

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Cra. 7 # 74 – 64 Oficina 506
Tel: (571) 3132408 – 3132423 - 3132410 - 3131759
Fax: (571) 3131647 - 3132367
E-mail: mail@rubiolawyers.com
Apartado Aéreo 21848
Bogota, D.C. -Colombia

8

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-041777- -00006-0000

Fecha: 2015-06-12 14:06:23 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI
Act 444 RESPUESTAREQUE Folios: 10

Doctor

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ

Director de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

REF: Expediente No.

Patente de Invención:

14-041777

“COMPUESTO DE FÓRMULA ESTRUCTURAL I, DERIVADOS DE FENIL TRIAZOL HIDRAZIDA QUE PRESENTAN ACTIVIDAD COMO MODULADORES DEL TRANSPORTE NUCLEAR, SUS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS COMPRENDEN Y PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE ARIL AZOLES SUSTITUIDOS SOBRE UN ÁTOMO DE NITRÓGENO CON UN DERIVADO DE ACRILAMIDA”

Solicitud Internacional:

Titular:

PCT/US2012/048319

KARYOPHARM THERAPEUTICS, INC.

RESPUESTA A REQUERIMIENTO NOTIFICADO MEDIANTE OFICIO NO. 2648 NOTIFICADO POR FIJACION EN LISTA DE 17 DE MARZO DE 2015

HUMBERTO RUBIO CAMACHO, mayor de edad, domiciliado en Bogotá, D.C., identificado con la cédula de ciudadanía número 17'192.062 de Bogotá, abogado graduado portador de la Tarjeta Profesional No. 50.007 expedida por el Consejo Superior de la Judicatura, actuando en carácter de apoderado de **KARYOPHARM THERAPEUTICS, INC.**, domiciliado en 2 Mercer Road, Natick, Massachusetts 01760, Estados Unidos de América; debidamente reconocido por su Despacho, encontrándome dentro de la debida oportunidad procesal para dar respuesta al auto proferido por su Despacho, mediante Oficio No.2648 notificado por fijación en lista de 17 de Marzo de 2015, respetuosamente manifiesto:

I.- En la acción oficial emitida sobre la presente invención, se han formulado las observaciones que a continuación resumimos:

1.- De la solicitud de patente

Título

El título de la invención se considera genérico, ambiguo e impreciso porque no menciona el grupo farmacofórico que contiene los compuestos reclamados ni la alusión a los procesos que allí se contemplan. Se sugiere realizar las aclaraciones necesarias.

De las Reivindicaciones (Art. 30 D 486, Art 22 PCT)

El capítulo reivindicatorio no es conciso porque contiene diferentes reivindicaciones independientes, lo cual hace difícil definir cuál es el objeto que se busca proteger. La reivindicación 2 es en esencia exactamente igual a la reivindicación 1 pero sin definiciones.

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Expediente No. 14-041777

Página 2 de 7

Para darle concisión al pliego reivindicatorio se sugiere eliminar la reivindicación 2.

Los procesos de las reivindicaciones 15 a 20 no son claras ni concisas.

Debido a la falta de unidad de invención, el examen de patentabilidad se limita al grupo inventivo 1.

2. Unidad de Invención (Art 25 D 486)

La presente solicitud, no cumple con el requisito de Unidad de Invención (Art 25 D 486), porque se han identificado 3 Grupos Inventivos diferentes que no hacen parte de un único concepto inventivo, los cuales son los siguientes:

Grupo Inventivo 1 (reivindicaciones completas: 1 – 14 y 17 – 20 reivindicaciones parciales 15, 16 y 21 – 23).

Grupo Inventivo 2 (reivindicaciones parciales 15, 16 y 21 – 23): procesos para la preparación de compuestos de fórmulas (Z) y (Y) en donde W no es ni $-C(O)N(R_4)_2$ ni $-C(O)OR$.

Grupo Inventivo 3 (reivindicaciones parciales 15, 16 y 21 – 23): procesos para la preparación de compuestos de fórmulas (Z) y (Y) en donde W es $-C(O)OR$.

3. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: 29 de Julio de 2011, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Item	Documento	Título	Fecha de presentación
D1	Van Neck t et al	"Inhibition of the CRM1-mediated nucleocytoplasmic transport by N-azolylacrylates: Structure-activity relationship and mechanism of action"	01/Noviembre/2008

El documento D1¹ (resumen) divulga derivados arizol del ácido acrílico que presentan actividad como inhibidores CRM1.

4. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel inventivo (Art18 D486)

Grupo Inventivo 1:

La reivindicación 1 consiste en "un compuesto de fórmula estructural I" en donde los sustituyentes son como se encuentran.

El documento D1 es considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga derivados arizol del ácido acrílico que presentan actividad como inhibidores CRM1.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 – 14, las reivindicaciones independientes 15 – 20 y sus dependientes 21 – 23 no mencionan características inventivas adicionales, se considera que tales reivindicaciones tampoco tienen nivel inventivo.

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Expediente No. 14-041777

Página 3 de 7

5. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	Van Neck t et al	Reivindicaciones completas: 1 – 14 y 17 – 20. Reivindicaciones parciales: 15, 16 y 21 – 23	Nivel Inventivo

II.- En contestación a las observaciones anteriores, manifestamos lo siguiente:

1. De la solicitud de Patente:

a) Título

El examinador ha objetado el título por no corresponder con de objeto de la solicitud, además no es claro a que se referencia. Teniendo en cuenta lo anterior y para subsanar esta objeción, nos permitimos modificar el título de la patente que quedara:

“COMPUESTO DE FÓRMULA ESTRUCTURAL I, DERIVADOS DE FENIL TRIAZOL HIDRAZIDA QUE PRESENTAN ACTIVIDAD COMO MODULADORES DEL TRANSPORTE NUCLEAR, SUS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS COMPRENDEN Y PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE ARIL AZOLES SUSTITUIDOS SOBRE UN ÁTOMO DE NITRÓGENO CON UN DERIVADO DE ACRILAMIDA”

b) De las reivindicaciones.

- Con el objeto de superar las objeciones contenidas en el informe del examen de patentabilidad, se adjunta un nuevo pliego de reivindicaciones (1-7), todas las cuales están sustentadas en el contenido de la solicitud internacional PCT originalmente presentada, su capítulo descriptivo y reivindicatorio y por lo tanto es permitido según el artículo 34 de la Decisión 486. Advirtiéndole que el capítulo reivindicatorio modificado no incluye materia nueva.
- Se han eliminado las reivindicaciones 8, 12, 13 y 14 porque se refieren a segundos usos, materia que no es patentable conforme nuestra legislación.
- Se han eliminado las reivindicaciones 9 ~ 11 porque las mismas se refieren a métodos de tratamiento, materia que no es patentable conforme nuestra legislación.
- El examinador objeta la reivindicación 2 porque considera que la reivindicación 2 es en esencia exactamente igual a la reivindicación 1 pero sin definiciones. El solicitante está en desacuerdo con este planteamiento teniendo en cuenta que la reivindicación 2 depende de la reivindicación 1, limitando aún más el alcance de la reivindicación 1 al reivindicar la configuración Z alrededor del doble

enlace de la fracción de N-azolylacrylates. En consecuencia, la reivindicación 2 se refiere a un subgénero de la reivindicación 1, e incorpora todas las definiciones enumeradas en la reivindicación 1 en virtud de su dependencia.

- Se eliminan de esta solicitud las reivindicaciones 15 ~ 23, reivindicaciones que serán presentadas en una solicitud divisional, por tanto la presente solicitud se limita al grupo inventivo 1.
- Se han realizado otras modificaciones para subsanar la falta de claridad de las reivindicaciones, para que las mismas cumplan con lo establecido en el Artículo 30 de la Decisión 486, y sean claras y definan correctamente la materia que se desea proteger.

c) Unidad de Invención

El examinador considera que no cumple con el requisito de Unidad de Invención, porque se han identificado 3 Grupos Inventivos que no hacen parte de un único conceptivo inventivo.

Teniendo en cuenta lo anterior, y conforme a la sugerencia del examinador el solicitante procederá a presentar la(s) solicitud(es) divisional(es) que considere necesarias para que las mismas se limiten a los grupos que contienen características técnicas esenciales y cumplan con el nivel de invención.

2. Determinación del Estado de la Técnica.

Examen de Patentabilidad

Nivel Inventivo (Art 18 D486)

Con respecto al análisis del cumplimiento de los requisitos de patentabilidad, el Examinador en su reporte concluye que el objeto de las reivindicaciones originales se ven afectadas por la técnica anterior citada en el documento D1 Van Neck et al. ("Inhibition of the CRM1-mediated nucleocytoplasmic transport by N-azolyacrylates: Structure-activity relationship and the mechanism of action", Tine Van Neck et al., Bioorganic and Medicinal Chemistry 16 (2008) 9487-9497).

El solicitante respetuosamente declara que está en desacuerdo con las objeciones, teniendo en cuenta las nuevas reivindicaciones 1 a 7 incluidas en el pliego de reivindicaciones adjunto a este escrito, presentan nivel inventivo respecto al documento citado, como se demostrara a continuación:

- a) D1 describe inhibidores de transporte mediada nucleocytoplasmic CRM1. Los inhibidores de D1 son diferentes de los compuestos de la fórmula estructural I en que la acilo hidrazida de acilo se sustituye con un éster de etilo, y el grupo fenilo - lado-izquierdo - es fenilo no sustituido, 2-amino-5-cloro-fenilo o 2-aminofenil. En otras palabras, los compuestos descritos en D1 se limitan a triazoles 1,3-disustituídos específicos en las que, entre otras limitaciones, un éster etílico del ácido acrílico está siempre presente en la posición 1 del triazol. No obstante haberse realizado muchas modificaciones al conocido Compuesto 1b, D1 no varía el grupo funcional éster etílico. Por lo tanto, todos y cada uno de los compuestos en D1 son

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Expediente No. 14-041777

Página 5 de 7

ésteres etílicos del ácido acrílico. De hecho, D1 enseña, "Estudios realizados a la actividad estructural que demuestran que el éster etílico del ácido acrílico es esencial para la actividad de los compuestos en cultivo celular..." (D1 página 9492, columna derecha, cuarto párrafo). Como tal, un experto en la materia consideraría que la funcionalidad del éster etílico del ácido acrílico sería una característica técnica deseable y esencial de los compuestos descritos y podría no estar motivado para modificar esta característica técnica esencial.

- b) La reivindicación independiente 1 se refiere a un compuesto de fórmula I estructural, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene un radical acilo hidrazida en la posición 1 del triazol. No hay enseñanza o sugerencia en D1 que podría motivar a una persona experta en la técnica a modificar los compuestos en D1 para interrumpir lo que está caracterizado como una característica esencial (es decir, la funcionalidad éster etílico del ácido acrílico) para llegar a un compuesto de fórmula estructural I que tiene un radical acilo hidrazida en la posición 1 del triazol, como se indica en la reivindicación independiente 1. Una persona experta en la técnica consideraría el éster etílico del ácido acrílico ser una característica técnica esencial de los compuestos en D1 porque se encuentra en todos los derivados del ácido acrílico arilazol descritos en D1 y D1 explícitamente enseña que es esencial para la actividad de los compuestos descritos en cultivo celular. Una persona experta en la técnica no estaría motivado para modificar esta característica técnica esencial. Como tal, una persona experta en el arte no modificaría el éster etílico del ácido acrílico de los compuestos descritos en D1.

Puesto que una persona experta en la técnica no estaría motivada a modificar el grupo éster de etilo en los compuestos en D1, una persona experta en la técnica no buscaría radicales químicos alternativos para sustituir el éster etílico de los compuestos en D1. No hay ninguna motivación para que una persona experta en la técnica modifique los compuestos de D1 de una manera que llegase a los compuestos reivindicados por el solicitante por medio de esta solicitud, donde el éster etílico de D1 se reemplaza con un acilo hidrazida.

Además, no hay ninguna expectativa razonable de éxito asociado con el reemplazo del éster etílico de los compuestos de D1 con un acilo hidrazida, como sería necesario hacerlo para llegar a los compuestos de la reivindicación 1, porque estos radicales son tan estructuralmente diversos que una persona experta en el arte no podría predecir el efecto de impedir lo que parece ser una característica técnica esencial del compuesto basado en las enseñanzas de D1 con un grupo tan estructuralmente diverso. Por lo tanto, el radical acilo hidrazida de los compuestos reivindicados de la presente solicitud es una característica prominente sustancial que permite evidenciar la característica inventiva de los compuestos reivindicados.

- c) La data de la presente solicitud, tal como fue presentada, apoyaría aún más porque los compuestos reivindicados son realmente inventivos, los datos proporcionan evidencia suficiente que los compuestos reivindicados representan un progreso notable en los

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Expediente No. 14-041777

Página 6 de 7

compuestos que contienen éster. En particular, las especificaciones contenidas en el capítulo descriptivo comparan diversos parámetros farmacocinéticos de dos compuestos de éster de isopropilo, X-1 y X-2, para muchos compuestos que contienen acrílo hidrazida enlazado a las reivindicaciones temporales. Los compuestos reivindicados de la fórmula I de la reivindicación 1 de la presente solicitud presentan una mayor exposición al fármaco, tal como se mide el área bajo la curva (ABC) de concentración plasmática-tiempo calculada hasta la última concentración media (ABCt) y extrapolada hasta el infinito (ABCinf), y menor penetración de la barrera hemato-encefálica, tal como se mide por el cerebro a plasma (B:P), que los compuestos éster que contienen X-1 y X-2. Esta información se puede consultar o verificar en la página 14, líneas 1 a 4 y en la Tabla 2 (página 94) de la presente solicitud y conforme fue publicado en (WO 2013/019548). La combinación de una alta AUCinf (por ejemplo, un AUCinf de más de aproximadamente 3300) y un bajo B: relación P (por ejemplo, un B: relación de P de menos de aproximadamente 2,5 cuando se dosifica en un ratón a 10 mg / kg per os) es ventajosa porque logra un equilibrio entre la maximización de la exposición al fármaco y reducir al mínimo penetración en el cerebro, que puede evitar los posibles efectos secundarios causados por la acumulación no deseada de los agentes terapéuticos en el cerebro y los tejidos del sistema nervioso central. Los compuestos que contienen acrílo hidrazida de la fórmula estructural I tienen la ventaja adicional de ser biodisponible por vía oral (por ejemplo, los datos reportados en la Tabla 2 los resultados de la per os, u oral, la administración de los compuestos descritos en la misma). En contraste, el AUCinf de los compuestos X-1 y X-2 era extremadamente bajos cuando se dosificaba por vía oral, y el Compuesto X-1 tuvo que ser administrado por vía intravenosa con los fines de la obtención de un AUCinf medible.

La Tabla 2 muestra que los compuestos reivindicados tienen ventajas terapéuticas inesperadas sobre los que contienen Compuestos éster de X-1 y X-2. Las enseñanzas en D1 no proporcionan una base para predecir los beneficios de la sustitución de la funcionalidad de éster etílico de los compuestos de D1 con el radical acrílo hidrazida, como se enseña en las reivindicaciones de la presente solicitud.

- d) Por estas razones, respetuosamente consideramos que el objeto de la reivindicación independiente 1 y las reivindicaciones dependientes 2-7 del capítulo reivindicatorio que se presenta con esta respetuosa respuesta, no se deriva de manera evidente del documento de la técnica citada D1, por lo que afirmamos que la presente invención es inventiva a la luz de dicho documento, en consecuencia, el documento D1, no traza las pautas para llegar a las características técnicas de la presente invención, mucho menos sugieren como hacerlo. En consecuencia, la solución técnica propuesta no se deriva de manera evidente del estado de la técnica y por lo tanto es inventiva.

Por todo lo anteriormente argumentado, entendemos que la solicitud en estudio es patentable a la luz del documento del estado de la técnica citado en el

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Expediente No. 14-041777

Página 7 de 7

examen de patentabilidad, y por lo tanto, las objeciones sobre la falta de nivel inventivo de las reivindicaciones objetadas deben reconsiderarse.

En consecuencia solicito que, sobre la base de las nuevas reivindicaciones que aquí se adjuntan, se proceda a la concesión de la patente colombiana correspondiente.

Teniendo en cuenta lo expuesto anteriormente consideramos que la presente solicitud de invención cumple con lo establecido en los artículos 14, 16, 18 y 30 de la Decisión 486, es decir, la solicitud en estudio es una invención novedosa, tiene nivel inventivo y no se deriva de manera evidente del estado de la técnica, es susceptible de aplicación industrial, por tanto cumple con los requisitos establecidos en nuestra legislación para que sea otorgado el privilegio de invención.

Anexamos:

1. Nuevo capítulo reivindicatorio.

Petición:

Conforme a lo anterior, una vez atendidos los requerimientos y exigencias del examinador y al tener en cuenta el nuevo capítulo reivindicatorio, así como los argumentos expuestos, solicito muy respetuosamente a su Despacho, continuar el trámite de rigor y de ser el caso se hagan las correspondientes observaciones con el ánimo de hacer lo pertinente dentro del presente trámite.

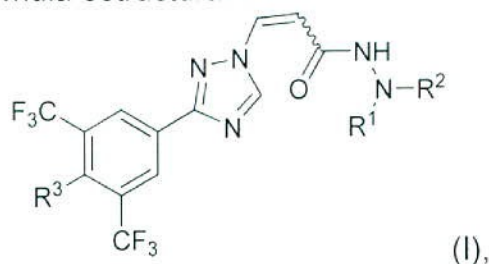
Atentamente,



HUMBERTO RUBIO CAMACHO
C.C. 17'192.062 de Bogotá
T.P. 50.007 Consejo Superior
de la Judicatura
COD. 4134

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula estructural I:



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

R^1 se selecciona entre hidrógeno y metilo;

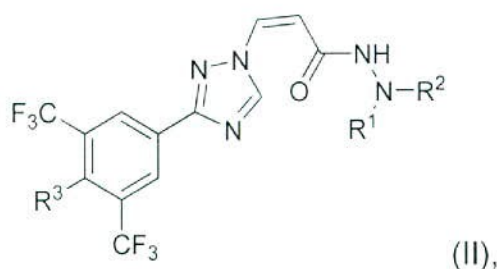
R^2 se selecciona entre piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, pirazin-2-ilo, y quinoxalin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, 1,1-dioxotetrahidrotiofen-3-ilo y ciclopropilo, en la que R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre metilo y halógeno; o

R^1 y R^2 se toman junto con sus átomos intermedios para formar 4-hidroxipiperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, azepan-1-ilo, 4-bencilpiperazin-1-ilo, 4-etilpiperazin-1-ilo, 3-hidroxiazetidin-1-ilo o morfolin-4-ilo;

R^3 se selecciona entre hidrógeno y halo; y

~ representa un enlace sencillo, en el que un doble enlace carbono-carbono unido al mismo está en una configuración (*E*) o (*Z*).

2. El compuesto según la reivindicación 1 representado por la fórmula estructural II:



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que:

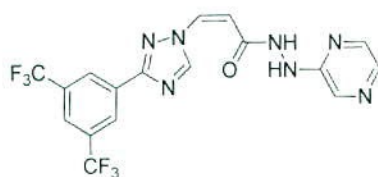
R^1 se selecciona entre hidrógeno y metilo; y

R^2 se selecciona entre piridin-2-ilo, piridin-4-ilo, pirazin-2-ilo y pirimidin-4-ilo, en el que R^2 está opcionalmente sustituido con un solo sustituyente seleccionado entre metilo y cloro; o

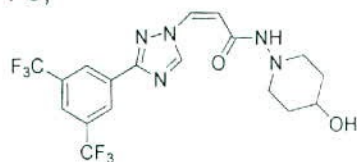
R^1 y R^2 se toman juntos para formar 4-hidroxipiperidin-1-ilo.

4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que R^3 es hidrógeno.

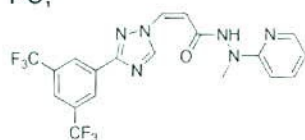
5. El compuesto según la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que está representado por una cualquiera de las siguientes fórmulas estructurales:



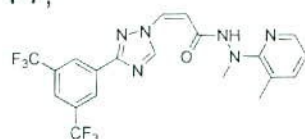
I-3,



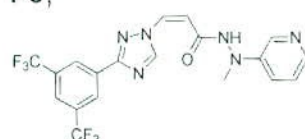
I-5,



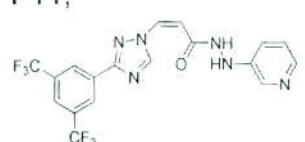
I-7,



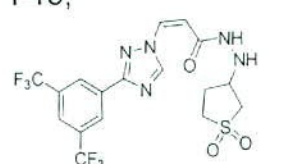
I-9,



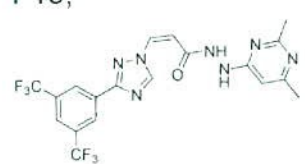
I-11,



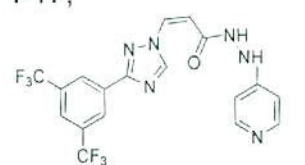
I-13,



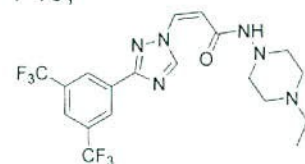
I-15,



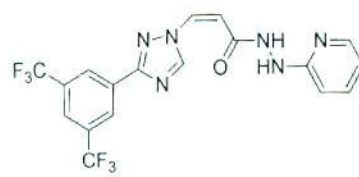
I-17,



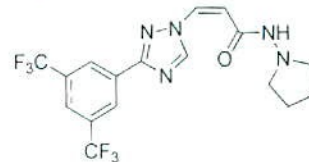
I-19,



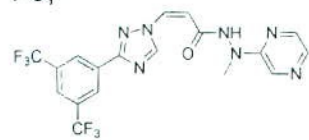
I-21,



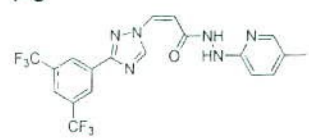
I-4



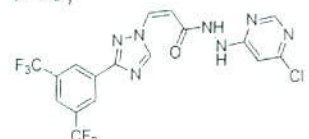
I-6,



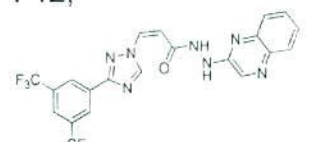
I-8



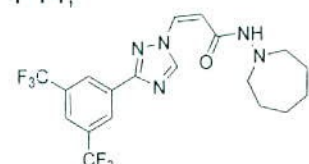
I-10,



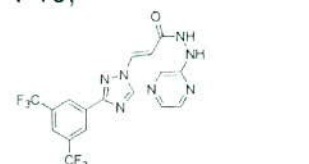
I-12,



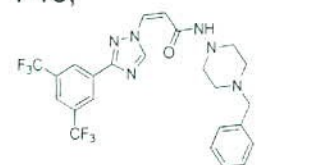
I-14,



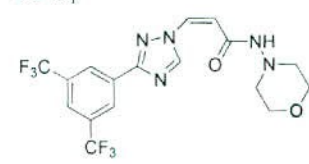
I-16,



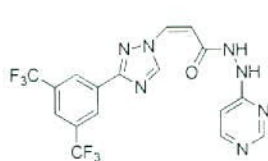
I-18,



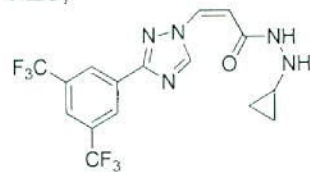
I-20,



I-22,

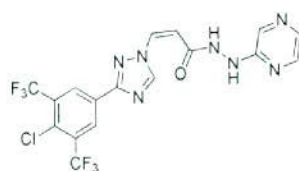


I-23,

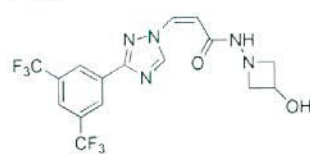


I-25

o

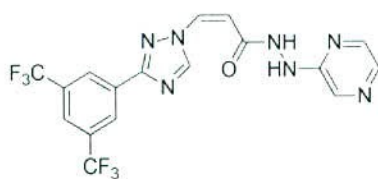


I-24,

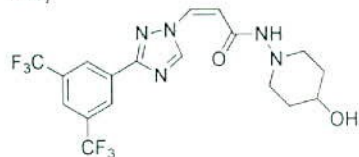


I-26,

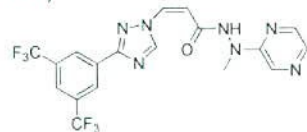
6. El compuesto según la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que está representado por una cualquiera de las siguientes fórmulas estructurales:



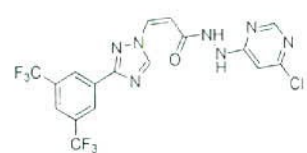
I-3,



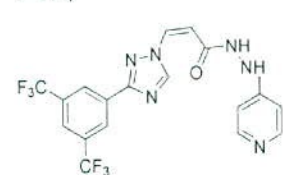
I-5,



I-8

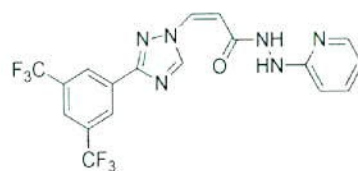


I-12,

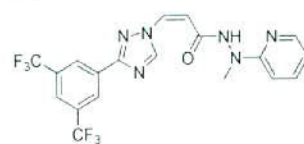


I-19

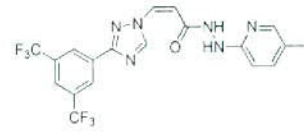
o



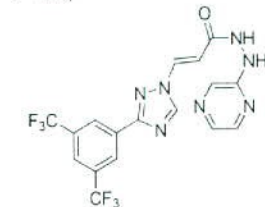
I-4



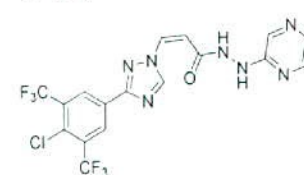
I-7,



I-10,



I-18,



I-24.

7. Una composición que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.