTE CORPORATION**.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "**PROCESOS E INTERMEDIARIOS PARA HACER 2-((2R,5S)-5-(2-((R)-1-HIDROXIETIL)-1H-IMIDAZO[4,5-D]TIENO[3,2-B]PIRIDIN-1-IL)TETRAHIDRO-2H-PIRAN-2-IL)ACETONITRILO**".-Clase **C07D 495/14**.-Expediente número **NC2016/0004392**-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea del 04 de mayo de 2018 y a mi solicitud de plazo del 27 de julio de 2018.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **5497** en relación con la Claridad y Concisión del Capítulo Reivindicatorio, y el Título y la Novedad de la presente invención, 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.

En primer lugar, el examinador afirma que el título no permite identificar el alcance de la invención, por lo que se recomienda restringirlo.

En este sentido y considerando la recomendación del examinador, me permito señalar que es deseo del solicitante cambiar el título de la presente solicitud al siguiente:

"PROCESOS E INTERMEDIARIOS PARA HACER 2-((2R,5S)-5-(2-((R)-1-HIDROXIETIL)-1H-IMIDAZO[4,5-D]TIENO[3,2-B]PIRIDIN-1-IL)TETRAHIDRO-2H-PIRAN-2-IL)ACETONITRILO"

Sobre este particular, me permito resaltar que este nuevo título refleja de manera precisa el objeto de la invención, resaltando las características técnicas esenciales de la invención. Por consiguiente, 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 remplaza 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:

- ✓ Se adicionó a la **reivindicación 1** actualmente presentada características relacionadas con las condiciones iniciales del proceso reclamado, las cuales cuentan con sustento en la reivindicación 5 actualmente presentada.
- ✓ Se especificó en la **reivindicación 6** un paso de suspensión del compuesto de fórmula Ia en un solvente que comprende agua para la obtención del compuesto de fórmula II, el cual cuenta con sustento, por ejemplo, en la reivindicación 69 actualmente presentada.
- ✓ Se cambió la redacción de las **reivindicaciones 7, 10, 12, 76 y 79** de tal forma que ahora recitan de manera más clara pasos adicionales del proceso reclamado por la presente solicitud.
- ✓ Se modificó la redacción de la **reivindicación 8**, con el fin de dar más claridad a la materia reclamada.
- ✓ Se modificó la **reivindicación 55** actualmente presentada, de tal forma que ahora especifica que la forma reclamada del compuesto de fórmula Ia es cristalina, la cual se caracteriza por los picos de XRPD más significativos, lo cual cuenta con sustento, por ejemplo, en la reivindicación 56 actualmente presentada y en la página 6 de la descripción.
- ✓ Se eliminaron las **reivindicaciones 5, 56, 62 a 68 y 72 a 75** del capítulo reivindicatorio actualmente presentado.
- ✓ Se cambió el orden de enumeración y dependencia de las **reivindicaciones 6 a 55, 57 a 61, 69 a 71 y 76 a 84** del capítulo reivindicatorio actualmente

presentado, de tal forma que en el capítulo reivindicatorio modificado corresponden a las **reivindicaciones 5 a 71**.

De esta forma, **el capítulo reivindicatorio modificado queda constituido por 71 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera más clara y concisa un proceso para preparar un compuesto inhibidor de JAK1 de fórmula Ia, que es objeto de la presente solicitud, y que cuenta con pleno sustento en las enseñanzas de la descripción.

4.2. Claridad y Concisión del Capítulo Reivindicatorio.

Con respecto a la claridad y la concisión del capítulo reivindicatorio, el Examinador afirma lo siguiente:

- *"La reivindicación 1 no es clara, toda vez que el proceso reclamado no presenta las etapas lógicas y secuenciales que permitan obtener el compuesto de fórmula Ia, más cuando lo que se pretende es proteger una forma cristalina del compuesto 2-((2R,5S)-5-(2-((R)-1-hidroxietil)-1H-imidazo[4,5-d]tieno[3,2-b]piridin-1-il)tetrahydro-2H-piran-2il) acetonitrilo. Cabe recordar que sobre la reivindicación independiente recae el peso probatorio de la novedad y el nivel inventivo, en otras palabras, este tipo de reivindicaciones deben definir todas las características técnicas que permiten alcanzar el producto o el proceso, para este caso el proceso reclamado debe definir mediante sus nombre IUPAC o estructura química todos y cada uno de los reactivos o insumos o intermediarios que intervienen en las reacciones junto con la definición de las condiciones de reacción que permiten obtener la forma cristalina deseada del compuesto 2-((2R,5S)-5-(2-((R)-1-hidroxietil)-1H-imidazo[4,5-d]tieno[3,2-b]piridin-1-il)tetrahydro-2H-piran-2il) acetonitrilo. Se sugiere hacer las aclaraciones necesarias."*

En relación con esta objeción, amablemente me remito a las modificaciones realizadas sobre el capítulo reivindicatorio, en donde se incluyó en la reivindicación 1 la limitación de la reivindicación 5, la cual especifica que el compuesto de fórmula Ib debe estar presente en una composición que comprenda el compuesto de fórmula IB y el compuesto de fórmula Ia antes de que proceda la reacción entre el compuesto Ib y la base fuerte referida.

Dicha característica es importante para definir la materia a reclamar en vista que, como se menciona en la descripción, la reacción subsecuente a la ciclación para obtener una mezcla de los compuestos de fórmula Ia y Ib bajo condiciones de racemización inversa, proporciona un único isómero del compuesto de fórmula Ia.

Con base en esto, es evidente que la reivindicación 1 cuenta con la suficiente claridad y concisión, por lo que amablemente solicito que se reconsidere la objeción a este respecto.

- *"Las reivindicaciones 5, 7-8, 10, 12, 76 y 78-79 no son claras, comoquiera que definen al proceso en términos de la composición que comprende compuestos de fórmula Ia y Ib o IIIa y IIIb o, Va y Vb; se recuerda que los procesos se definen en términos de sus etapas y condiciones, mientras que las composiciones se definen en términos de sus ingredientes y proporciones; de acuerdo con lo definido en dichas reivindicaciones la reacciones se suceden al interior de la composición y no en un medio de reacción. Se sugiere hacer las aclaraciones necesarias."*

Con respecto a esta objeción, me permito señalar que la reivindicación 5 ha sido eliminada. Adicionalmente, la redacción de las reivindicaciones 7, 8, 10, 12, 76 y 79 (reivindicaciones 6, 7, 9, 11, 63 y 66 del capítulo modificado) se cambió de tal forma que ahora reclaman claramente un paso adicional del proceso de la reivindicación 1.

Por otro lado y en relación con la reivindicación 78 (reivindicación 65 del capítulo modificado), amablemente me permito señalar que esta reivindicación es completamente clara al definir condiciones particulares del proceso reclamado, en vista a que hace referencia a que unas etapas de reacción específicas se llevan a cabo en un mismo paso sin aislar uno de los componentes de la misma.

Con base en estos argumentos, es evidente que las reivindicaciones objetadas cuentan con la suficiente claridad al referirse a características esenciales que definen adecuadamente el proceso reclamado, por lo que respetuosamente solicito que se dé por superada la objeción a este respecto.

- *"La reivindicación 6 no es clara, ya que no define las etapas que permiten obtener el compuesto monohidrato 2-((2R,5S)-5-(2-((R)-1-hidroxietil)-1H-imidazo[4,5-d]tieno[3,2-b]piridin-1-il) tetrahidro-2H-piran-2il) acetónitrilo. Además, la materia definida en las cláusulas 1 a 5 no permiten que una persona normalmente versada en la materia a partir de la forma anhidra obtenga la forma monohidrato del 2-((2R,5S)-5-(2-((R)-1-hidroxietil)-1H-imidazo[4,5-d]tieno[3,2-b]piridin-1-il) tetrahidro-2H-piran-2il)acetónitrilo."*

En relación con esto, amablemente me remito a las modificaciones realizadas sobre el capítulo reivindicatorio, en donde se especifica que la reivindicación fue modificada tal que ahora define un paso en el que el compuesto Ia se suspende en un solvente que comprende agua para la obtención del compuesto II. Además, me permito señalar que el esquema I, así como los ejemplos 6 a 8 de la descripción,

hacen referencia a la obtención de la forma monohidratada cruda mediante el uso de HCl y posterior lavado con una mezcla de IPA y agua (ejemplo 6), la obtención de la forma cristalina anhidra a partir de la forma monohidratada (ejemplo 7), y la formación de la forma monohidratada a partir de la forma cristalina (ejemplo 8).

Teniendo en cuenta entonces la divulgación de la presente solicitud, así como la modificación realizada, la persona versada en la materia claramente entendería que el proceso tal como se reclama en la reivindicación 6 (reivindicación 5 del capítulo modificado) puede ser usado para la obtención de la forma monohidratada, por lo que atentamente solicito dar por superada esta objeción.

- *"La reivindicación 55 no es clara, toda vez que no define adecuadamente a la forma cristalina anhidra del compuesto 2-((2R,5S)-5-(2-((R)-1-hidroxietil)-1H-imidazo[4,5-d]tieno[3,2-b]piridin-1-il)tetrahidro-2H-piran-2il) acetonitrilo, tan sólo lo definen a través de su estructura química; cabe recordar que la reivindicación independiente debe incluir todas las características técnicas de la invención que permiten no sólo diferenciarla del estado de la técnica, sino también establecer su no obviedad. En el caso de las formas cristalinas es necesario definirlas a través del patrón de rayos X en monocristal; en caso de no disponer de dicho patrón es posible definir la forma cristalina del compuesto reclamado mediante un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD), estableciendo para este los parámetros de la celda unitaria y los picos correspondientes (al menos 20) y determinado para cada uno de estos sus ángulos e intensidades. 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 y estructurales como RMN-C13. Por lo anterior, se sugiere hacer las aclaraciones necesarias."*

Al respecto de esta objeción, me permito aclarar que, de acuerdo con las modificaciones realizadas sobre el capítulo reivindicatorio, la reivindicación objetada (reivindicación 54 del capítulo modificado) ahora hace referencia a la forma cristalina anhidra del compuesto de fórmula Ia caracterizada por los picos de XRPD más representativos, los cuales son más que suficientes para identificar la forma cristalina reclamada.

Por lo tanto, dicha reivindicación cuenta con la suficiente claridad para definir la forma del compuesto de fórmula Ia reclamado, por lo que atentamente solicito que se dé por superada la objeción a este respecto.

- *"La reivindicación 59 no es clara, comoquiera que el término pulir no permite entender que proceso sufre el compuesto reclamado dentro de la etapa (iii); se sugiere modificar el término por uno aceptado en el campo técnico."*

En relación a esta objeción, atentamente me permito señalar que en el capítulo reivindicatorio modificado se ha eliminado el término objetado, por lo que amablemente solicito que dicha objeción sea retirada.

Con base en los argumentos anteriormente proporcionado, me permito señalar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con el este memorial supera completamente las objeciones de claridad y concisión del Señor Examinador y, por ende, cumple a cabalidad con lo estipulado por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

5. **NOVEDAD.**

Adicionalmente, el Examinador considera que la materia reclamada en la reivindicaciones independientes 1, 55, 62 a 69 y 72, así como las reivindicaciones dependientes 2 a 54, 56, 63, 70, 71 y 73 a 84, carecen de novedad con respecto a las enseñanzas del documento **D1 (15097041)**.

En conexión con el señalamiento anterior, atentamente me permito señalar en primer lugar que las reivindicaciones 5, 56, 62 a 68 y 72 a 75 fueron eliminadas del capítulo reivindicatorio modificado.

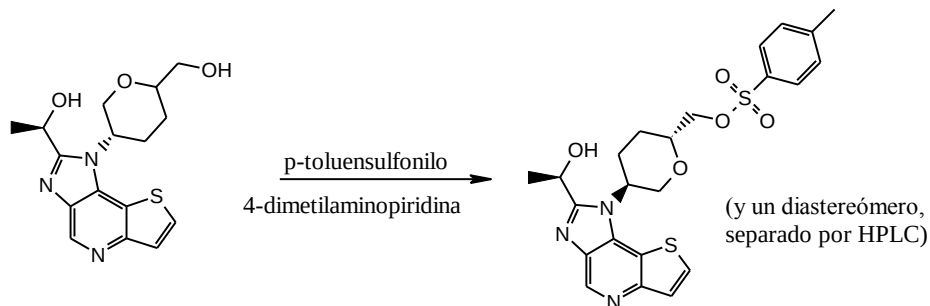
Además, por favor note que la reivindicación 1 y sus dependientes 2 a 4, 6 a 54 y 76 a 84 (reivindicaciones 2 a 53 y 63 a 71 del capítulo modificado) están dirigidas a un proceso de preparación de un compuesto de fórmula Ia que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula Ib con una primera base fuerte que es una base alcóxido o un alcóxido de metal alcalino y en donde el compuesto de Fórmula Ib está presente en una composición que comprende el compuesto de Fórmula Ib y el compuesto de Fórmula Ia antes de dicha reacción del compuesto de Fórmula Ib con la base fuerte.

Por el contrario, y a pesar que el documento D1 describe la obtención del compuesto 20 como lo indica el examinador, dicho documento no describe el proceso de síntesis reclamado por la presente invención.

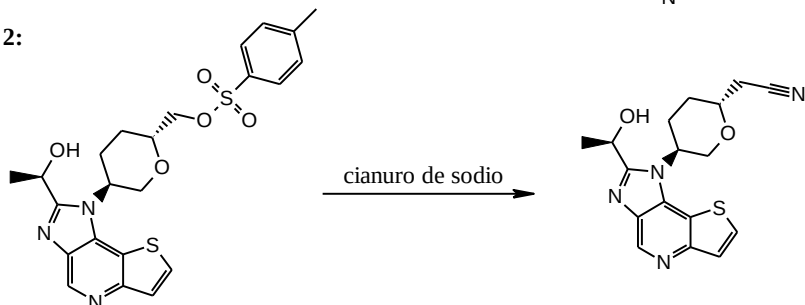
Es así como el ejemplo 20 de D1 describe un método de síntesis que involucra dos etapas:

D1, Ejemplo 20, págs. 108-110 de la Solicitud PCT:

Paso 1:



Paso 2:



(del primer pico del paso 1, arriba)

Tal como se observa a partir de lo anterior, dicha síntesis ni siquiera da indicios de llevar a cabo una reacción bajo condiciones de racemización inversa bajo las cuales se obtiene el compuesto de fórmula Ia de la invención. Si bien es cierto que en el ejemplo 20 se obtiene un único isómero, eso se logra mediante un paso previo de separación por cromatografía de los dos diastereoisómeros obtenidos en el paso 1 y luego poner a reaccionar dicho isómero aislado con cianuro de sodio (como se muestra en la etapa 2 del esquema anterior) para llegar al compuesto de interés. Por el contrario, en la reivindicación 1 se parte de una composición que comprende los compuestos de fórmula Ia y Ib, de tal forma que compuesto de fórmula Ib reacciona con una base fuerte en presencia de un solvente que comprende alcohol isopropílico para convertirse en el compuesto de fórmula Ia.

Así las cosas, la reivindicación 1 y sus dependientes 2 a 53 y 63 a 71 serían nuevas a la luz del documento D1.

Ahora, y con respecto a la reivindicación 55 (reivindicación 54 del capítulo modificado, me permito resaltar que dicha reivindicación ahora caracteriza la forma del compuesto de fórmula Ia reclamada como un cristal anhidro que presenta unos picos de XRPD particulares que lo identifican. Por el contrario, D1 no reclama una forma anhidra del compuesto de fórmula Ia, y mucho menos que dicha forma anhidra se cristaliza y presente los picos de XRPD reclamados. Por lo tanto, dicha reivindicación es nueva en vista del documento D1.

En relación con las reivindicaciones 69 a 71 (reivindicaciones 60 a 62 del capítulo modificado), atentamente me permito manifestar mi desacuerdo con la opinión del examinador, pues la reivindicación 60 del capítulo modificado requiere un paso de

suspender una forma anhidra del 2-((2R,5S)-5-(2-((R)-1-hidroxietil)-1H-imidazo[4,5-d]tieno[3,2-b]piridin-1-il)tetrahidro-2H-piran-2-il)acetonitrilo en un componente solvente que comprende agua. Por el contrario, el documento D1 no revela una forma anhidra de dicho compuesto, ni mucho menos un proceso para obtener la forma hidratada del mismo (compuesto de fórmula II), por lo que dicho documento no afectaría la novedad de estas reivindicaciones.

En conclusión, y con base en lo anteriormente señalado, atentamente me permito afirmar que **no sería correcto afirmar que el documento D1 divulga todas y cada una de las características técnicas esenciales de un proceso para preparar un compuesto inhibidor de JAK1 de fórmula Ia del capítulo presentado junto con el presente memorial, por lo que solicito amablemente que las reivindicaciones de dicho capítulo sean consideradas novedosas.**

Por lo tanto, 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 citado, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000.

6. SOLICITUD DE NUEVO EXAMEN DE PATENTABILIDAD.

Finalmente, me permito manifestar que es deseo del solicitante requerir a ese Despacho la expedición de un nuevo examen de patentabilidad, lo anterior en caso de que el Examinador no considere suficientes los argumentos y las modificaciones al capítulo reivindicatorio presentados en respuesta al **Oficio N° 5497**.

7. CONCLUSIÓN.

Para finalizar, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial es totalmente claro y conciso al reclamar un proceso para preparar un compuesto inhibidor de JAK1 de fórmula Ia, que están plenamente soportados dentro del texto de la descripción, 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 un proceso para preparar un compuesto inhibidor de JAK1 de fórmula Ia, que son objeto de la solicitud en estudio son novedosos y de ninguna manera resultarían evidentes para la persona versada en la materia a partir de las enseñanzas de los documentos referenciados, demostrando irrefutablemente la patentabilidad de la presente solicitud.

- 8.** Anexo al presente memorial, me permito presentar copia de las páginas **96 a 109** que corresponden al **capítulo reivindicatorio modificado**, tal como se discutió en el presente memorial, constituido por **71 reivindicaciones**.
- 9.** Adicionalmente, informamos que el respectivo nuevo pago de Examen de Patentabilidad para la solicitud se llevó a cabo mediante la plataforma SIPI el día de hoy.
- 10.** 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 LLORED A RICAURTE

T.P. 53.215

Direcciones para Notificación: notificacionesip@lloredacamacho.com

notificacionespatentes@lloredacamacho.com