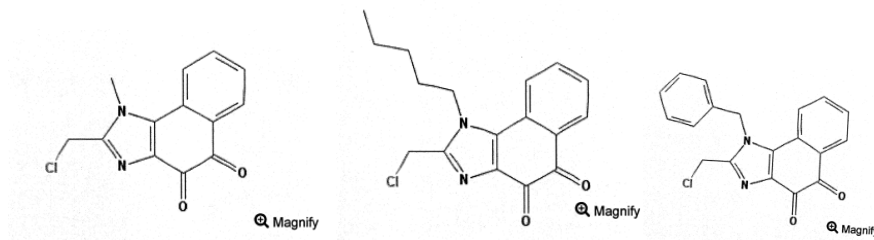


Señores
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Bogotá, D.C.

Re.: Expediente No. NC2016/0000484
Fase nacional de Solicitud PCT
YUNGJIN PHARM CO., LTD.

En relación con el expediente de la referencia y dando cumplimiento a la última providencia recaída sobre este asunto por medio del presente escrito me permito manifestarles lo siguiente:

1. Siguiendo precisas instrucciones de mi representada, se adjunta un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual ha sido modificado de conformidad con el contenido de los comentarios del Examinador.
2. El antecedente citado por el Examinador como D3 revela los siguientes compuestos:

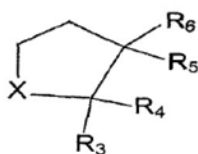


3. El examinador ha señalado que D3 anticipa la invención reivindicada debido a las enseñanzas de los tres (3) compuestos anteriores. Como puede verse en lo anterior, los tres (3) compuestos anteriores tienen estructuras químicas similares a la fórmula (3) de la presente invención, no a la fórmula (4). Los sustituyentes de los tres (3) compuestos anteriores corresponden a R3 y R4 de fórmula (3).

Como puede verse en el capítulo reivindicatorio modificado, R3 no puede ser "alquilo" y "bencilo" y, por lo tanto, la invención reivindicada se distingue de D3.

4. Desafortunadamente, los datos experimentales comparativos entre la invención reivindicada y las referencias citadas, especialmente D2, no se pueden proporcionar en esta etapa. No obstante, se le hacen al Examinador las siguientes precisiones.

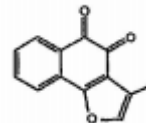
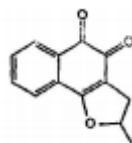
- D2 simplemente revela que el compuesto puede tener un anillo de pirrolidina cuando n es 0

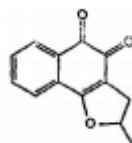
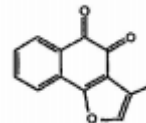


Sin embargo, no hay compuestos específicos que tengan un resto heterociclo que tenga un átomo de N enseñado por D2 y, por tanto, los efectos farmacéuticos de los compuestos que tienen un heterociclo que tenga un átomo de N enseñado por D2. D2 solo divulga los compuestos que tienen heterociclo que incluyen el átomo de S (ver Tabla 1 de D2).

- Además, cuando se compara con el anillo de pirrol, el anillo de imidazol tiene 1 o más valor de clogP menor que el del pirrol cuando se agrega un heteroátomo. Por tanto, incluso con los mismos sustituyentes, un compuesto que tenga un anillo de imidazol como resto central tendrá un valor de clogP mucho más bajo que un compuesto que tenga un anillo pirrol como resto central. Este bajo nivel de obstrucción conduce a una mayor exposición sanguínea de un fármaco en el cuerpo al mejorar la solubilidad de un fármaco. Es bien conocido en la técnica que la solubilidad de un fármaco es muy importante para los efectos farmacéuticos del mismo.

- Más aun, el resto de anillo enseñado por D2 no es un pirrol, sino pirrolidina en la que el pirrol se hidrogena adicionalmente. Por consiguiente, el experto en la técnica no puede esperar fácilmente el compuesto reivindicado.



5. Para sus referencias, los compuestos ( , ) divulgados en KR 10-2009-0085067 del mismo solicitante que D2 muestran 3.131 de valores de clogP, mientras que el compuesto reivindicado (ejemplo 1) muestra 2.0039.

6. En consecuencia, se considera que la invención reivindicada no es obvia sobre las referencias citadas.

7. Finalmente, se le hace notar al Examinador que se han otorgado las solicitudes de patente correspondientes en EE. UU., JP, KR, AU, JP, CL, EA, MX y CN.

En consecuencia, queda evidenciado que la materia reclamada en esta solicitud posee los requisitos de novedad y nivel inventivo exigidos en la ley.

A través de la plataforma SIPI se realiza el pago por concepto de tasas correspondientes a modificación de la solicitud.

Renuncio al término faltante de traslado, y les solicito otorgar el privilegio de patente de invención aquí tramitado.

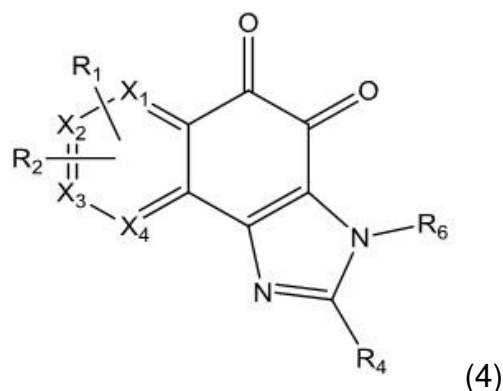
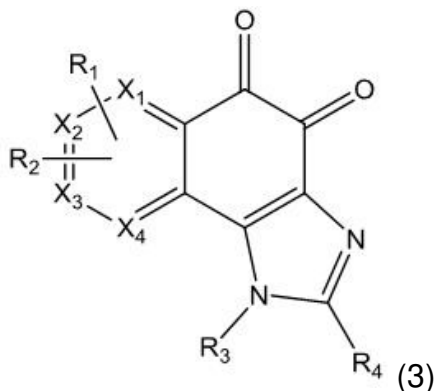
De Ustedes Atentamente,

LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONE

T.P. No. 68.995 del C.S.J.

Reivindicaciones Modificadas

1. Un compuesto representado por la Fórmula (3) y/o la Fórmula (4) a continuación o una sal farmacéuticamente aceptable de estos es uno de los compuestos siguientes:



que se caracteriza porque R_1 y R_2 son cada uno independientemente hidrógeno, un halógeno, $-\text{NO}_2$, NH_2 , $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHCOCH}_3$, o $-\text{NHCOC}_3\text{H}_5$,

R_3 es hidrógeno, un halógeno, C2-C8 heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, C4-C10 ariloxi sustituido o no sustituido, C1-C10 heteroarilo sustituido o no sustituido, $-(\text{CR}'_5\text{R}'_6)_m$ -C4-C10 heteroarilo sustituido o no sustituido, o $-(\text{CR}'_5\text{R}'_6)_m$ -C4-C10 heterocicloalquilo sustituido o no sustituido;

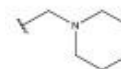
R_4 , y R_6 son cada uno independientemente hidrógeno, C1-C9 alquilo sustituido o no sustituido, C3-C8 cicloalquilo sustituido o no sustituido, C2-C8 heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, C4-C10 ariloxi sustituido o no sustituido, C1-C10 heteroarilo sustituido o no sustituido, $-(\text{CR}'_5\text{R}'_6)_m$ -C4-C10 arilo sustituido o no sustituido, $-(\text{CR}'_5\text{R}'_6)_m$ -C4-C10 heteroarilo sustituido o no sustituido, $-(\text{CR}'_5\text{R}'_6)_m$ -C4-C10 heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, $-(\text{CR}'_5\text{R}'_6)_m$ -NR'₃R'₄ sustituido o no sustituido;

en donde R'_3 y R'_4 son cada uno independientemente hidrógeno, C1-C6 alquilo sustituido o no sustituido, C3-C8 cicloalquilo sustituido o no sustituido, C4-C10 arilo sustituido o no sustituido, o R'_3 y R'_4 forman una estructura anular de C4-C10 heterocicloalquilo sustituido o no sustituido a través de acoplamiento o C4-C10 heteroarilo sustituido o no sustituido;

R'₅ y R'₆ son cada uno independientemente hidrógeno
en donde el grupo sustituido es uno seleccionado de entre el grupo
compuesto por hidroxí, un halógeno, C1-C10 alquilo;

R₃ y R₄ no son cada uno independientemente C4-C10 arilo, R₄ y R₆ no son

cada uno independientemente C4-C10 arilo, R₄ no es hidrógeno, metilo, o
cuando R₃ se define como se hizo arriba, m y m' son cada uno independientemente
un número natural de 1 a 4;



el heteroátomo es uno seleccionado de entre N y O;

X₁, X₂, X₃ y X₄ son cada uno independientemente CR₁ o CR₂.

2. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de éste de acuerdo con la
reivindicación 1, que se caracteriza porque

R₃ es cada uno independientemente, hidrógeno, -(CR'₅R'₆)_m-C4-C10
heteroarilo sustituido o no sustituido, -(CR'₅R'₆)_m-C4-C10 heterocicloalquilo
sustituido o no sustituido, o -(CHR'₅)_m-NR'₃R'₄ o -CO (O)R'₃ sustituido o no
sustituido;

R₆ es cada uno independientemente, hidrógeno, C1-C9 alquilo sustituido o
no sustituido, C3-C8 cicloalquilo sustituido o no sustituido, -(CR'₅R'₆)_m-C4-C10 arilo
sustituido o no sustituido, -(CR'₅R'₆)_m-C4-C10 heteroarilo sustituido o no sustituido,
-(CR'₅R'₆)_m-C4-C10 heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, -(CHR'₅)_m-NR'₃R'₄
o -CO (O)R'₃, sustituido o no sustituido;

R₄ es un halógeno, C2-C9 alquilo sustituido o no sustituido, C3-C8
cicloalquilo sustituido o no sustituido, C2-C8 heterocicloalquilo sustituido o no
sustituido, -(CR'₅R'₆)_m-C4-C10 arilo sustituido o no sustituido, -(CHR'₅)_m-NR'₃-C4-
C10 arilo sustituido o no sustituido, -(CR'₅R'₆)_m-C4-C10 heterocicloalquilo sustituido
o no sustituido, -(CR'₅R'₆)_m-NR'₃R'₄ sustituido o no sustituido, -(CR'₅R'₆)_m-OR'₃
sustituido o no sustituido, -NR'₃R'₄;

en donde R'₃ y R'₄ son cada uno independientemente hidrógeno, C1-C6
alquilo sustituido o no sustituido, C3-C8 cicloalquilo sustituido o no sustituido, o
sustituido o no sustituido -(CH₂)_m-C4-C10 ariloxi, o R'₃ y R'₄ forman una estructura

anular de C4-C10 heterocicloalquilo sustituido o no sustituido a través de acoplamiento, o una estructura anular de C4-C10 heteroarilo sustituido o no sustituido;

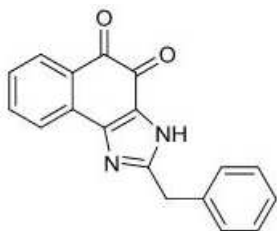
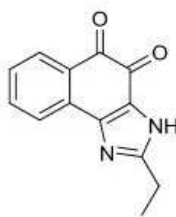
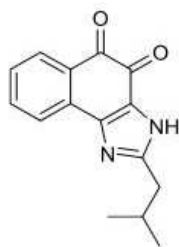
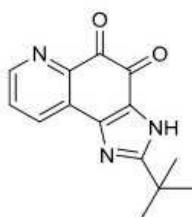
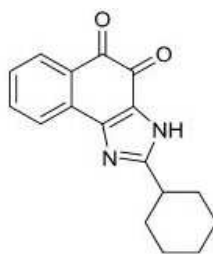
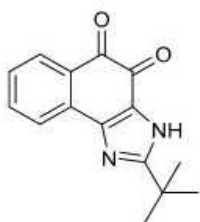
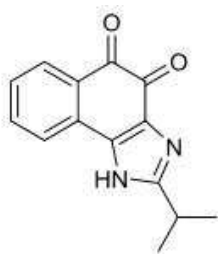
R'₅, y R'₆ son cada uno independientemente hidrógeno o C1-C3 alquilo;

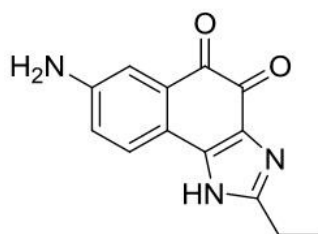
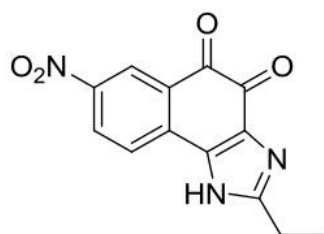
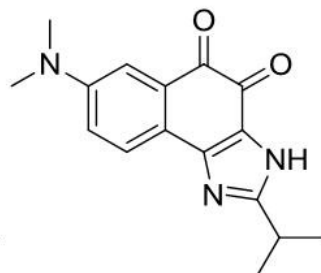
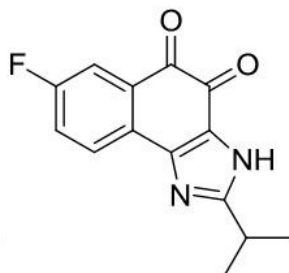
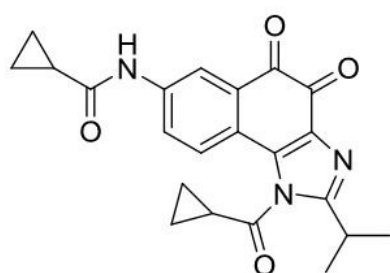
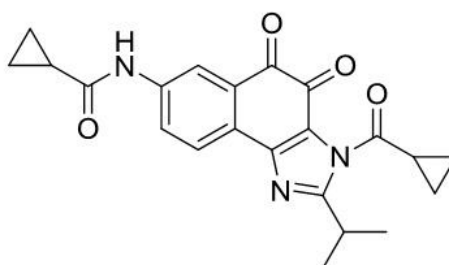
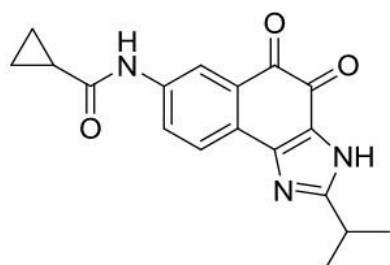
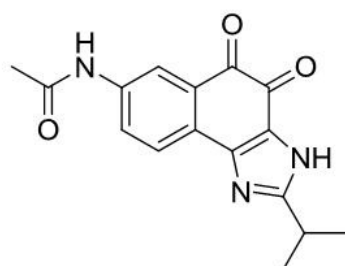
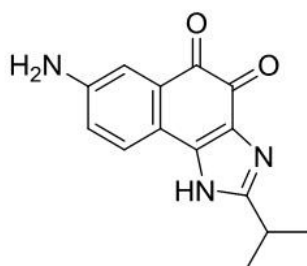
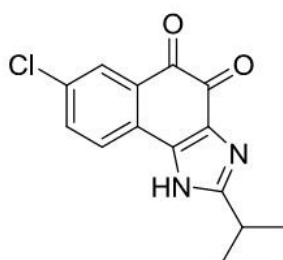
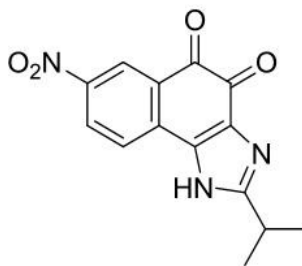
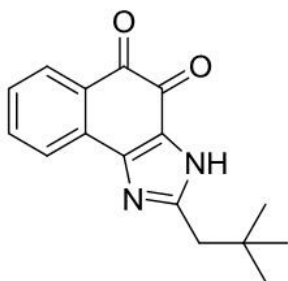
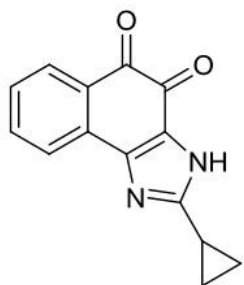
en donde el grupo sustituido es uno seleccionado de entre el grupo compuesto por hidroxilo, un halógeno, y C1-C10 alquilo;

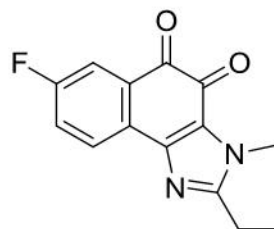
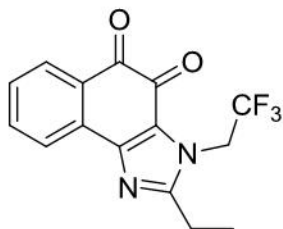
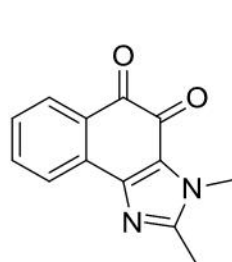
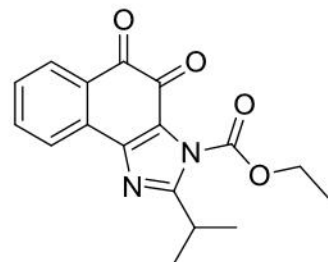
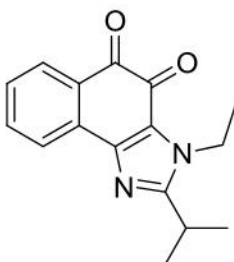
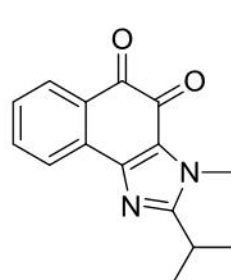
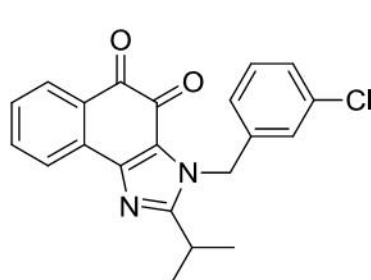
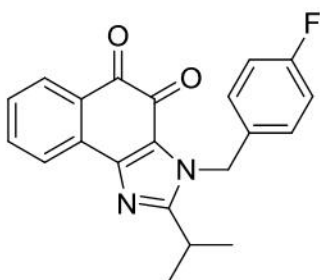
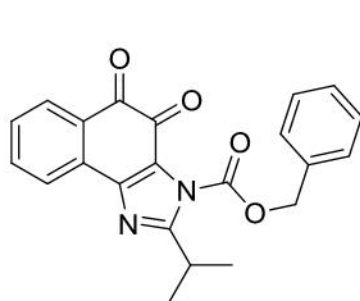
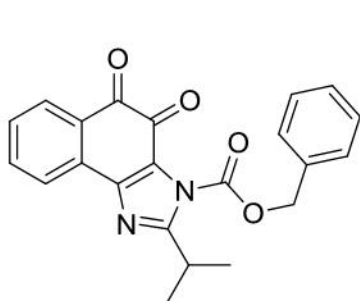
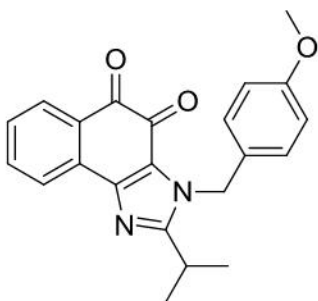
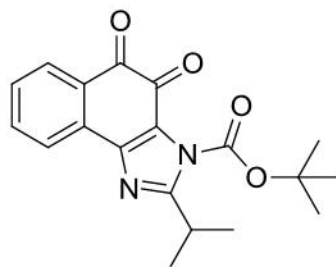
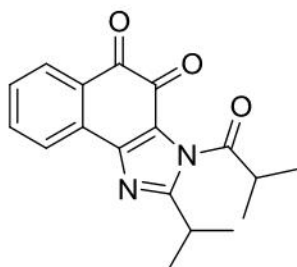
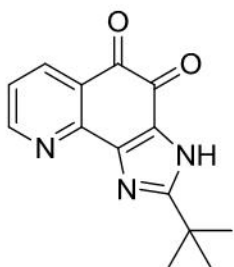
m es un número natural de 1 a 4; y

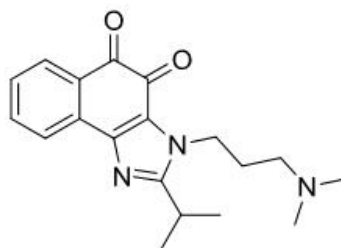
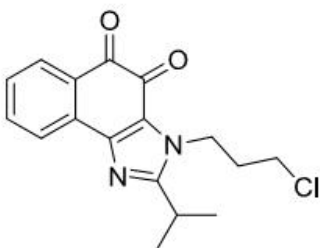
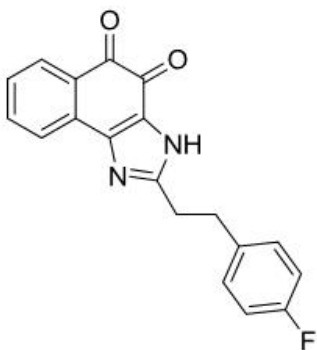
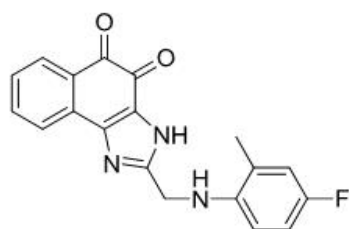
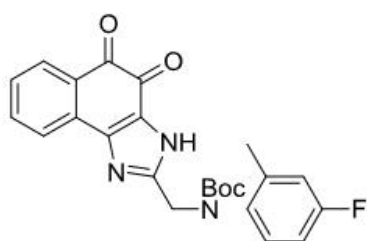
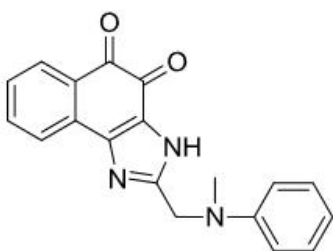
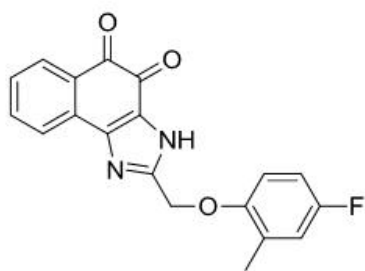
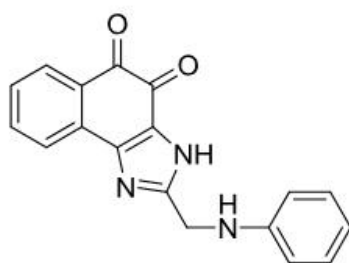
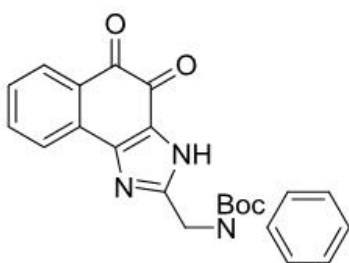
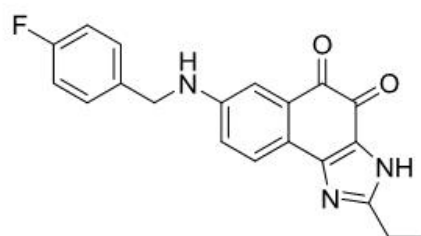
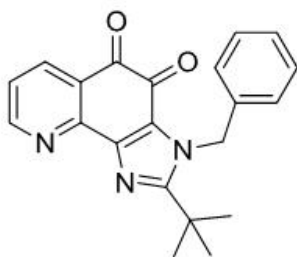
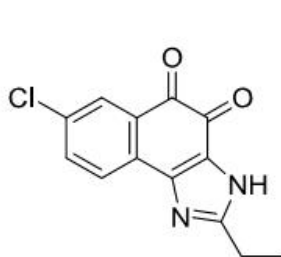
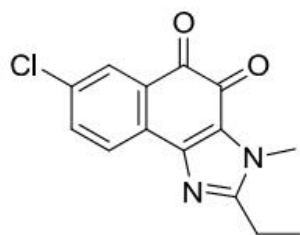
el heteroátomo es uno seleccionado de entre N, y O.

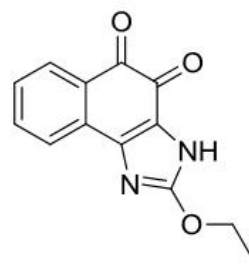
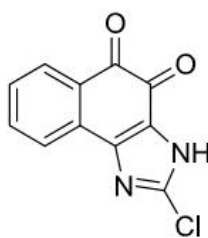
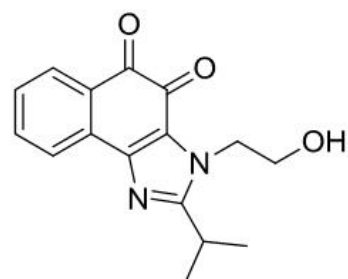
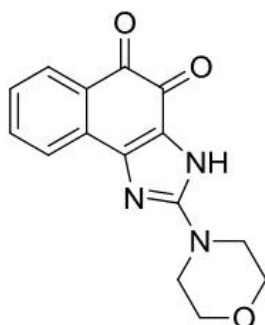
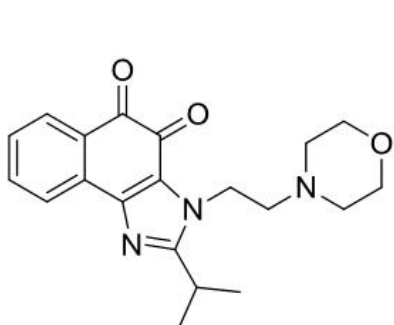
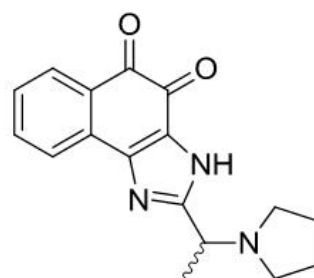
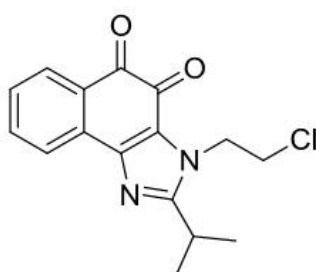
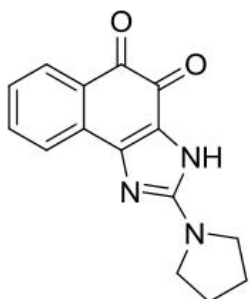
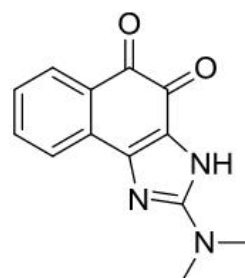
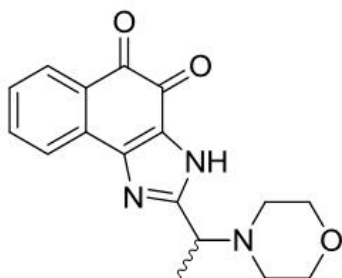
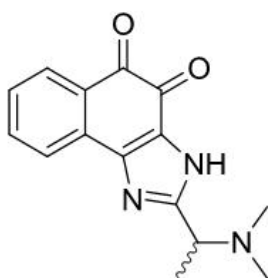
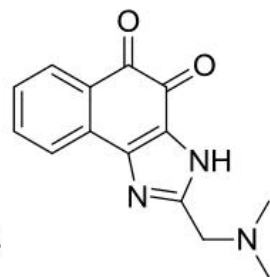
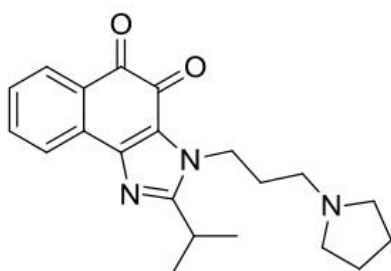
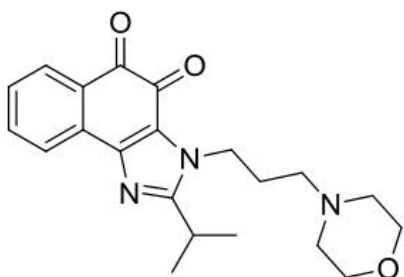
3. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de éste de acuerdo con la reivindicación 1, que se caracteriza porque el compuesto de Fórmula (3) o el compuesto de Fórmula (4) es uno de los compuestos que se muestran a continuación:

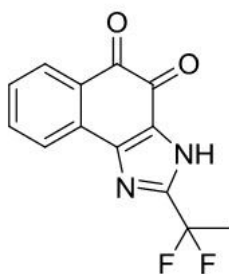
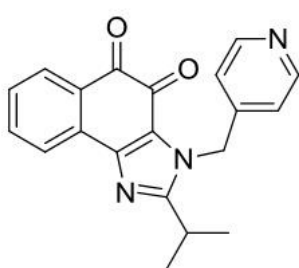
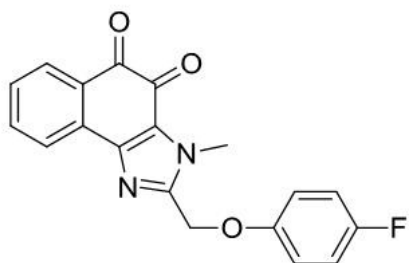
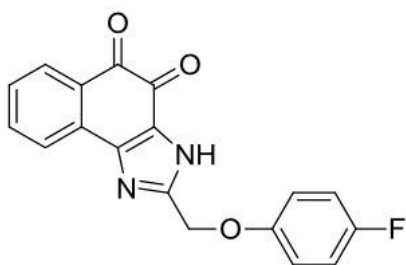
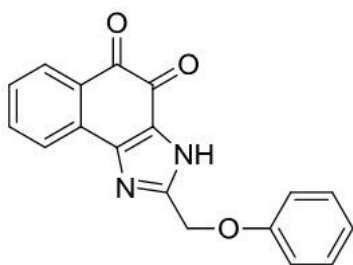
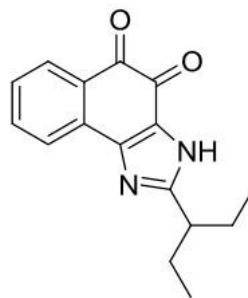
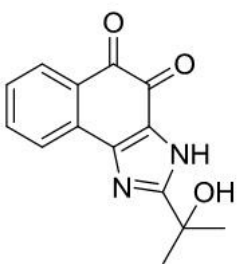
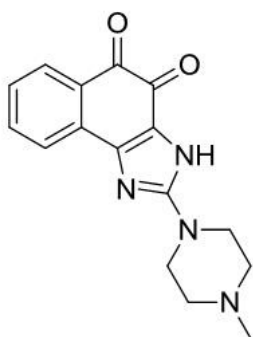
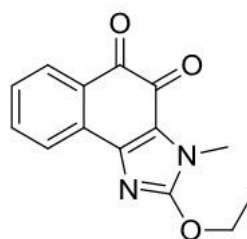
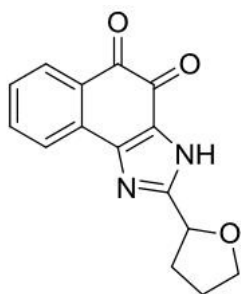
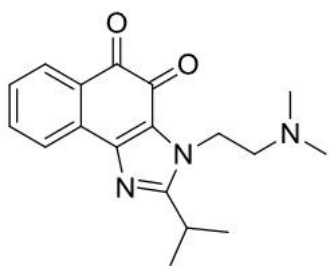


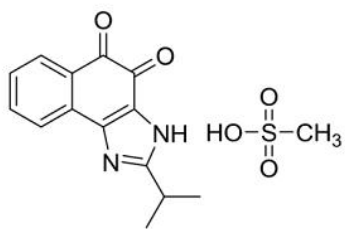
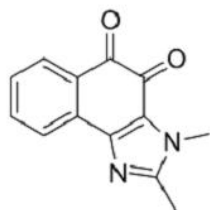
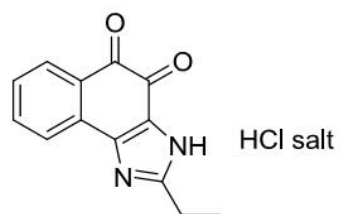
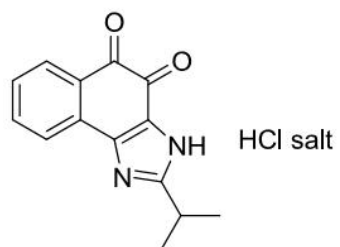
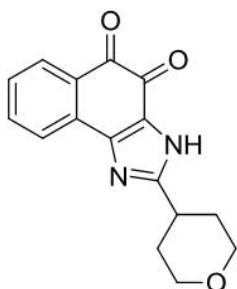
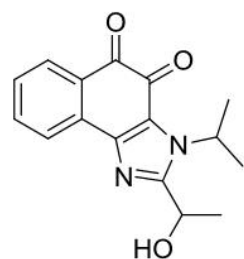
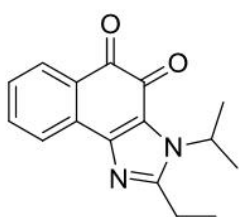
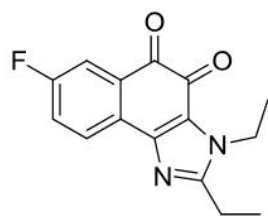
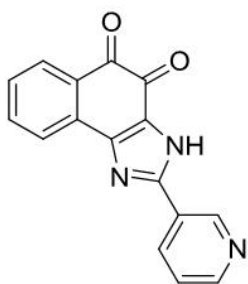
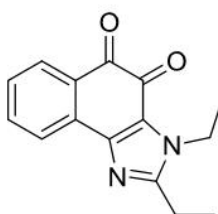
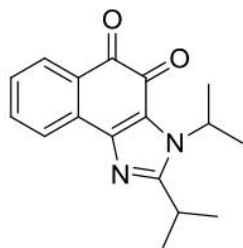
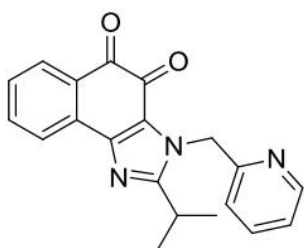




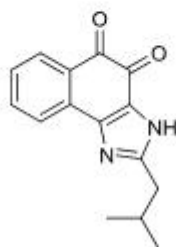
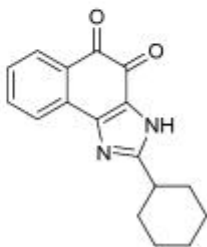
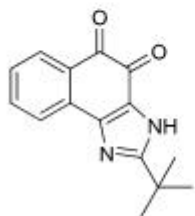
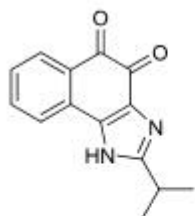


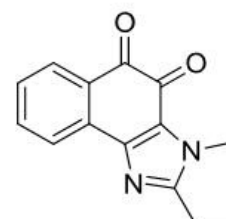
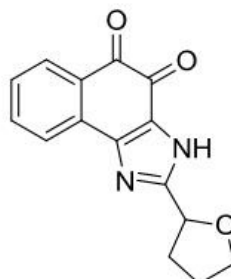
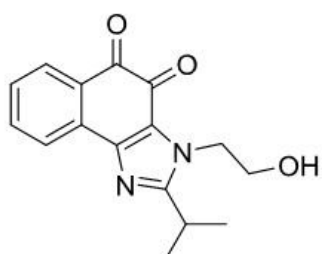
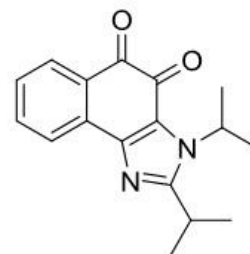
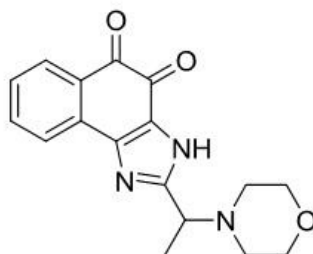
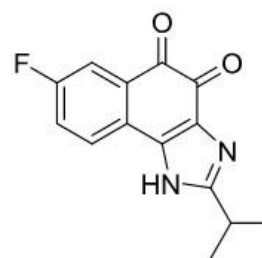
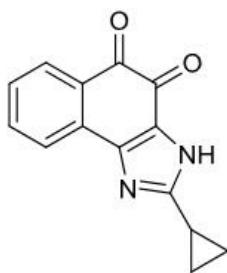
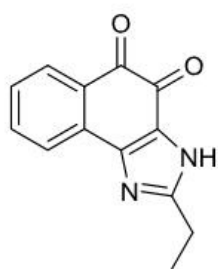




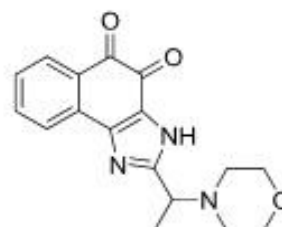
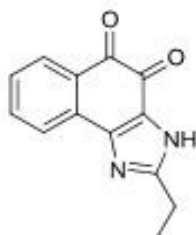
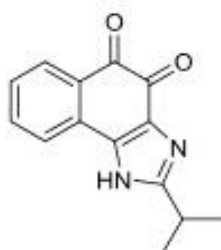


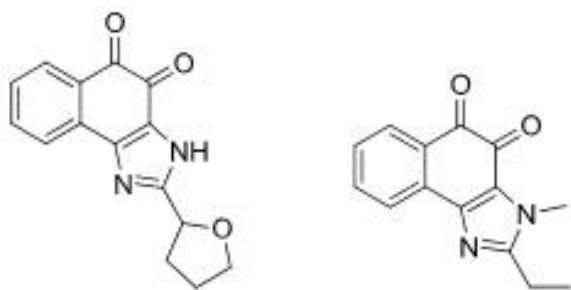
4. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de éste de acuerdo con la reivindicación 1, que se caracteriza porque el compuesto de Fórmula (3) o el compuesto de Fórmula (4) es uno de los compuestos que se muestran a continuación:



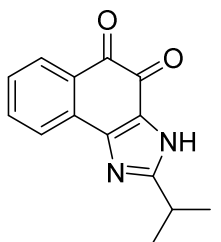


5. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de éste de acuerdo con la reivindicación 1, que se caracteriza porque el compuesto de Fórmula (3) o el compuesto de Fórmula (4) es uno de los compuestos que se muestran a continuación:





6. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de éste de acuerdo con la reivindicación 1, que se caracteriza porque el compuesto de Fórmula (4) es



7. Una composición farmacéutica que comprende (a) el compuesto de Fórmula (3) y/o de Fórmula (4) de acuerdo con la reivindicación 1 y/o una sal farmacéuticamente aceptable de estos; y (b) un portador, diluyente, o vehículo farmacéuticamente aceptable, o una combinación de estos.
8. Un método para preparar 2-isopropil-1H-nafto[2,1-d]imidazol-4,5-diona que comprende los siguientes pasos:
- 1) sintetizar el compuesto B-1 haciendo reaccionar el compuesto A y anhídrido isobutírico bajo condiciones básicas formadas usando piridina;
 - 2) hacer reaccionar el compuesto B-1 y HNO₃ en condiciones ácidas formadas usando ácido acético anhídrido;
 - 3) reducir el compuesto B-2 usando Pd/C e hidracina;
 - 4) ciclar el compuesto B-3 en condiciones ácidas formadas usando ácido acético; y
 - 5) oxidación del compuesto B-4 usando ácido 2-yodooxibenzoico (IBX) en condiciones básicas formadas usando DMF para generar 2-isopropil-1H-nafto[2,1-d]imidazol-4,5-diona (compuesto B-5):

