

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

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

En relación con el expediente de la referencia y dando alcance a la reunión sostenida con el Examinador sobre este caso, por medio del presente escrito me permito manifestarles lo siguiente:

1. El Examinador ha indicado que los sustituyentes de la Reivindicación 1 modificada, particularmente R_1 y R_2 , no se encuentran sustentados en la descripción.

La sociedad solicitante no comparte esta apreciación del Examinador y sostiene que dichas modificaciones si están sustentadas en la descripción.

2. En efecto, la adición del sustituyente $-NHCH_2-C_6H_5F$ se basa en la definición de la Fórmula (1) en la descripción de conformidad con lo señalado en los folios correspondientes adjuntos. Específicamente, la definición de la Fórmula (1) en la descripción.
3. Es decir, el sustituyente $-NHCH_2-C_6H_5F$ está completamente cubierto cuando R_1 y R_2 son $-NR'_1R'_2$, donde R'_1 y R'_2 son cada uno independientemente hidrógeno y sustituido $-(CR''_1R''_2)m'$ -Arilo C4-C10 donde R'_1 y R'_2 pueden ser cada uno independientemente hidrógeno y el grupo sustituido es un halógeno.

4. Ahora bien, el Examinador también ha indicado que en la página 157 de las reivindicaciones modificadas aparecen algunas fórmulas cortadas.

En este sentido se adjunta nuevamente todo el conjunto de reivindicaciones en el cual se han ajustado todas las fórmulas para que aparezcan completas.

En consecuencia, teniendo en cuenta que todas las reivindicaciones se encuentran íntegramente soportadas en la descripción, les solicito concecer el privilegio de patente de invención para la materia reclamada.

De Ustedes Atentamente,

LUIS FELIPE CASTILLO GIBSON
T.P. No. 68.995 del C.S.J.

proporcionalmente con la pérdida de peso. Se confirmó que la cantidad de ARNm de NQO1 es proporcional a GOT y GPT conocidos como indicadores de síndrome de hígado graso. Por lo tanto, se juzga que NQO1 puede jugar un papel en los síndromes metabólicos relacionados con la obesidad, cuando se considera que la expresión de NQO1 en los tejidos adiposos se refiere a la adiposidad, tolerancia a la glucosa, y el índice de la función del hígado (Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 92 (6): 2346. 2352).

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Problema técnico

Por lo tanto, la presente invención se ha realizado para resolver los problemas técnicos anteriores y otros que aún no se han resuelto.

En particular, la presente invención tiene como objetivo proporcionar un derivado basado en 1,2-naftoquinona que tiene una estructura novedosa.

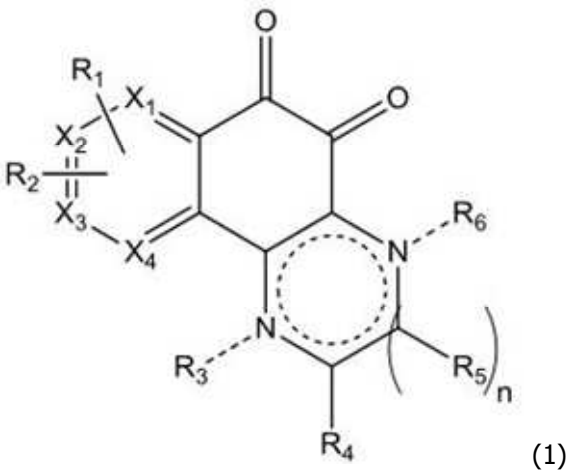
De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona dicho compuesto novedoso.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición para el tratamiento y prevención de síndromes metabólicos, la composición que incluye dicho compuesto novedoso en una cantidad terapéuticamente efectiva, como un ingrediente activo.

De acuerdo con aún otro aspecto de la presente invención, se proporciona un método para el tratamiento y prevención de síndromes metabólicos utilizando dicho compuesto novedoso como un ingrediente activo.

Solución técnica

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, los objetivos anteriores y otros se pueden lograr mediante la provisión de un compuesto representado por la fórmula (1) siguiente, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, profármaco, tautómero, enantiómero, o su diastereómero farmacéuticamente aceptable:



en donde R_1 y R_2 cada uno es independientemente hidrógeno, un halógeno, alcoxi de C1-C20 sustituido o no sustituido, alquilo de C1-C6 sustituido o no sustituido, arilo de C4-C10 sustituido o no sustituido, ariloxi de C4-C10 sustituido o no sustituido, heteroarilo de C2-C10 sustituido o no sustituido, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}'_1\text{R}'_2$, $-\text{NR}'_1(\text{CO}(\text{O})\text{R}'_2)$, $-\text{NR}'_1(\text{C}(\text{O})\text{NR}'_1\text{R}'_2)$, $-\text{CO}(\text{O})\text{R}'_1$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'_1\text{R}'_2$, $-\text{CN}$, $-\text{SO}(\text{O})\text{R}'_1$, $-\text{SO}(\text{O})\text{NR}'_1\text{R}'_2$, $-\text{NR}'_1(\text{SO}(\text{O})\text{R}'_2)$, $-\text{CSNR}'_1\text{R}'_2$, o R_1 y R_2 pueden formar una estructura de anillo de arilo de C4-C10 sustituido o no sustituido a través del acoplamiento o una estructura de anillo de heteroarilo de C2-C10 sustituido o no sustituido,

donde R'_1 y R'_2 cada uno es independientemente hidrógeno, alquilo de C1-C6 sustituido o no sustituido, cicloalquilo de C3-C8 sustituido o no sustituido, arilo de C4-C10 sustituido o no sustituido, ariloxi de C4-C10 sustituido o no sustituido, heteroarilo de C1-C8 sustituido o no sustituido, $-(\text{CR}''_1\text{R}''_2)_m$ -arilo de C4-C10 sustituido o no sustituido o $\text{NR}''_1\text{R}''_2$ sustituido o no sustituido;

donde R''_1 y R''_2 cada uno puede ser independientemente hidrógeno o alquilo de C1-C3, o R''_1 y R''_2 pueden formar una estructura de anillo de arilo de C4-C10 sustituido o no sustituido a través del acoplamiento;

R_3 , R_4 , R_5 , y R_6 cada uno es independientemente hidrógeno, un halógeno, alquilo de C1-C9 sustituido o no sustituido, alqueno de C2-C20 sustituido o no sustituido, alcoxi de C1-C20 sustituido o no sustituido, cicloalquilo de C3-C8 sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de C2-C8 sustituido o no sustituido, arilo de C4-C10 sustituido o no sustituido, ariloxi de C4-C10 sustituido o no sustituido, heteroarilo de C1-C10 sustituido o no sustituido, $-(\text{CR}'_5\text{R}'_6)_m$ -arilo de C4-C10 sustituido o no sustituido, $-(\text{CR}'_5\text{R}'_6)_m$ -ariloxi de C4-C10 sustituido o no sustituido, $-(\text{CR}'_5\text{R}'_6)_m$ -heteroarilo de C4-C10 sustituido o no sustituido, $-(\text{CR}'_5\text{R}'_6)_m$ -heterocicloalquilo de C4-C10 sustituido o no sustituido, $-(\text{CR}'_5\text{R}'_6)_m$ - $\text{NR}'_3\text{R}'_4$ sustituido o no sustituido, $-(\text{CR}'_5\text{R}'_6)_m$ - OR'_3 sustituido o no sustituido, $-\text{CO}(\text{O})\text{R}'_3$, $-\text{CONR}'_3\text{R}'_4$, $-\text{NR}'_3\text{R}'_4$, $-\text{NR}'_3(\text{C}(\text{O})\text{R}'_4)$, $-\text{SO}(\text{O})\text{R}'_3$, $-\text{SO}(\text{O})\text{NR}'_3\text{R}'_4$, $-\text{NR}'_3(\text{SO}(\text{O})\text{R}'_4)$, $-\text{CSNR}'_3\text{R}'_4$, $-\text{CH}_2\text{A}$;

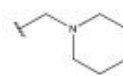
donde R'_3 y R'_4 cada uno es independientemente hidrógeno, alquilo de C1-C6 sustituido o no sustituido, cicloalquilo de C3-C8 sustituido o no sustituido, arilo de C4-C10 sustituido o no sustituido, $-(\text{CH}_2)_m$ -arilo de C4-C10 sustituido o no sustituido, $-(\text{CH}_2)_m$ -ariloxi de C4-C10 sustituido o no sustituido, $-\text{CO}(\text{O})\text{R}'_3$, o R'_3 y R'_4 pueden formar una estructura de anillo de heterocicloalquilo de C4-C10 sustituido o no sustituido o heteroarilo de C4-C10 sustituido o no sustituido a través del acoplamiento;

R'_5 y R'_6 cada uno es independientemente hidrógeno o alquilo de C1-C3; y R''_3 puede ser alquilo de C1-C6;

en donde el grupo sustituido es al menos uno seleccionado del grupo que consta de hidroxilo, un halógeno, alquilo de C1-C10, alqueno de C2-C10, alquino de C2-C10, alcoxi de C1-C10, alcoxycarbonilo de C1-C10, cicloalquilo de C3-C8, heterocicloalquilo de C2-C8, arilo de C4-C10, y heteroarilo de C2-C10;

R_3 y R_4 cada uno no es independientemente arilo de C4-C10, R_4 y R_6 cada uno

no es independientemente arilo de C4-C10, R_4 no es hidrógeno, metilo, o

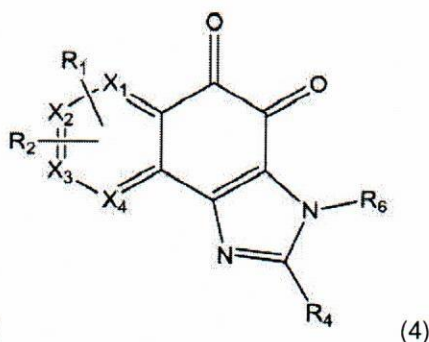
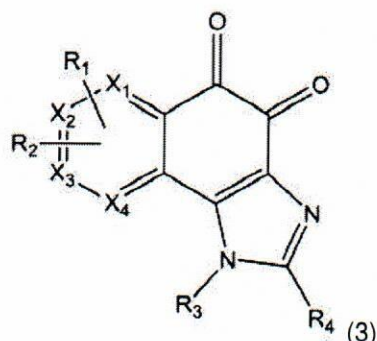


cuando R_3

es como se definió antes, y R_5 no es fenilo;

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:



5

que se caracteriza porque R_1 y R_2 son cada uno independientemente hidrógeno, un halógeno, $-NO_2$, NH_2 , $-N(CH_3)_2$, $-NHCOCH_3$, $-NHCOC_3H_5$ o $-NHCH_2C_6H_5F$;

- R_3 es hidrógeno, un halógeno, C2-C8 heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, C4-10
 10 C10 ariloxi sustituido o no sustituido, C1-C10 heteroarilo sustituido o no sustituido, $-(CR'_5R'_6)_m$ -C4-C10 heteroarilo sustituido o no sustituido, o $-(CR'_5R'_6)_m$ -C4-C10 heterocicloalquilo sustituido o no sustituido;

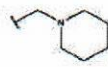
- R_4 , y R_6 son cada uno independientemente hidrógeno, C1-C9 alquilo sustituido o no
 15 sustituido, C3-C8 cicloalquilo sustituido o no sustituido, C2-C8 heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, C4-C10 ariloxi sustituido o no sustituido, C1-C10 heteroarilo sustituido o no sustituido, $-(CR'_5R'_6)_m$ -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, $-(CR'_5R'_6)_m$ - $NR'_3R'_4$ o $-CO(O)R'_3$ sustituido o no sustituido;

- en donde R'_3 y R'_4 son cada uno independientemente hidrógeno, C1-C6 alquilo
 20 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
 25 hidroxí, un halógeno, C1-C10 alquilo;

R_3 y R_4 no son cada uno independientemente C4-C10 arilo, R_4 y R_6 no son cada uno

independientemente C4-C10 arilo, R_4 no es hidrógeno, metilo, o  cuando R_3 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;

- 30 X_1 , X_2 , X_3 y X_4 son cada uno independientemente CR_1 o CR_2 .

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

R_3 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;

5 R_6 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;

10 R_4 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, $-NR'_3R'_4$;

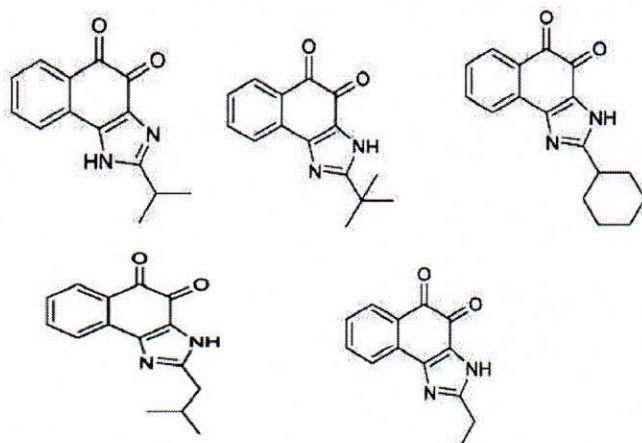
15 en donde R'_3 y R'_4 son cada uno independientemente hidrógeno, C1-C6 alquilo sustituido o no sustituido, C3-C8 cicloalquilo sustituido o no sustituido, o sustituido o no sustituido $-(CH_2)_m$ -C4-C10 ariloxi, o R'_3 y R'_4 forman una estructura anular de C4-C10 heterocicloalquilo sustituido o no sustituido a través de acoplamiento, o una estructura anular de C4-C10 heteroarilo sustituido o no sustituido;

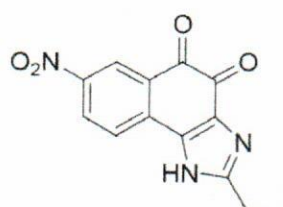
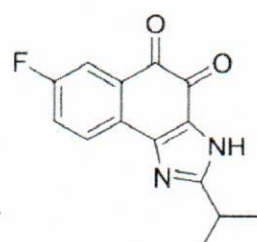
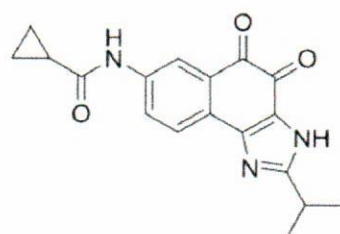
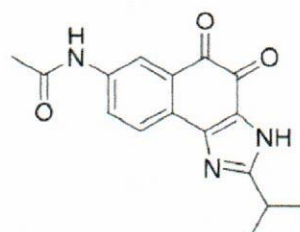
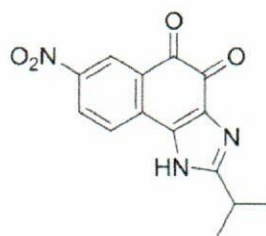
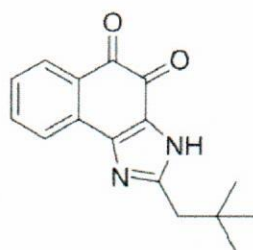
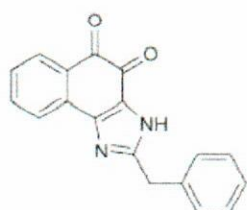
20 R'_5 , y R'_6 son cada uno independientemente hidrógeno o C1-C3 alquilo; en donde el grupo sustituido es uno seleccionado de entre el grupo compuesto por hidroxilo, un halógeno, y C1-C10 alquilo;

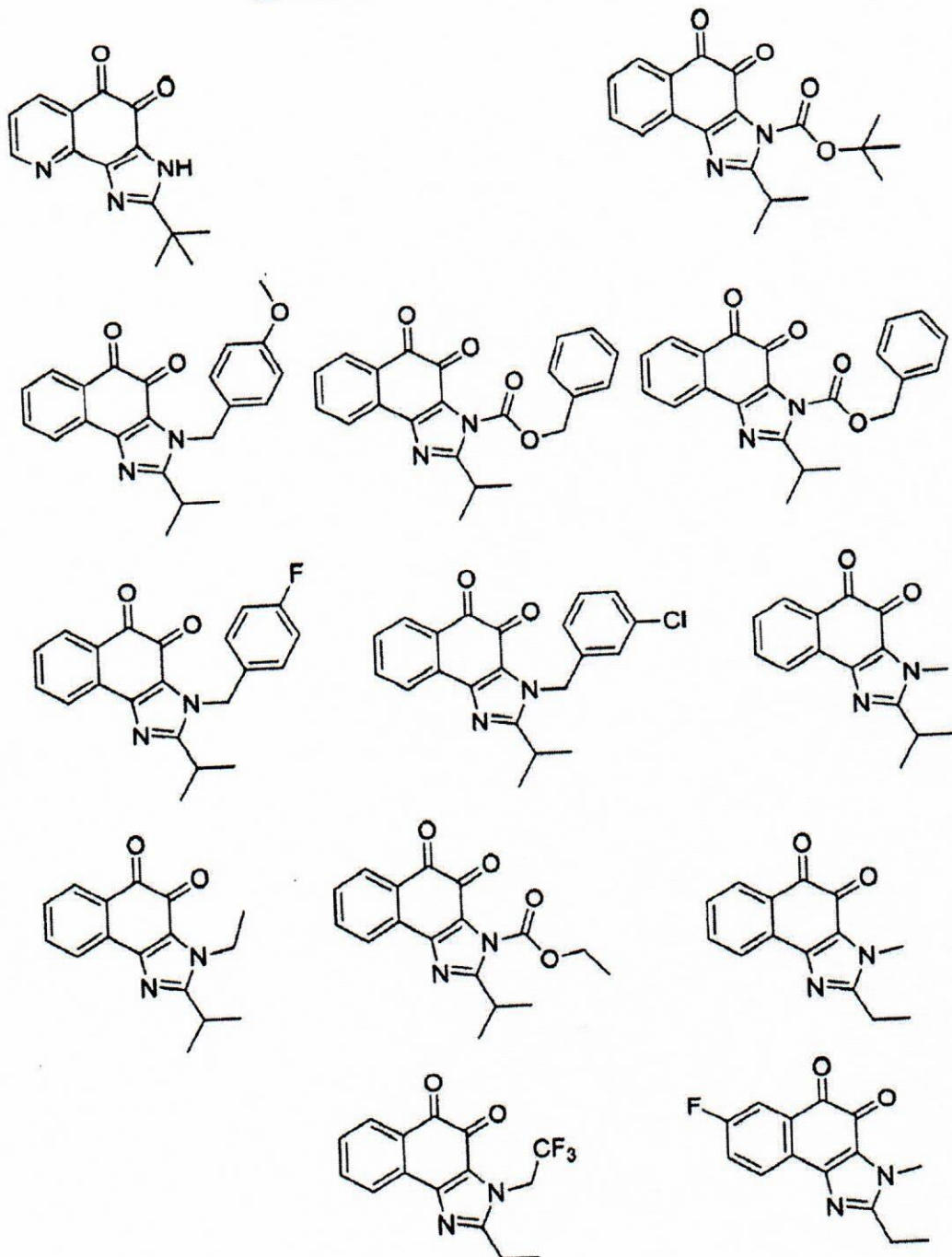
m es un número natural de 1 a 4; y

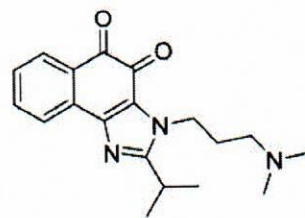
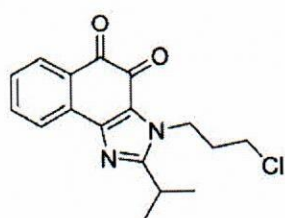
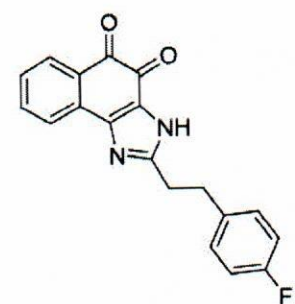
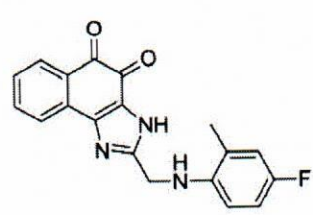
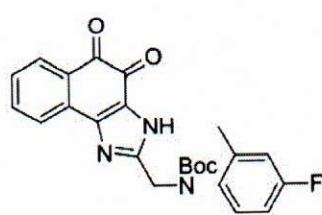
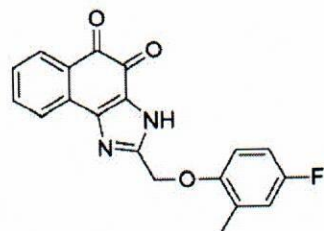
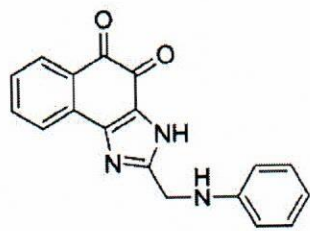
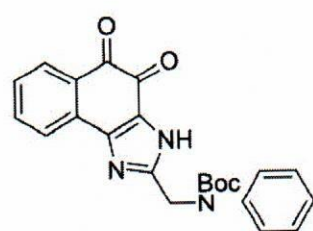
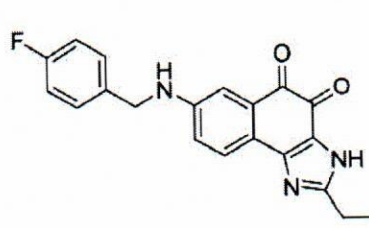
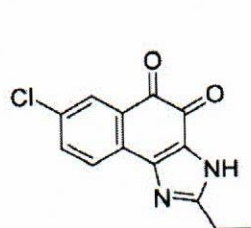
el heteroátomo es uno seleccionado de entre N, y O.

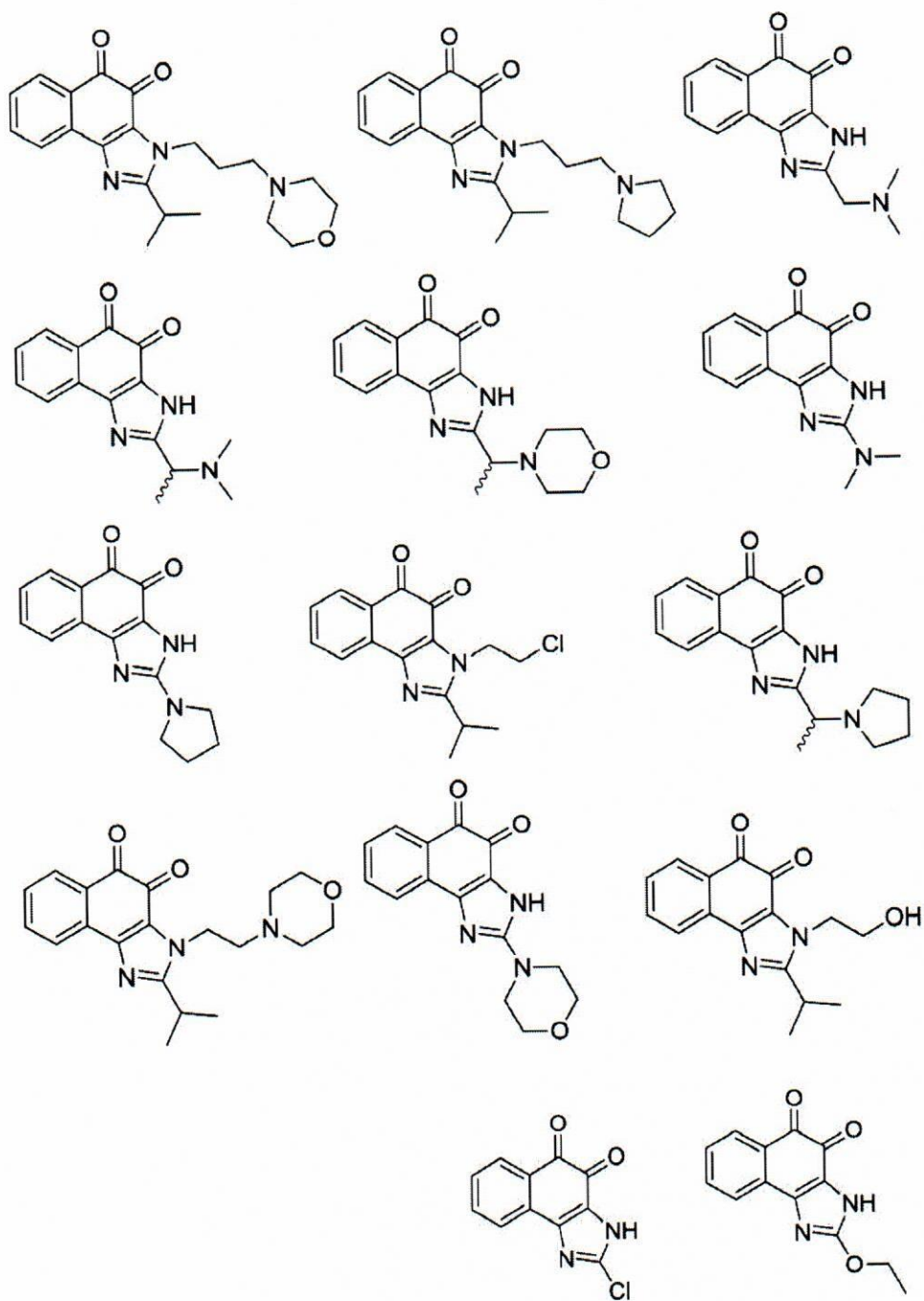
25 3. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de éste de acuerdo con la reivindicación 1, que se caracteriza porque el compuesto de Fórmula (3) o el compuesto de Fórmula (4) es uno de los compuestos que se muestran a continuación:

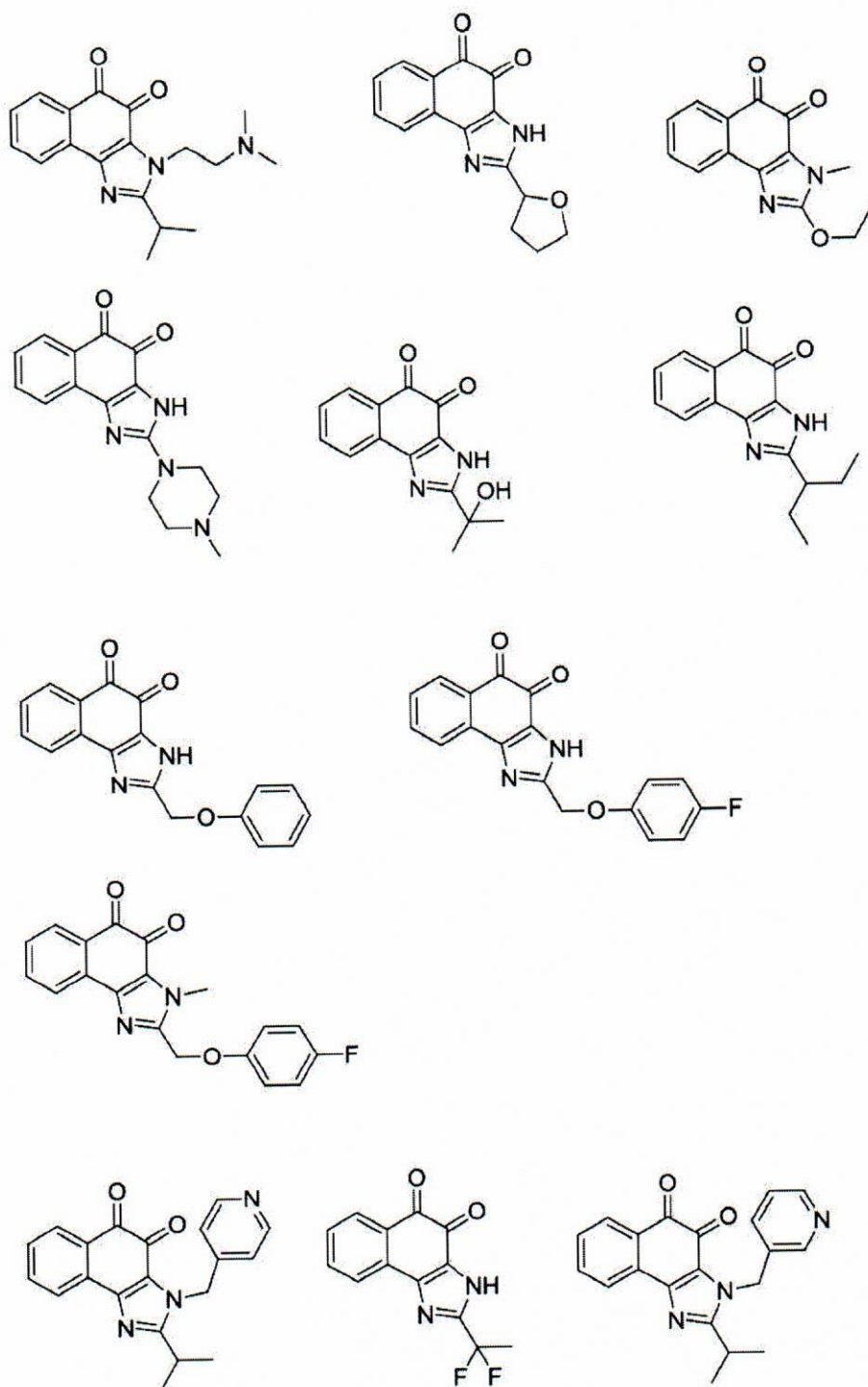


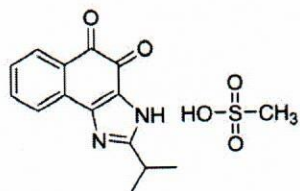
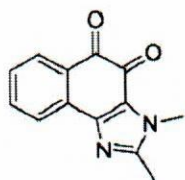
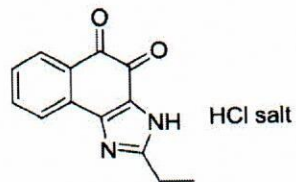
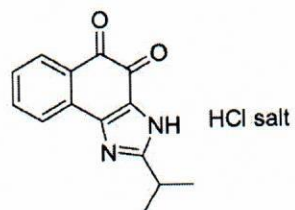
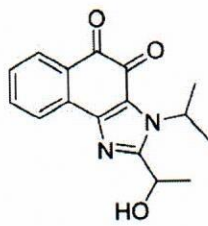
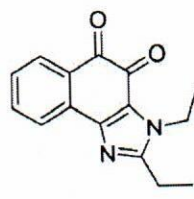
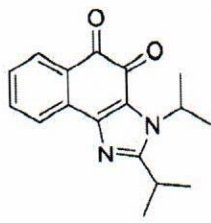
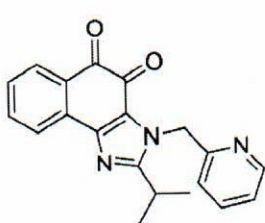




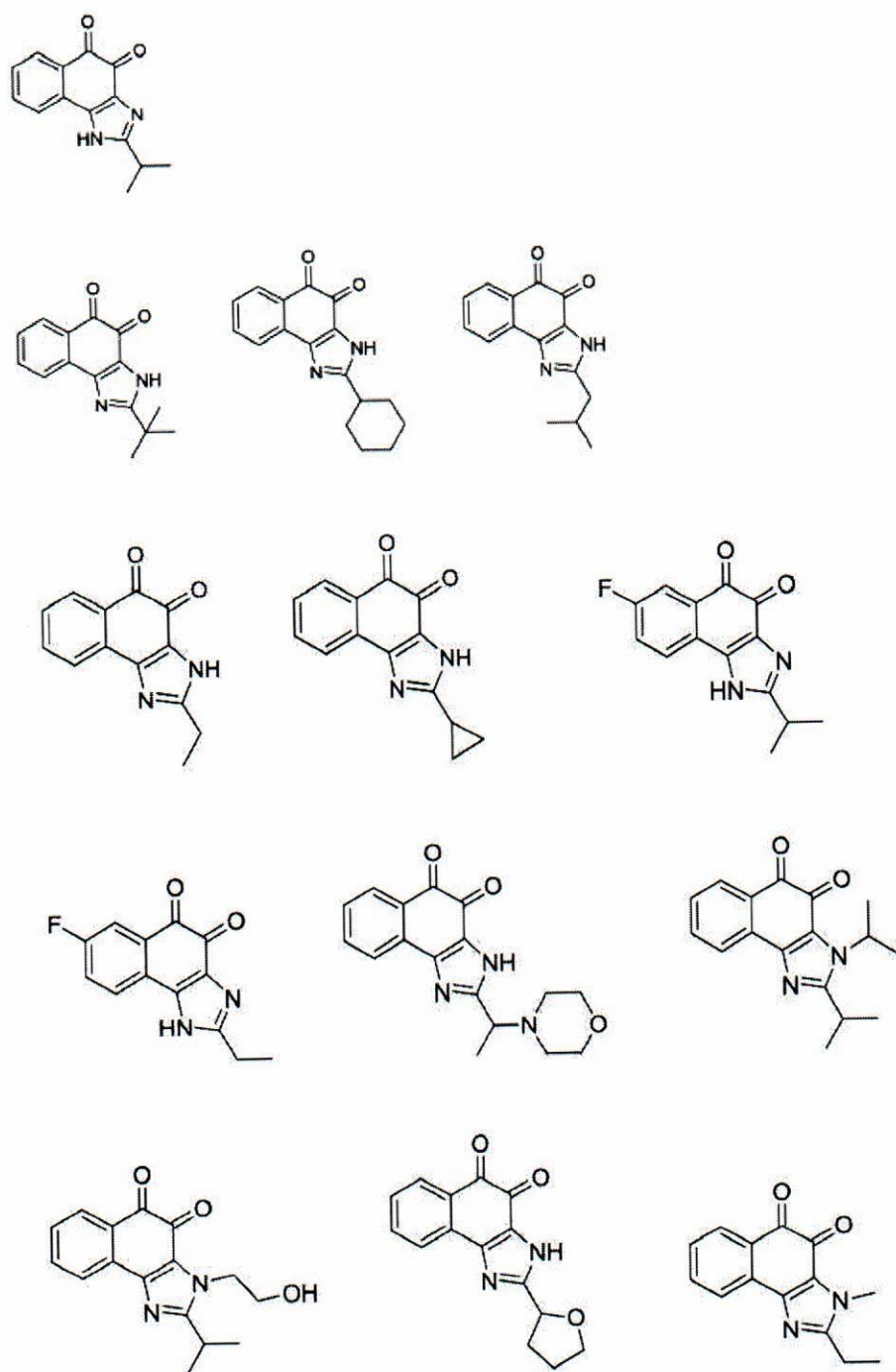




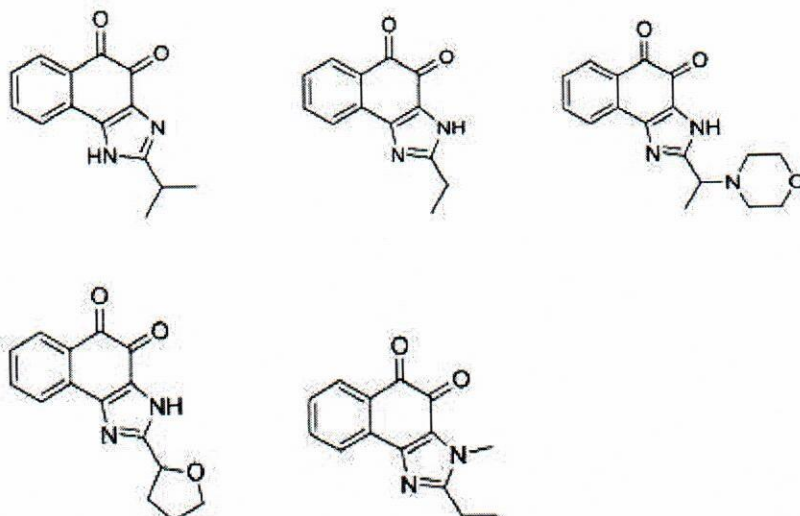




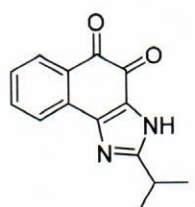
4. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de éste de acuerdo con la reivindicación 1, que se caracteriza porque el compuesto de Fórmula (3) o el compuesto de
- 5 Fórmula (4) es uno de los compuestos que se muestran a continuación:



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



5

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 HNO_3 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):

10

15

20

