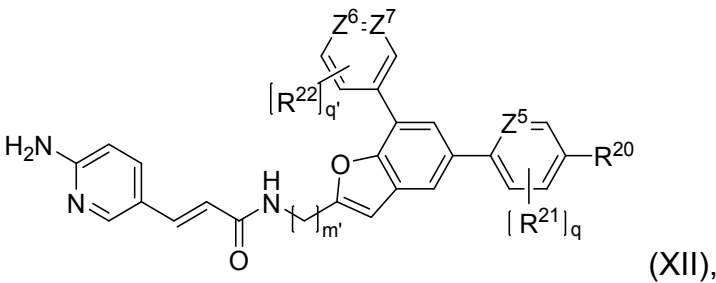


REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, representado mediante la Fórmula Estructural XII:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

m' es 1;

Z⁵ es -N- o -C(H)-;

R²⁰ es alquilo(C₁-C₄), haloalquilo(C₁-C₄), -O-(alquilenoc₀-C₄)-3-15 miembros carbociclilo, -O-(alquilenoc₀-C₄)-4-15-miembros heterociclilo, -C(H)(OH)-3-15-miembros carbociclilo, -C(H)(OH)-4-15- miembros heterociclilo, -C(H)(CH₃)-3-15 miembros carbociclilo, -C(H)(CH₃)-4-15- miembros heterociclilo, -C(O)alquilo(C₁-C₄), -C(S)alquilo(C₁-C₄), -C(O)(alquilenoc₀-C₄)NR¹¹R¹², -C(S)(alquilenoc₀-C₄)NR¹¹R¹², -S(O)₂alquilo(C₁-C₄), -S(O)₂NR¹¹R¹² o -C(O)NR¹³NR¹¹R¹², donde:

R¹¹ y R¹² son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄, 3-15-miembros carbociclilo, o 4-15-miembros heterociclilo; o

R¹¹ y R¹² se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están comúnmente unidos para formar un 4-15-miembros heterociclilo no sustituido o sustituido; y

R¹³ es hidrógeno o alquilo(C₁-C₄);

cada R²¹, si está presente, es independientemente halo; y

q es 0, 1, 2, 3 o 4.

cada uno de Z⁶ y Z⁷ es independientemente -N- o -C(H)-, donde no más de uno de Z⁶ y Z⁷ es nitrógeno;

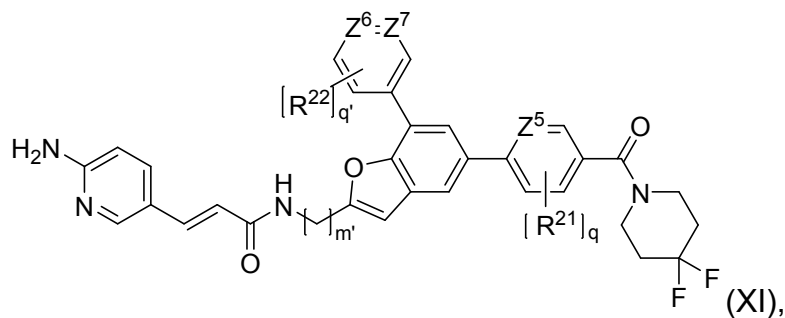
cada R²², si está presente, es independientemente halo, ciano, alquilo(C₁-C₃), haloalquilo(C₁-C₃), hidroxilo, alcoxi(C₁-C₃) o haloalcoxi(C₁-C₃);

q' es 0, 1, 2 o 3.

en donde cualquier 4-15 miembros heterociclilo incluye 1,2,3, o 4 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O, o S;

en donde cada uno sustituido o no sustituido de heterociclilo formado mediante R^{11} y R^{12} es independientemente seleccionado de halo, (C_1-C_3) alquilo, haloalquilo (C_1-C_3) , hidroxilo, alcoxi (C_1-C_3) , y halo alcoxi (C_1-C_3) .

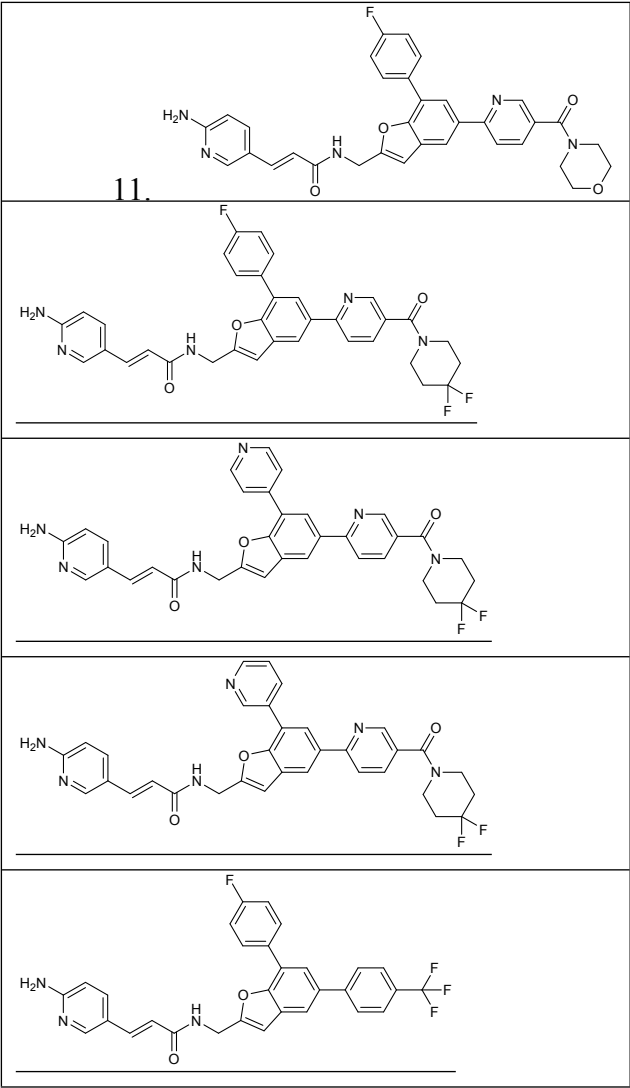
2. El compuesto de la reivindicación 1, donde q es 0, 1 o 2.
3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, donde R^{21} , en cada caso y si está presente, es fluoro.
4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde R^{20} es $-C(O)(alquilenoc_0-c_4)NR^{11}R^{12}$ o $-C(S)(alquilenoc_0-c_4)NR^{11}R^{12}$, donde R^{11} y R^{12} se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están comúnmente unidos para formar un heterociclilo (C_3-C_7) no sustituido o sustituido que tiene 1 o 2 heteroátomos adicionales que se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde cada sustituyente en el heterociclilo sustituido formado mediante R^{11} y R^{12} es independientemente seleccionado de halo, (C_1-C_3) alquilo, haloalquilo (C_1-C_3) , hidroxilo, alcoxi (C_1-C_3) , y halo alcoxi (C_1-C_3) .
5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde el 4-15-miembros heterociclilo formado mediante R^{11} y R^{12} , tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están comúnmente unidos, está no sustituido o sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo, hidroxilo, haloalquilo (C_1-C_3) , alquilo (C_1-C_3) y alcoxi (C_1-C_3) .
6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde Z^5 es $-C(H)-$.
7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde Z^5 es $-N-$.
8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4 o 6-7, en donde el 4-15-miembros heterociclilo formado mediante R^{11} y R^{12} , tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están comúnmente unidos, está no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo, alquilo (C_1-C_3) , haloalquilo (C_1-C_3) , hidroxilo, alcoxi (C_1-C_3) y haloalcoxi (C_1-C_3) .
9. El compuesto de la reivindicación 1, representado por la Fórmula Estructural XI:

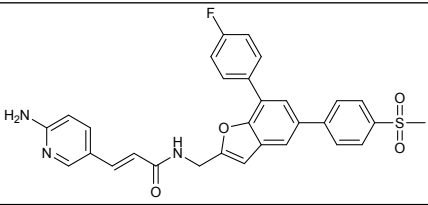
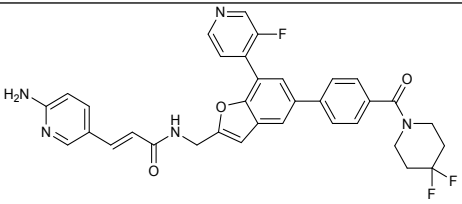
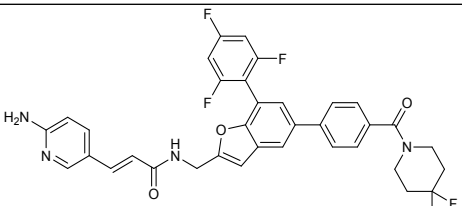
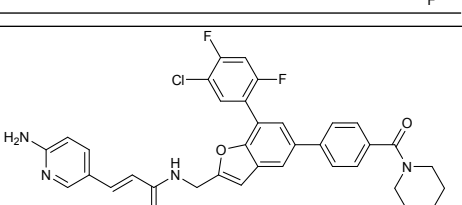
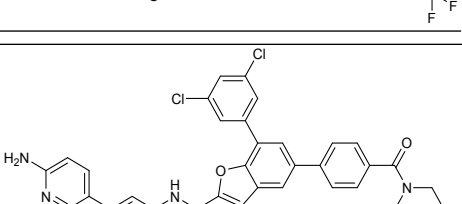
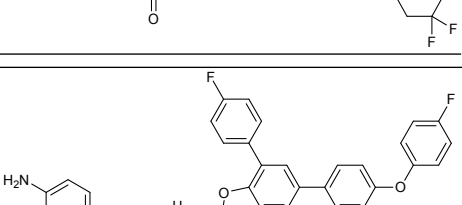
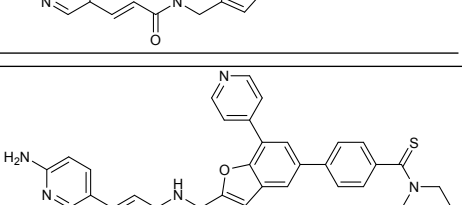
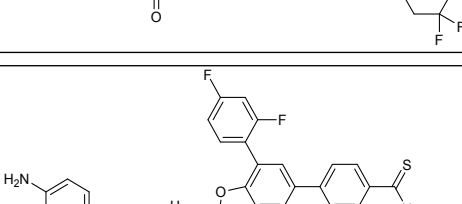


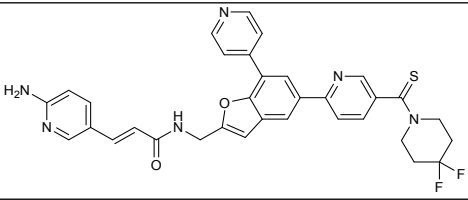
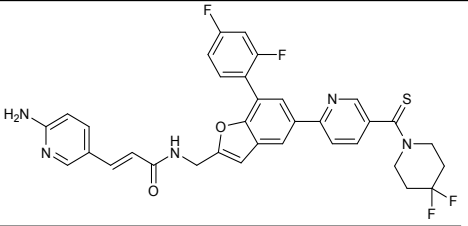
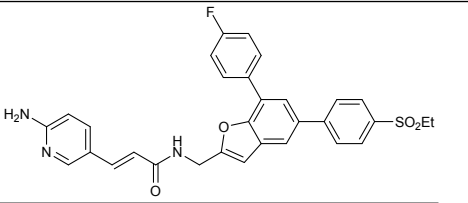
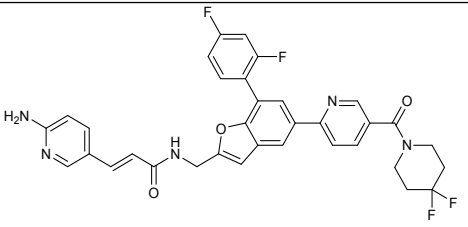
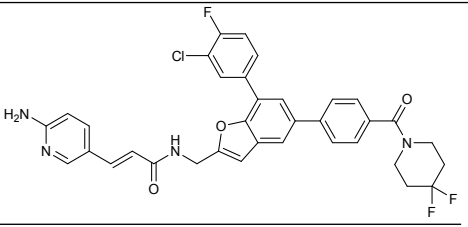
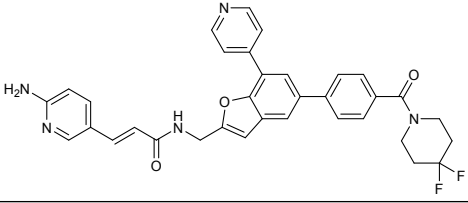
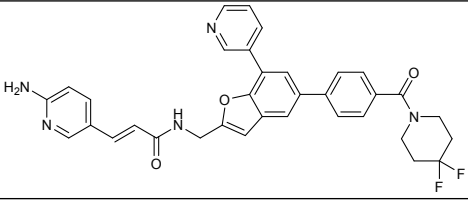
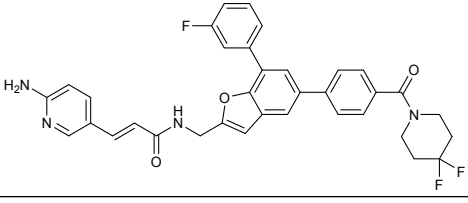
en donde m' , q , q' , Z^5 , Z^6 , Z^7 , R^{21} y R^{22} son como se definen en la reivindicación 1,

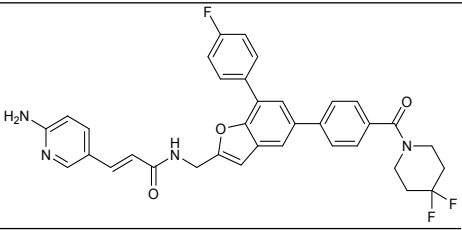
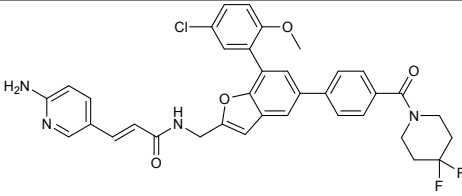
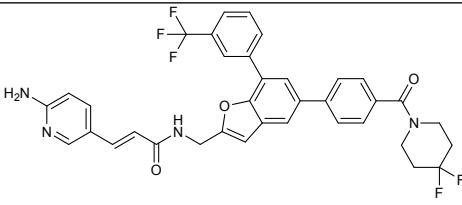
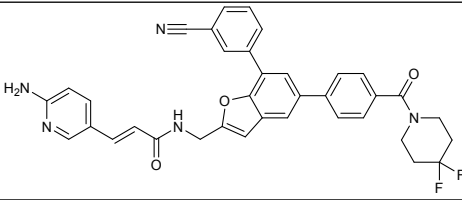
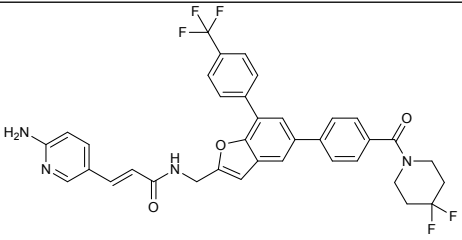
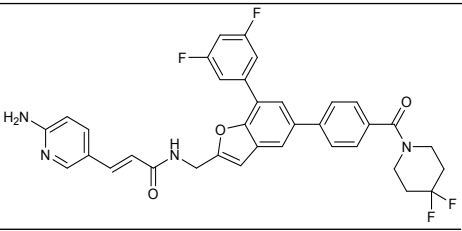
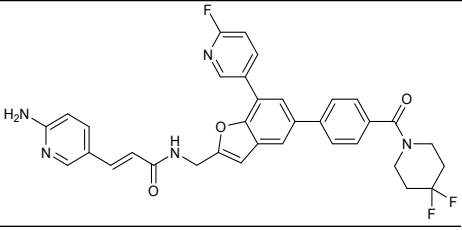
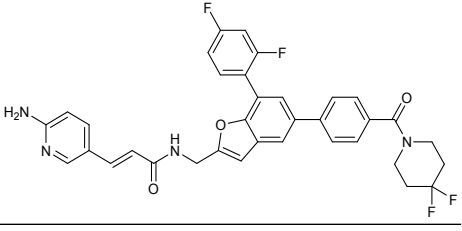
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

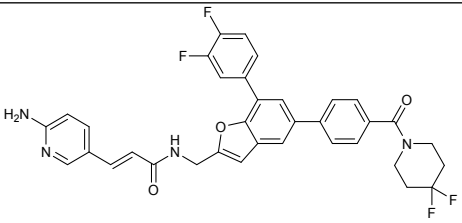
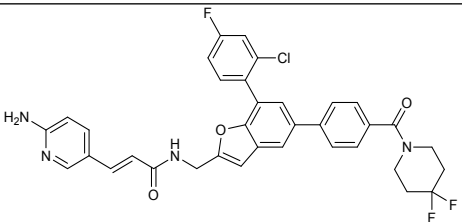
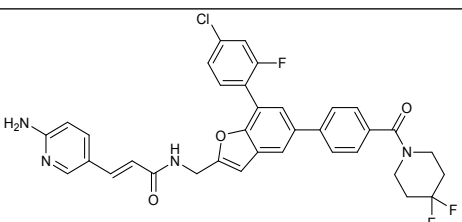
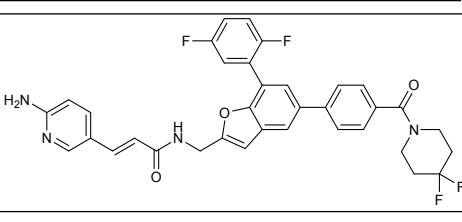
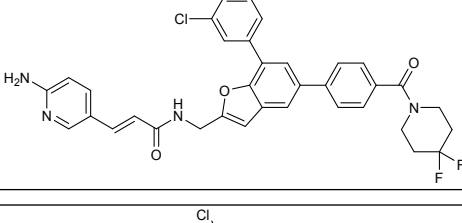
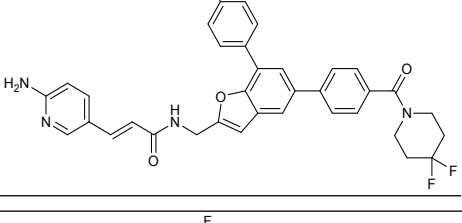
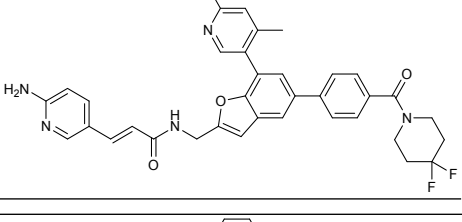
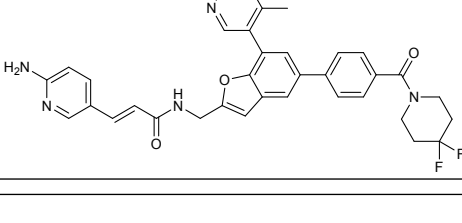
10. Un compuesto de la reivindicación 1, seleccionado de cualquiera de los compuestos representados por las siguientes formulas estructurales, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

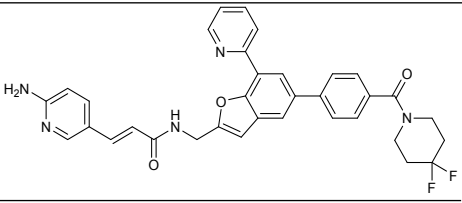
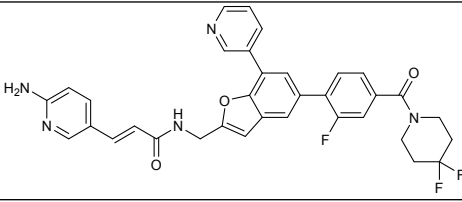
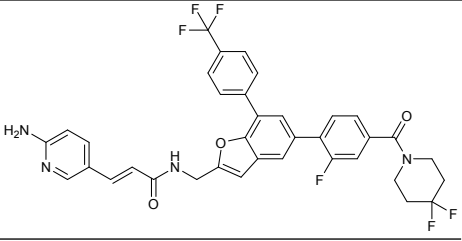
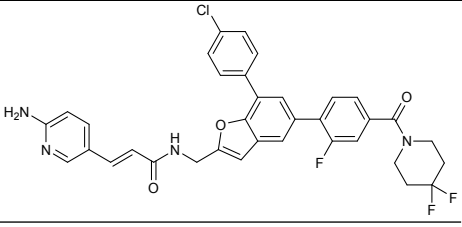
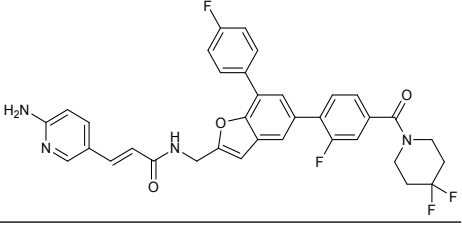
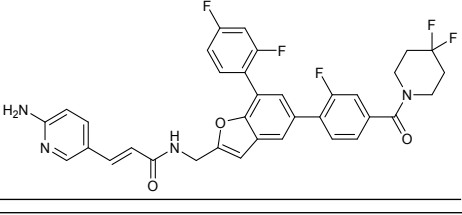
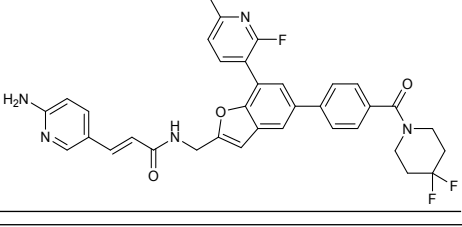
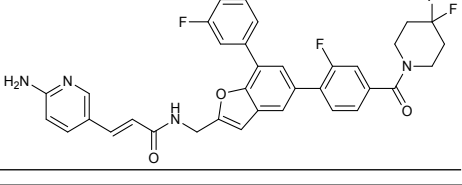


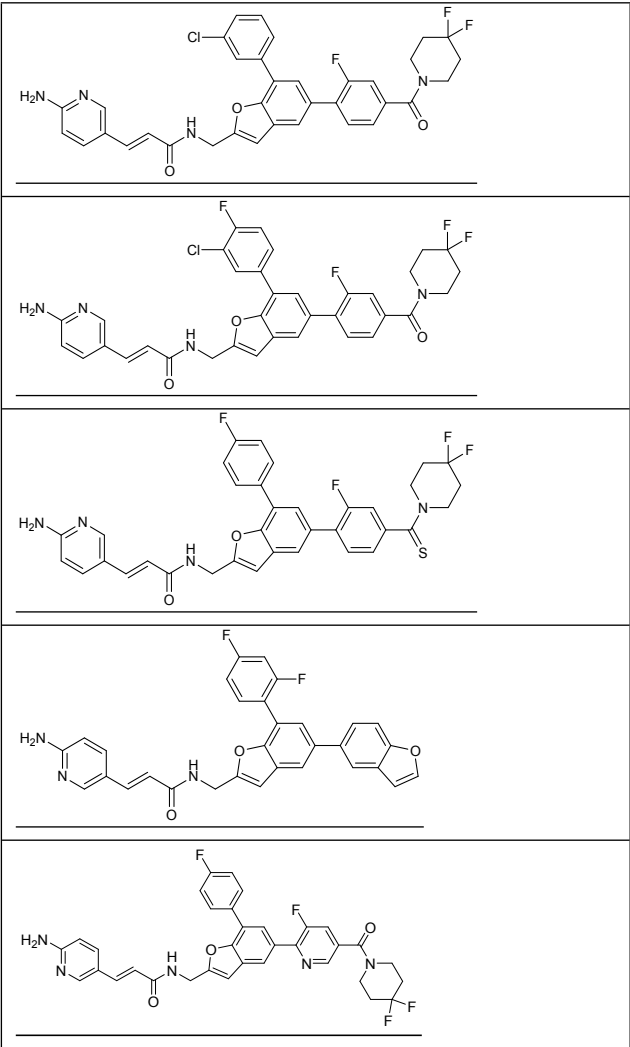









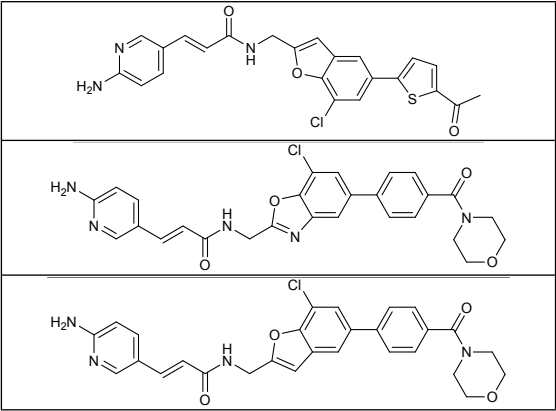









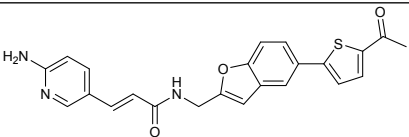
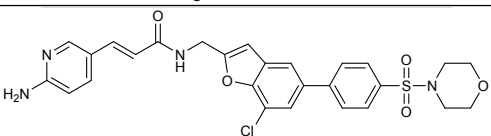
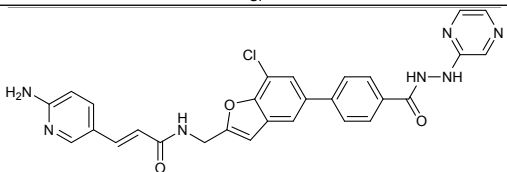
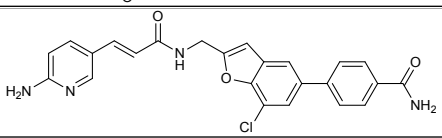
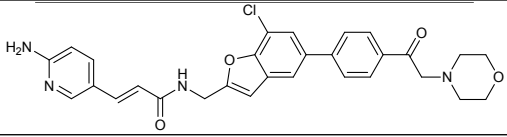
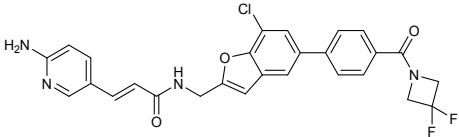
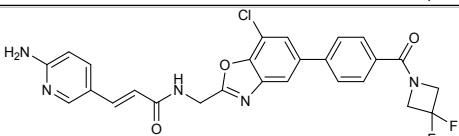
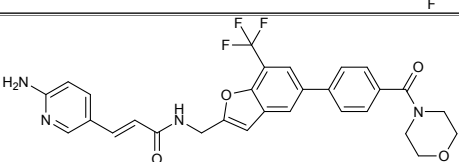
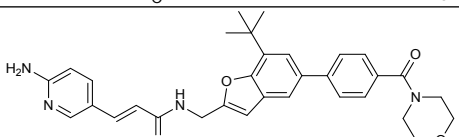
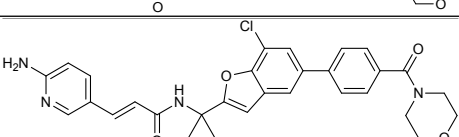
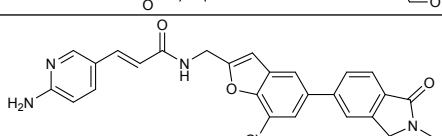
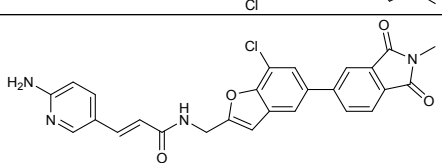
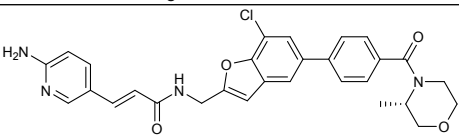









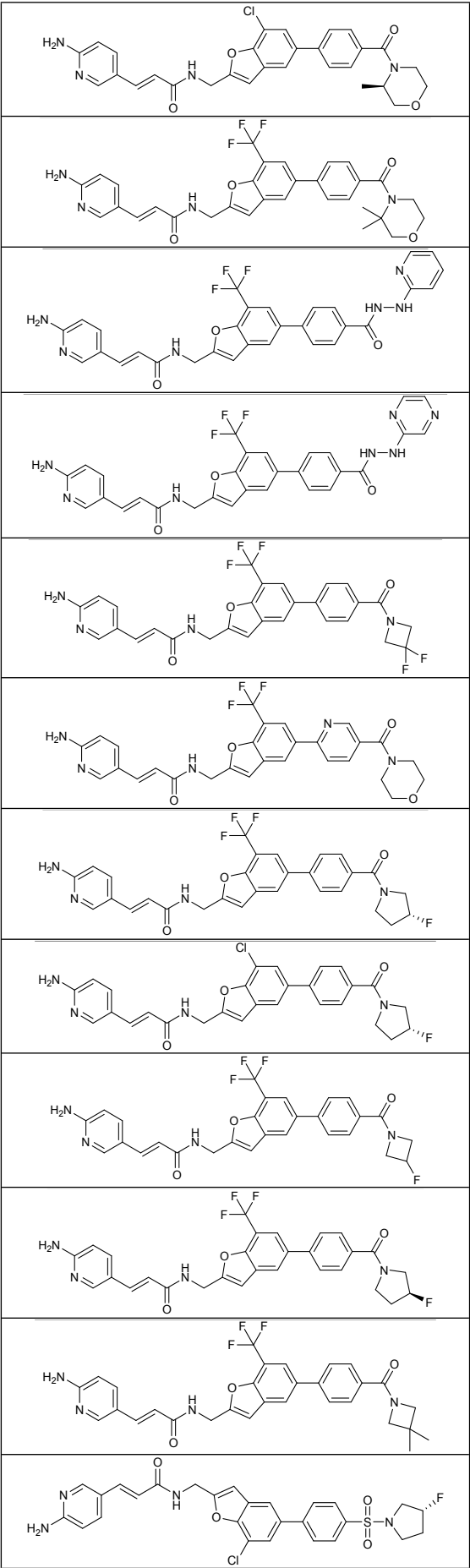


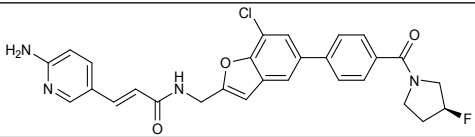
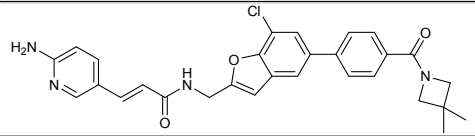
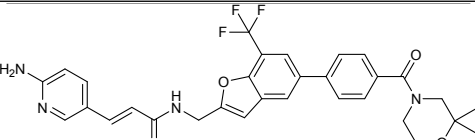
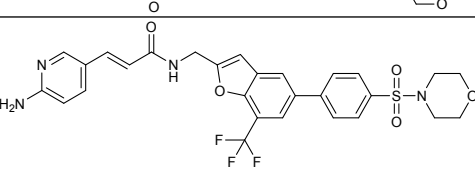
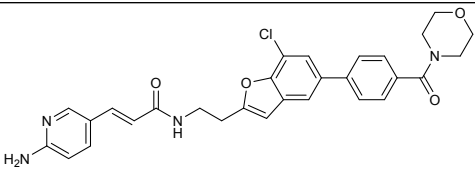
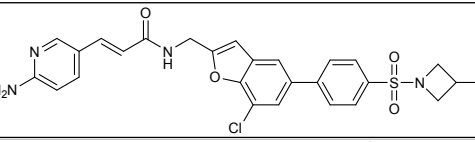
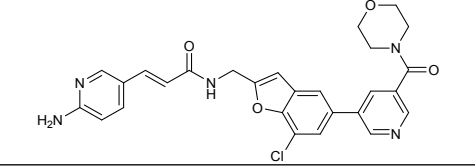
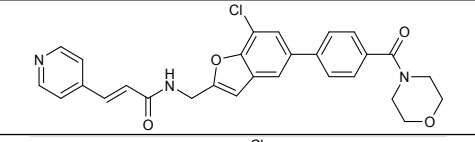
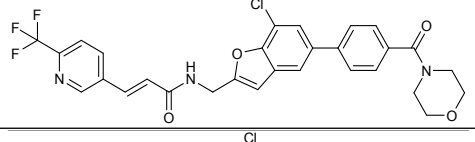
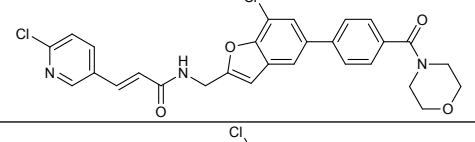
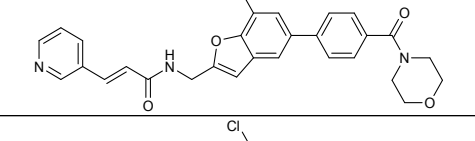
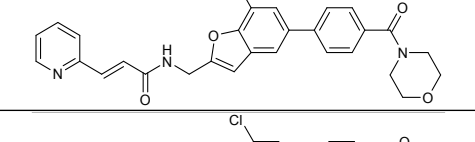
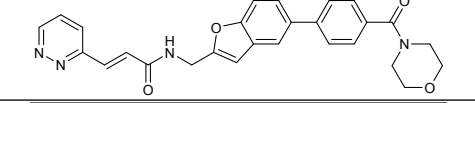
11. Una composición farmacéutica que comprende:
- (a) un compuesto de la reivindicación 1 a 10 o reivindicación 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y
 - (b) un vehículo farmacéuticamente aceptable.

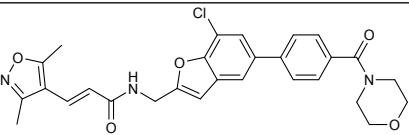
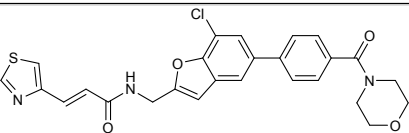
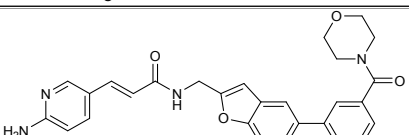
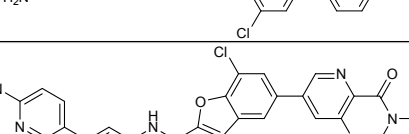
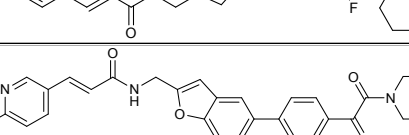
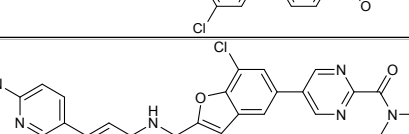
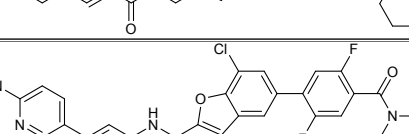
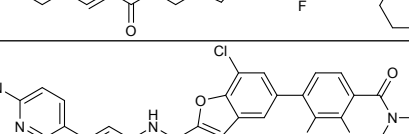
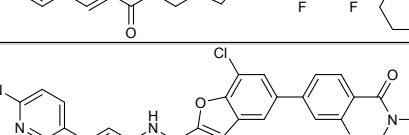
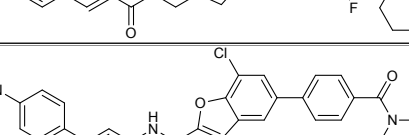
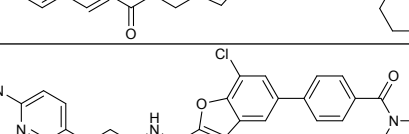
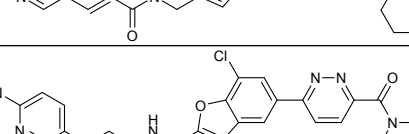
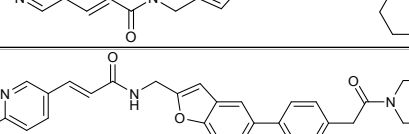
12. Un compuesto de representado por cualquiera de las siguientes formulas estructurales:

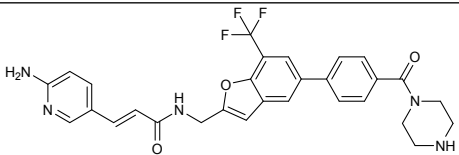
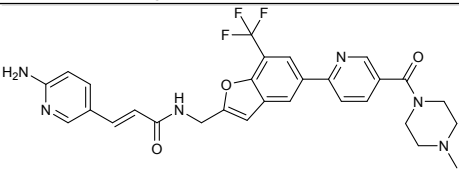
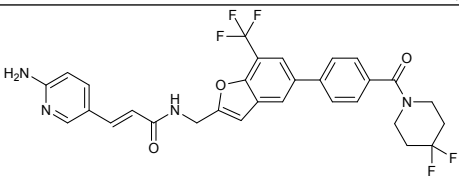
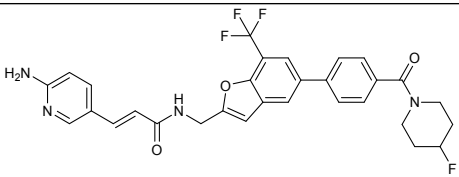
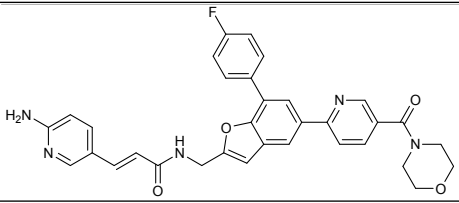
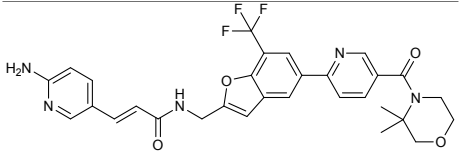
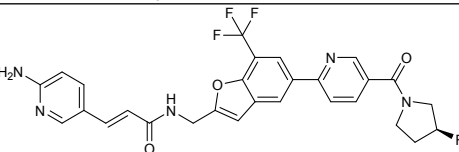
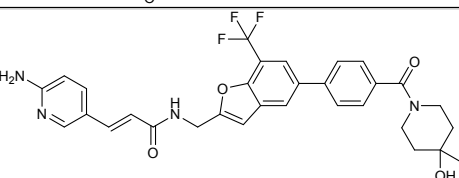
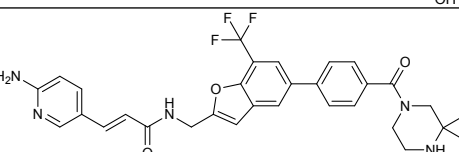
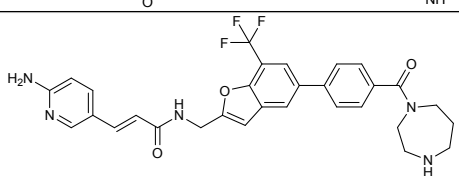
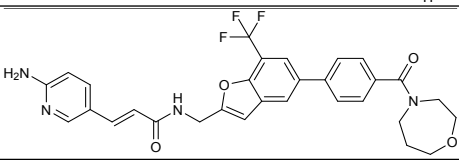


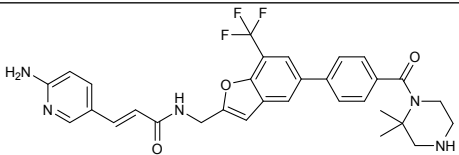
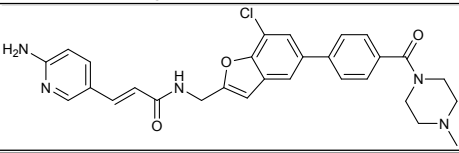
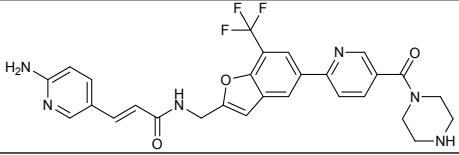
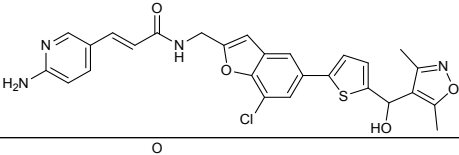
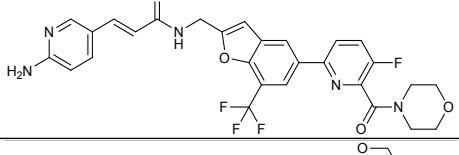
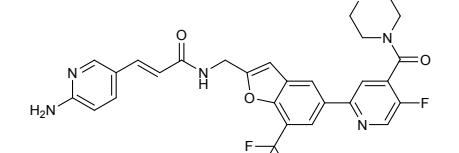
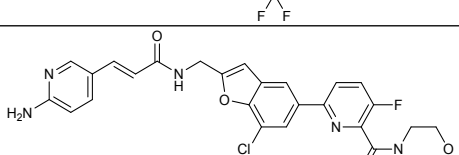
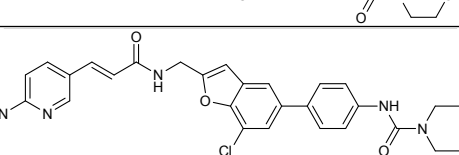
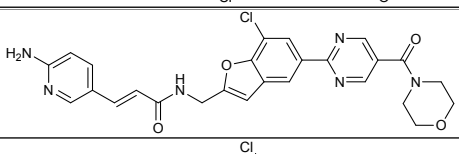
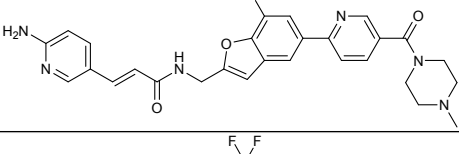
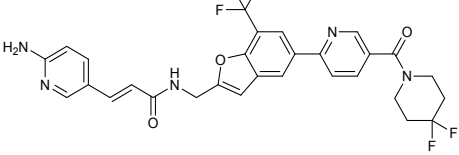
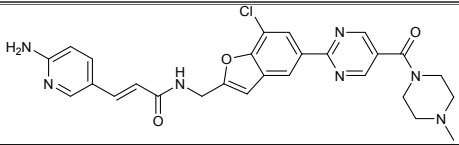














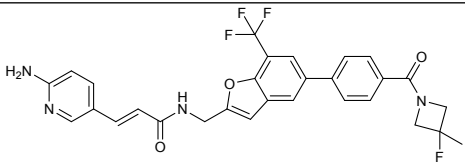
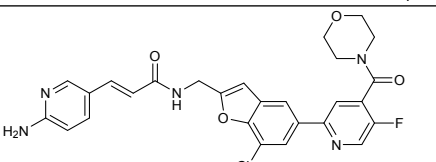
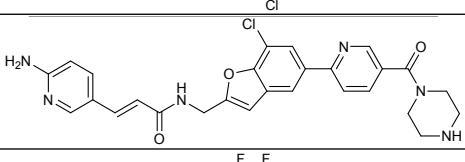
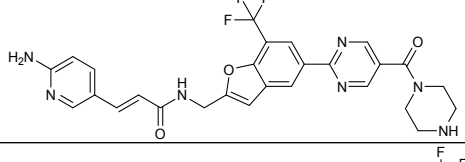
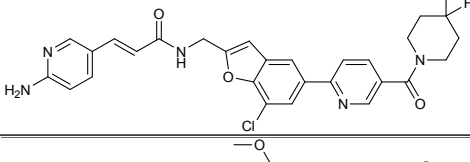
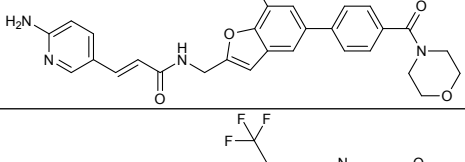
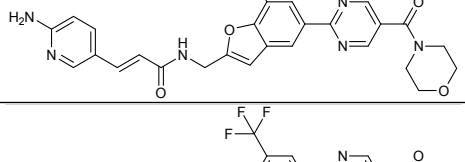
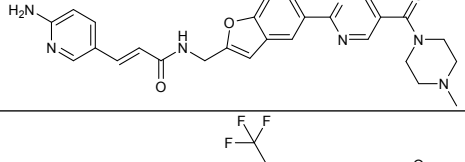
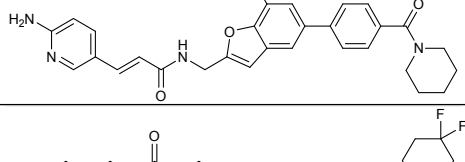
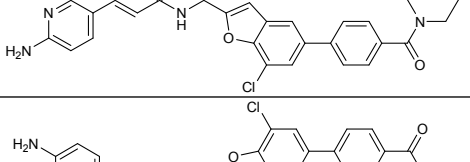
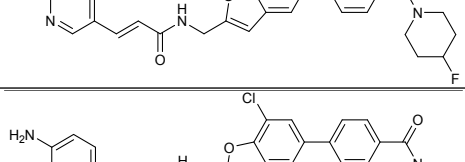
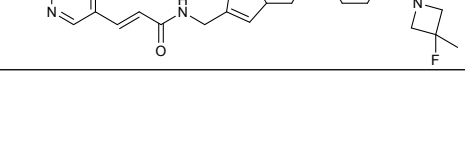


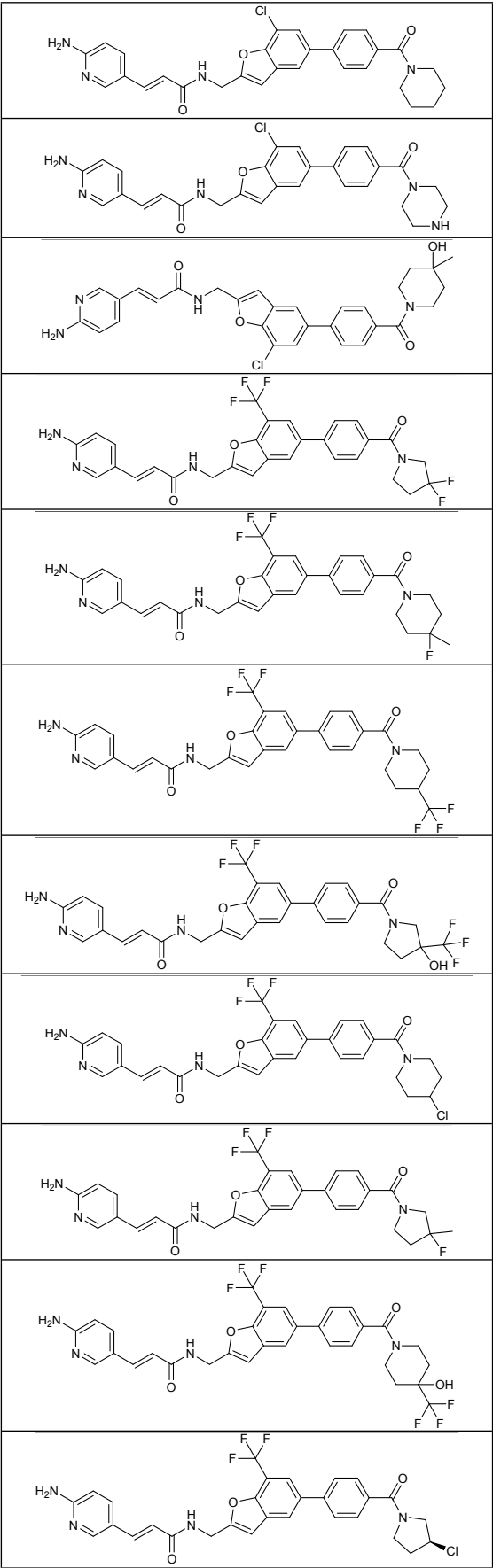














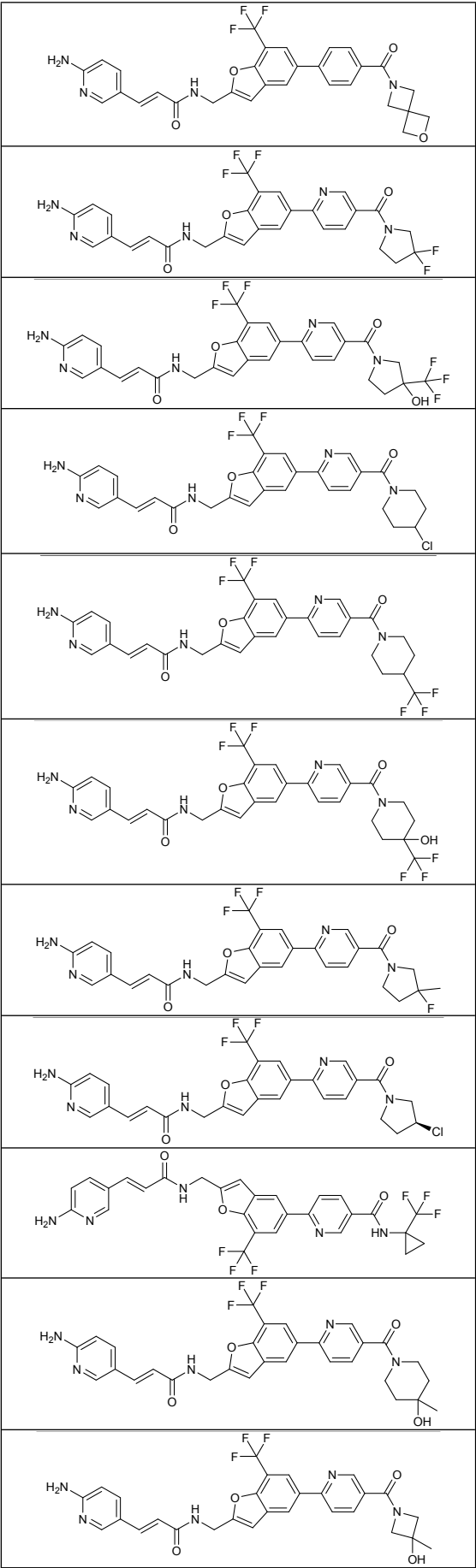














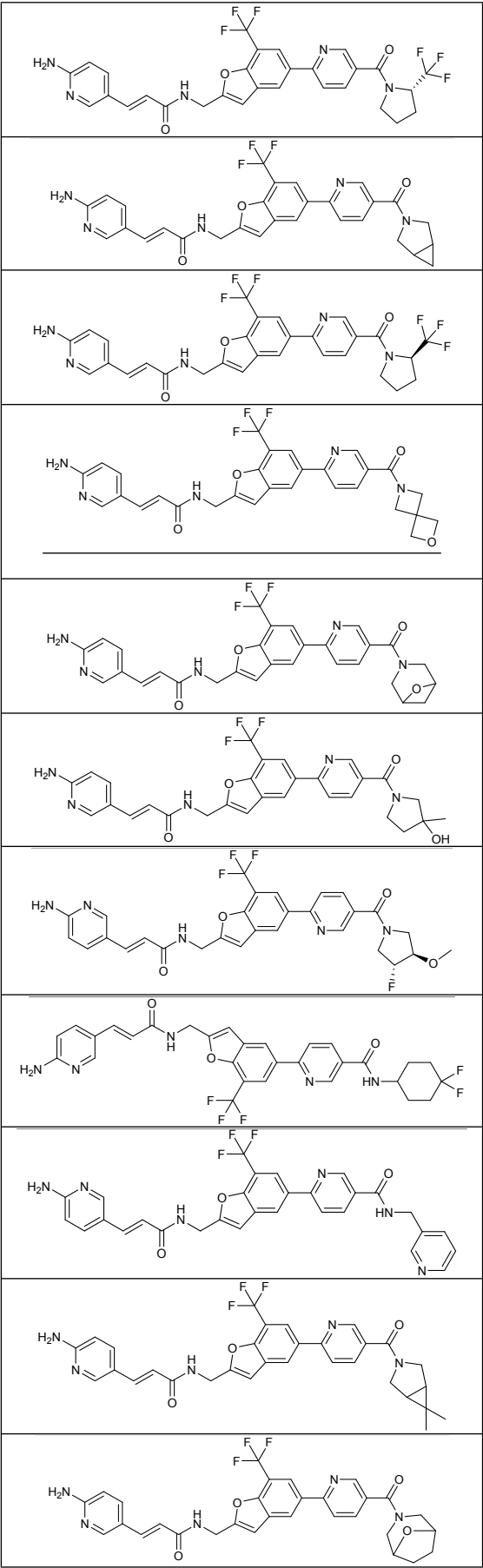












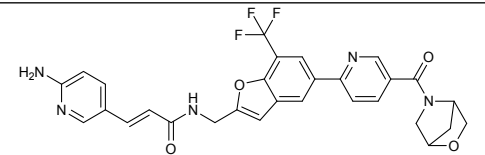
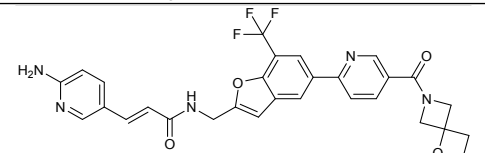
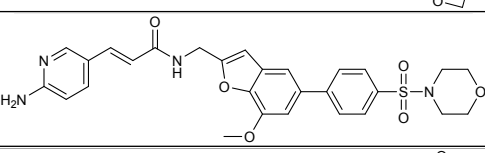
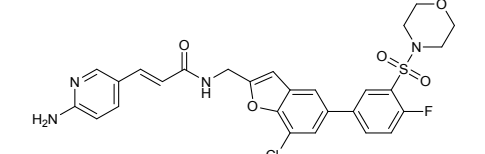
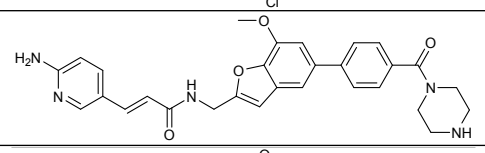
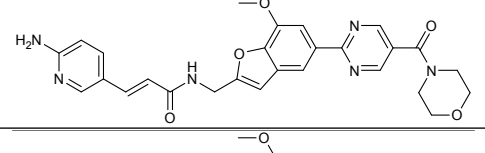
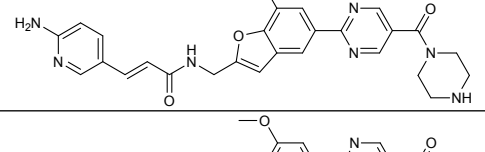
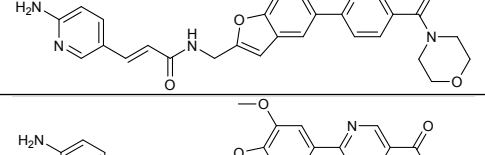
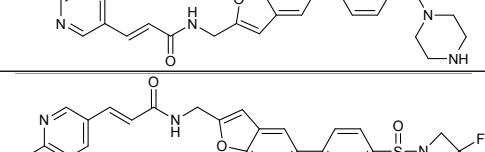
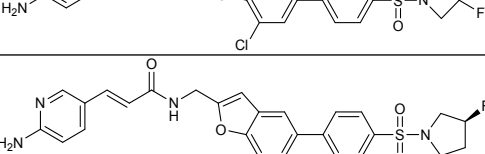
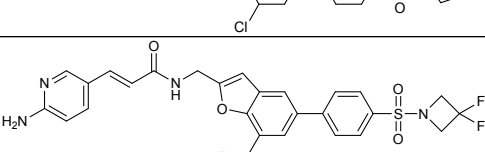
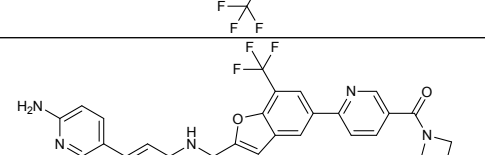













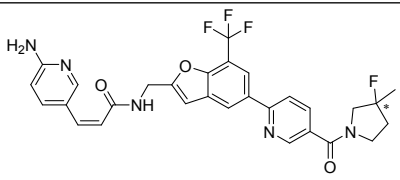
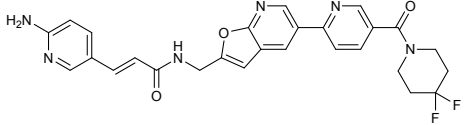
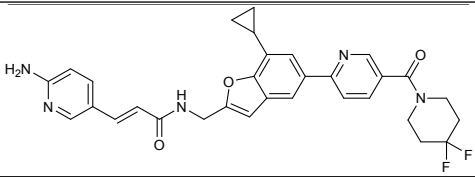
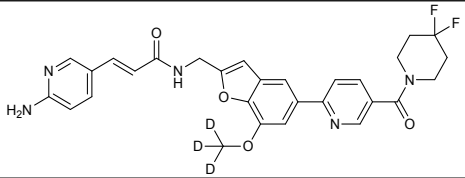
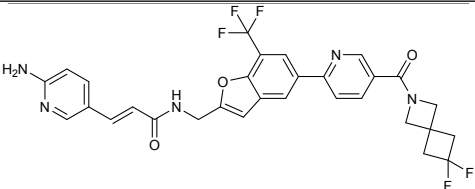
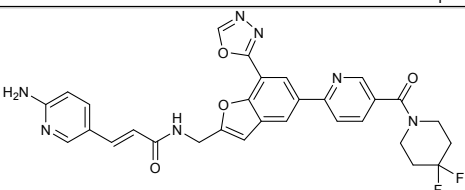
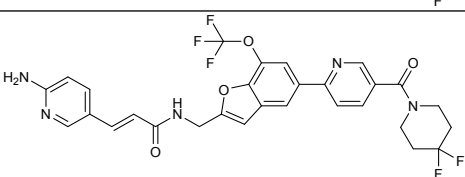
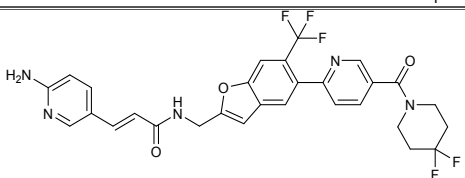
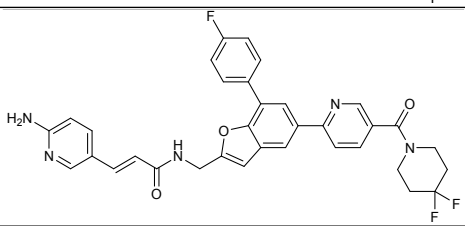
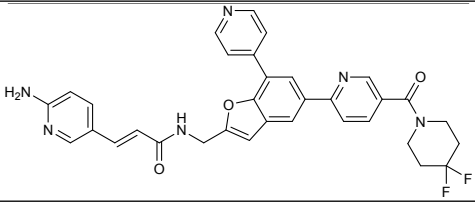


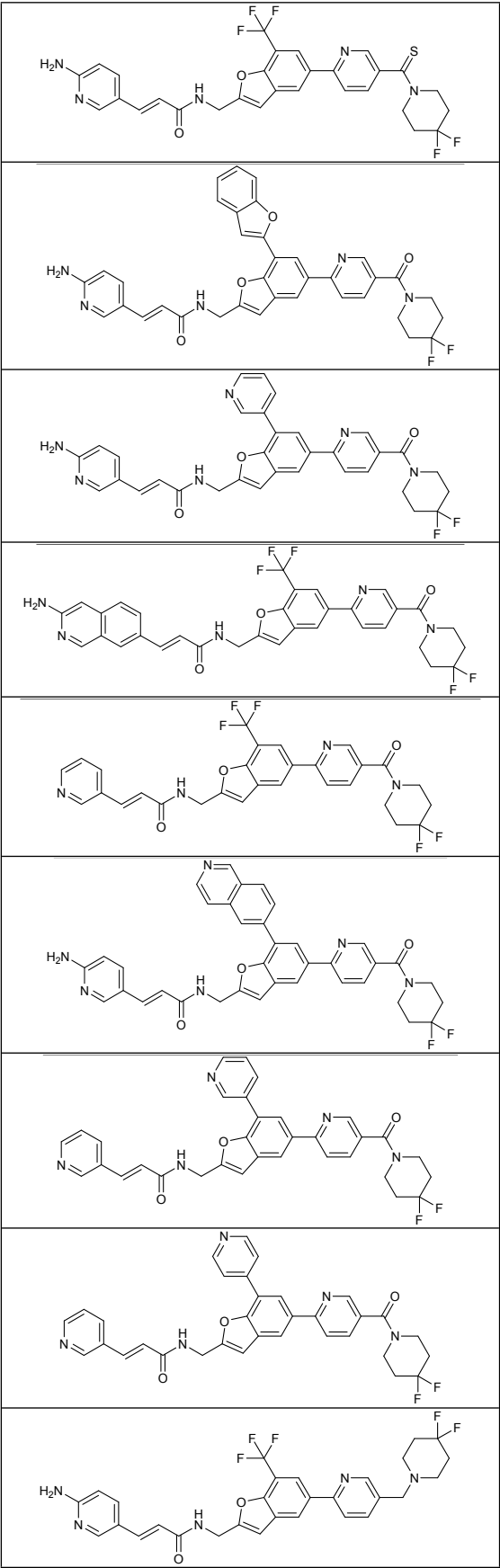


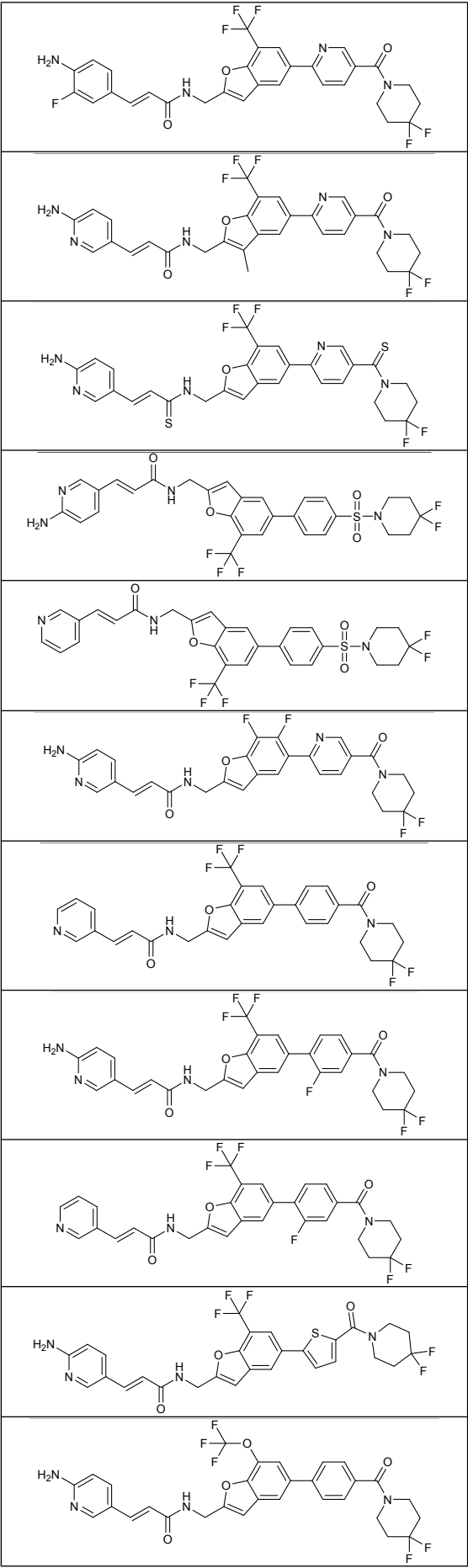


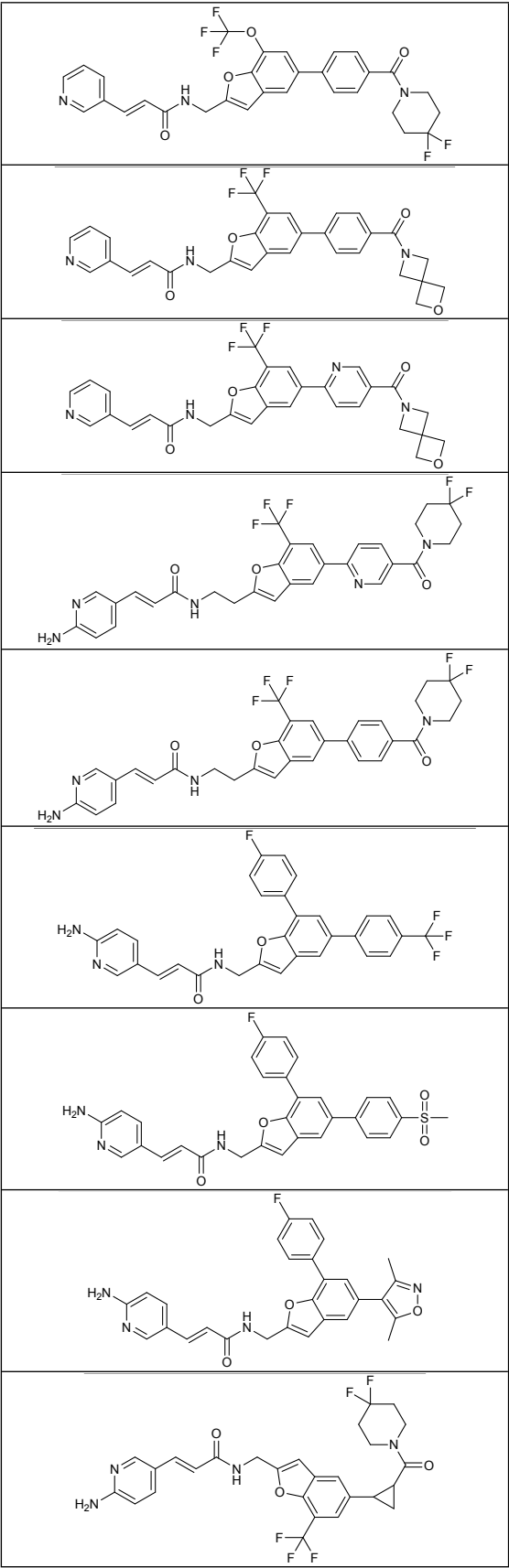













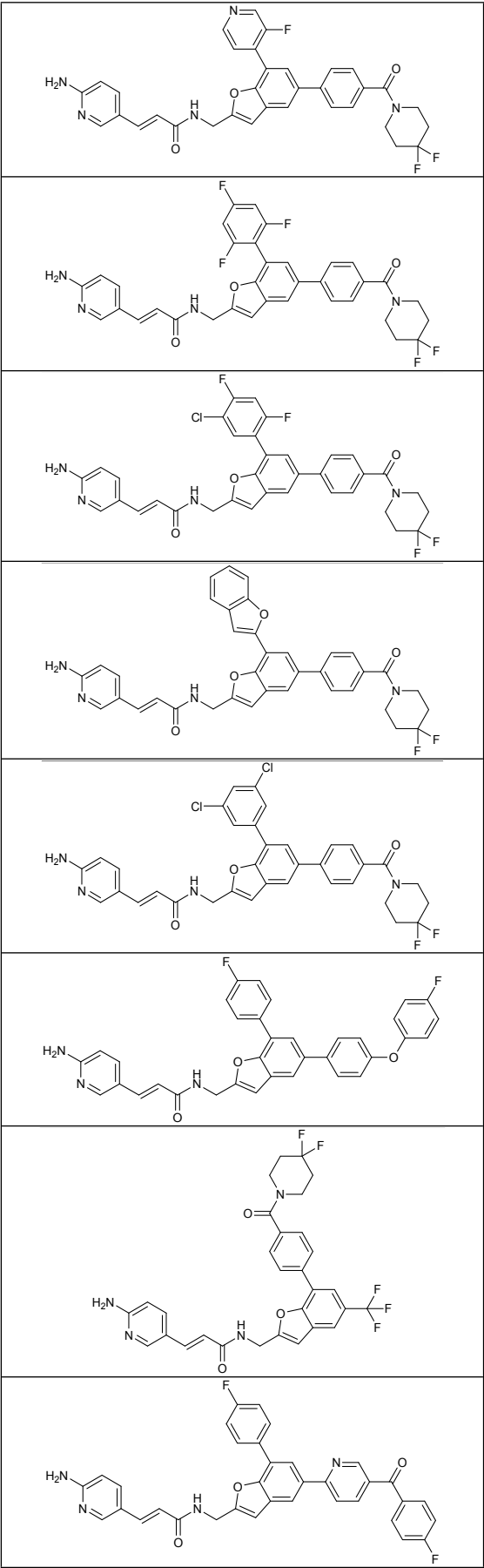
<u>Enantiómero 1</u> $t_R = 19.46$ minutes (chiral HPLC)
<u>Enantiómero 2</u> $t_R = 30.74$ minutes (chiral HPLC)
<u>Enantiómero 1</u> $t_R = 8.16$ minutos (chiral HPLC)

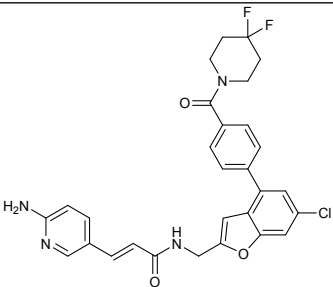
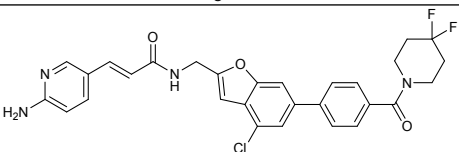
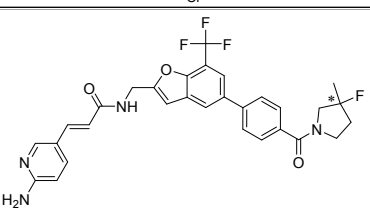
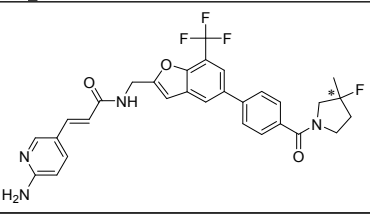
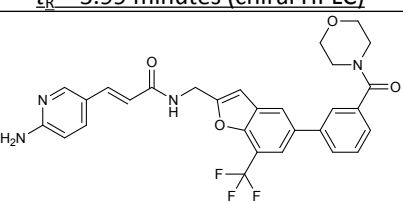
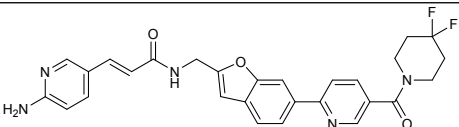
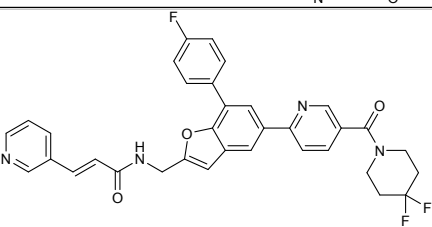
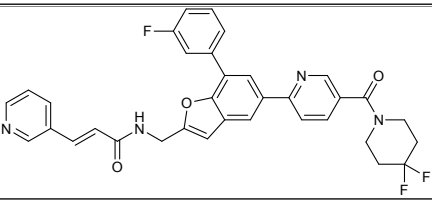
 <u>Enantiómero 2</u> <u>$t_R = 7.51$ minutos (chiral HPLC)</u>










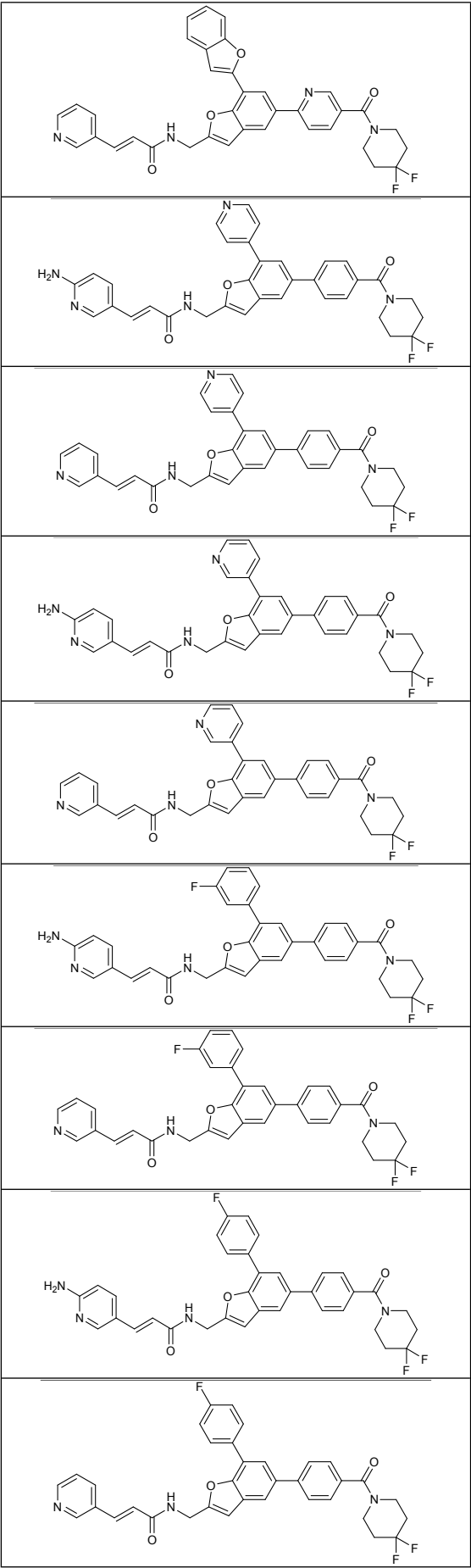


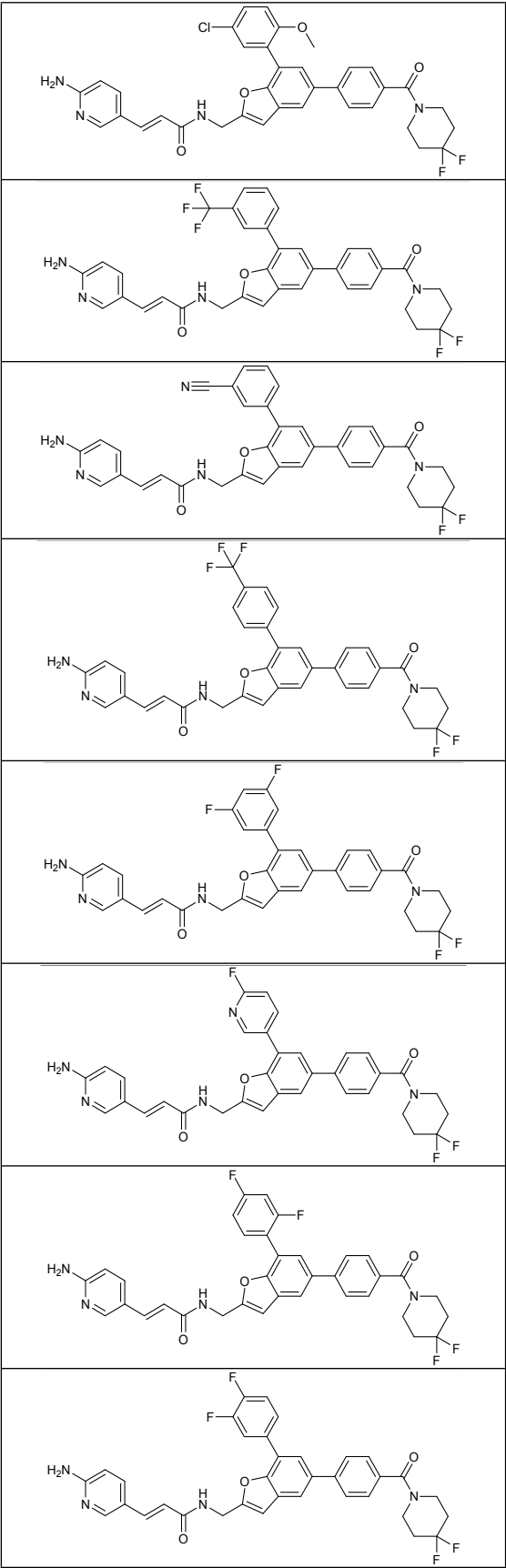


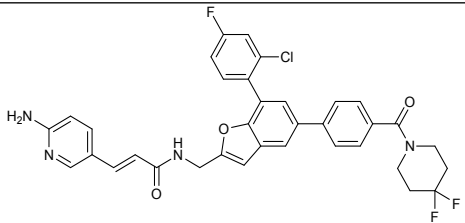
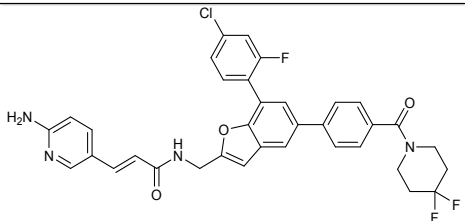
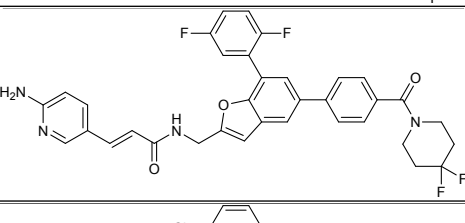
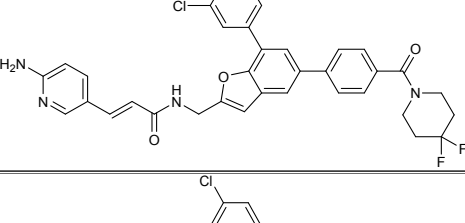
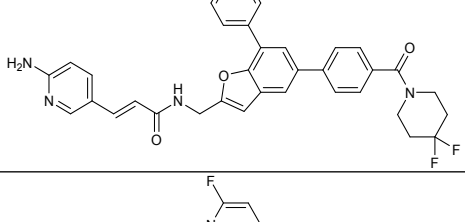
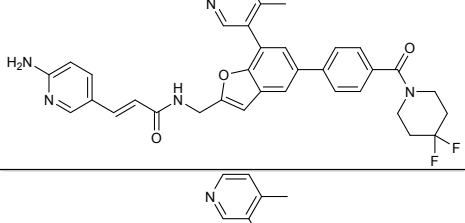
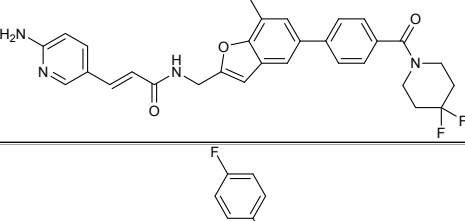
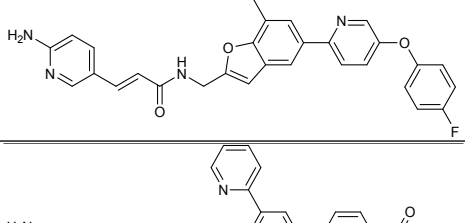
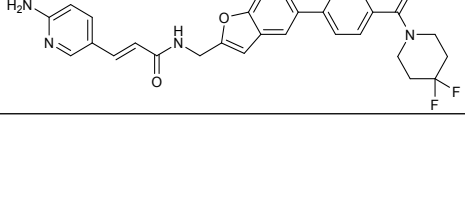


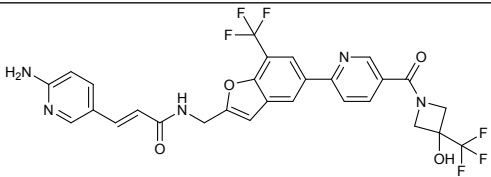
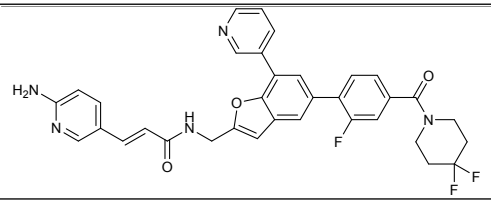
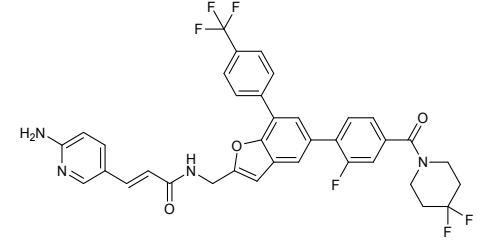
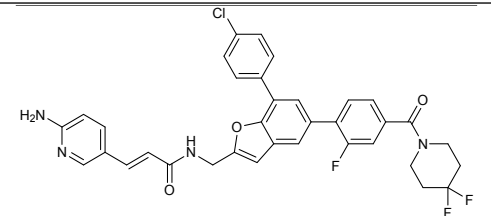
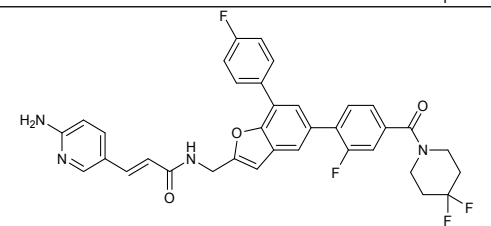
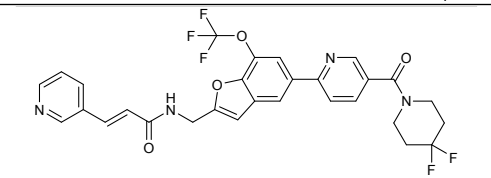
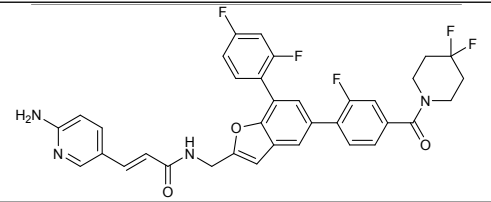
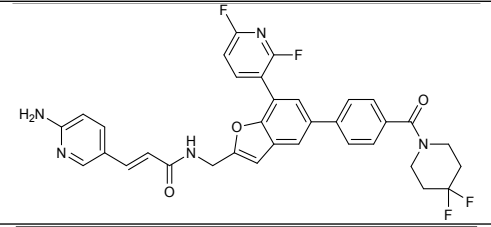
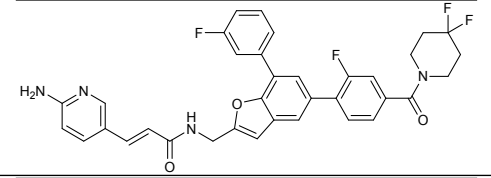


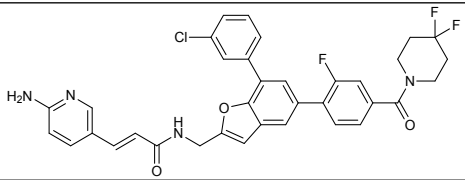
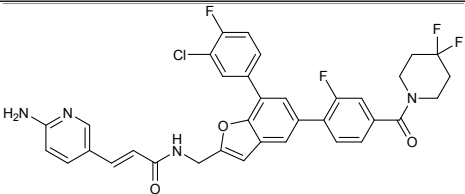
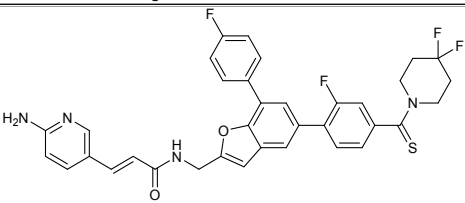
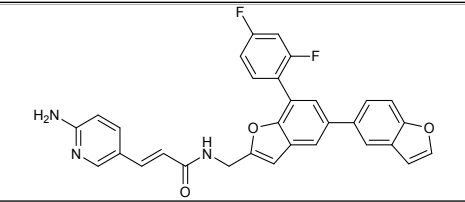
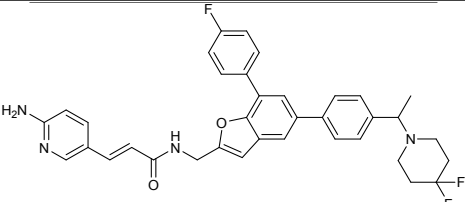
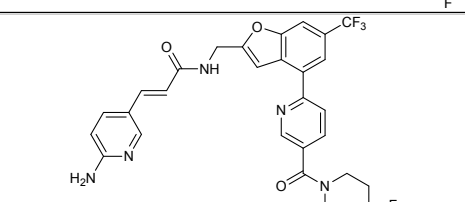
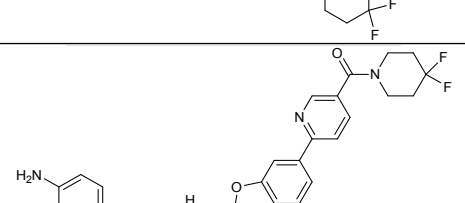
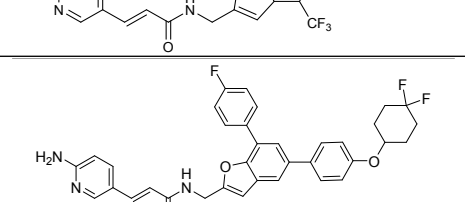
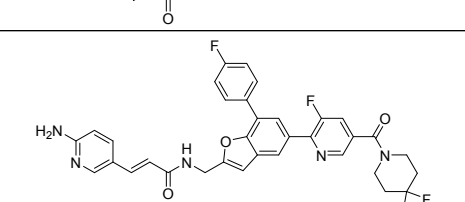


 Enantiómero 1 $t_R = 5.09$ minutes (chiral HPLC)
 Enantiómero 2 $t_R = 5.99$ minutes (chiral HPLC)





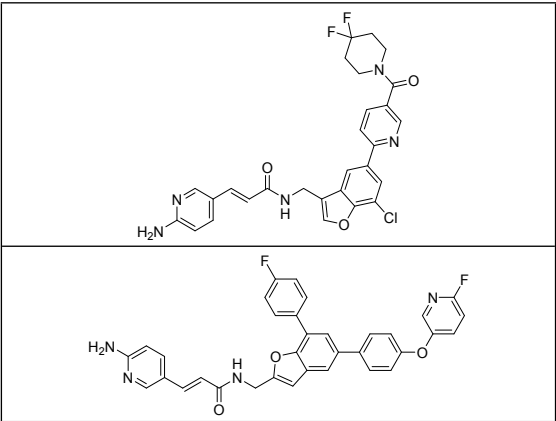




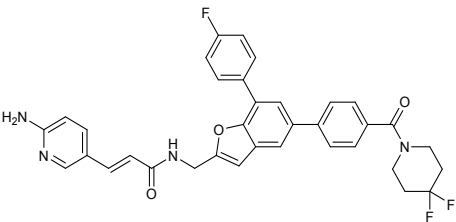












o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Un compuesto representado por la siguiente formula estructural:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

Doctor

José Luis SALAZAR LOPEZ

Jefe de la División de Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

REF. Expediente No.: 16-023721
Patente de Invención: “COMPUESTOS DE BENZOFURANILO Y BENZOXAZOLILO SUSTITUÍDOS”
PCT: PCT/EP2014/045479
Solicitante: KARYOPHARM THERAPEUTICS, INC.

RESPUESTA A REQUERIMIENTO OFICIO NO.11128 NOTIFICADO EL 2 DE AGOSTO DE 2017
VENCIMIENTO: 14 DE DICIEMBRE DE 2017

HUMBERTO RUBIO CAMACHO, mayor de edad, domiciliado en Bogotá, D.C., identificado con la cédula de ciudadanía número 17.192.062 de Bogotá, abogado en ejercicio, portador de la Tarjeta Profesional No.50.007 expedida por el Consejo Superior de la Judicatura, actuando en carácter de Apoderado de la Sociedad **KARYOPHARM THERAPEUTICS, INC.**, domiciliada en 85 Wells Avenue, Newton, Massachusetts 02459, Estados Unidos de América; debidamente reconocido por su Despacho; encontrándome dentro del término legal para dar contestación al auto proferido por su Despacho mediante Oficio No.11128 notificado el 2 de Agosto de 2017, cuya prórroga de termino fue presentada el 18 de octubre de 2017, me permito:

Manifestar:

I. En el informe oficial emitido sobre la presente solicitud, se han emitido las objeciones que a continuación se resumen:

1. De la solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art. 30 D486, Art 22 PCT)

La reivindicación 1 no es concisa cuando menciona: “-O-(alquilenoc₀₋₄)carbociclilo”, “-O-(alquilenoc₀₋₄)heterociclilo”, “-C(H)(OH)-carbociclilo”, “-C(H)(OH)-heterociclilo”, “-C(H)(CH₃)carbociclilo”, “-C(H)(CH₃)-heterociclilo”, con los cuales se podrían presentar múltiples opciones de posibles sustituciones.

La reivindicación 9 no es clara porque no se menciona si las definiciones de los sustituyentes son los mismos de la reivindicación independiente 1 y por tanto se requiere realizar las aclaraciones necesarias.

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Página 2 de 4

Expediente No. 16-023721

Respuesta Acción Oficial Art 45

Diciembre 7, 2017

La reivindicación 10 no es clara porque hace referencia a la descripción.

La anterior objeción aplica de igual manera para la reivindicación 12.

2. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de patente de prioridad: 3 de julio de 2013, y no se encontraron documentos que anticipen el objeto de esta solicitud.

Los requisitos de patentabilidad de la actual reivindicación independiente 1, al igual que sus reivindicaciones dependientes, no se encuentran afectados. Sin embargo, se requiere que el solicitante haga las correcciones o aclaraciones necesarias a las objeciones realizadas en el numeral cuarto del presente requerimiento para continuar su trámite.

II. En contestación a las objeciones anteriores, y para dar respuesta al examen de patentabilidad efectuado en la presente solicitud, nos permitimos manifestar y anexar:

1. Reivindicaciones (Art. 30 D 486)

Con el objeto de superar las objeciones contenidas en el informe del examen de patentabilidad, se adjunta un nuevo pliego de reivindicaciones (1-13), todas las cuales están sustentadas en el contenido de la solicitud internacional PCT originalmente presentada, y por lo tanto es permitido según el artículo 34 de la Decisión 486. Advirtiéndose que el capítulo reivindicatorio modificado no incluye materia nueva. Se ha enmendado el capítulo reivindicatorio subsanando las objeciones de la examinadora, describiendo de forma clara las reivindicaciones, todo de acuerdo con el capítulo descriptivo presentado junto con la solicitud inicial.

Se han realizado las siguientes modificaciones al capítulo reivindicatorio para subsanar las objeciones, las cuales se detallan así:

- Se ha incluido el número de miembros átomos de un carbociclilo y un heterociclilo, como se describe en los párrafos [0036] y [0045] de la solicitud PCT correspondiente según se publica, WO2015003166.
- Se indica el número permitido de heteroátomos en un heterociclilo, como se describe en el párrafo [0043] de la solicitud PCT correspondiente;
- Se han eliminado las expresiones opcionalmente sustituido de una porción de las definiciones de la fracción (moieties) R¹¹, R¹², y R¹³;
- Se ha eliminado el término opcional y se ha sustituido por no sustituido o sustituido en una porción donde se definen la fracción (moieties) R¹¹ y R¹²

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Página 3 de 4

Expediente No. 16-023721

Respuesta Acción Oficial Art 45

Diciembre 7, 2017

(en donde R^{11} y R^{12} , juntas con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo); y

- Se han definido los sustituyentes en un heterociclilo sustituido formado por R^{11} y R^{12} , como se describe en el párrafo [0155] de la solicitud PCT correspondiente.
- Las reivindicaciones 4, 5 y 8 han sido modificadas para que dependan correctamente de la reivindicación 1.
- La reivindicación 9, ha sido modificada para que expresamente enseñe que las variables "m", q, q', Z^5 , Z^6 , Z^7 , R^{21} y R^{22} son como se definen en la reivindicación 1.
- La reivindicación 10, ha sido enmendada para que expresamente enseñe las estructuras químicas de las formulas de los compuestos de la Tabla 1 que se correlacionan con la reivindicación 1.
- La reivindicación 11 se ha modificado para que sea adicionalmente dependiente de la reivindicación 12.
- La reivindicación 12 se ha modificado para que expresamente enseñe las fórmulas químicas estructurales de los compuestos de la Tabla 1.
- La nueva reivindicación 13, esta dirigida al compuesto 728, que se enseña en la página 364 de la solicitud PCT.

Habiéndose modificado las reivindicaciones conforme el nuevo capítulo reivindicatorio, consideramos que se ha superado todas las objeciones emitidas por el examinador en cuanto a claridad y concisión de las reivindicaciones.

2. Examen de patentabilidad

Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese despacho, atentamente solicitamos se realice el segundo estudio de fondo de la solicitud y si la examinadora considera que subsisten razones para objetar la presente invención, rogamos expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486.

Teniendo en cuenta lo expuesto anteriormente, consideramos que las nuevas reivindicaciones definen la materia que se desea proteger, son claras, concisas y debidamente sustentadas en la descripción original y no son anticipadas ni obviamente derivadas del estado de la técnica, conforme lo establece el Art. 14, 16 y 30 de la Decisión 486, al igual que a la luz de nuestros argumentos, solicito de manera respetuosa se otorgue el privilegio de patente de invención dado que este cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos en la Decisión 486.

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Pagina 4 de 4

Expediente No. 16-023721

Respuesta Acción Oficial Art 45

Diciembre 7, 2017

III. Anexo:

- a) Nuevo capítulo reivindicatorio (1~13).
- b) Pago de la tasa oficial correspondiente al examen de patentabilidad de la solicitud en estudio.

IV. Petición:

Conforme a lo anterior, una vez atendidos y completados los requisitos conforme lo establece el artículo 14, 16, 18 y 30 de la Decisión 486, y al tener en cuenta el nuevo capítulo reivindicatorio, solicito muy respetuosamente a su Despacho, continuar el trámite de rigor, se realice el segundo examen de patentabilidad y se emita una nuevo oficio si el examinador lo considera, o de lo contrario solicito sea otorgado el privilegio de invención o 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 de Consejo Superior de la Judicatura.

COD. 4134