

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

Superintendencia de Industria y Comercio



Radicado: NC2016/0000484 Folios: 21  
Dependencia: 2020 Fecha: 2018-12-18 15:19:5  
Tipo aplicación: Respuesta a requerimiento

NC

11.11

Re.: Expediente No. NV2016/0000484  
Fase nacional de Solicitud  
de Patente PCT  
**KT&G LIFE SCIENCES  
CORPORATION**

---

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. De conformidad con instrucciones recibidas de mi representada, adjunto un nuevo capítulo reivindicatorio el cual ha sido revisado y modificado.

La definición de R3 se ha limitado.

La definición de X1, X2, X3 y X4 reclamados en la reivindicación 1 han sido modificadas a CR1 O CR2.

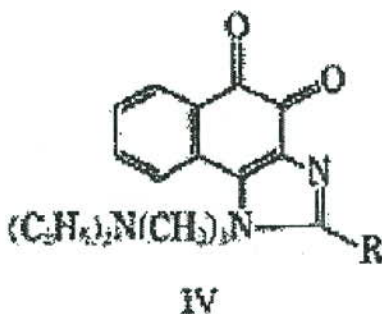
Se han eliminado las reivindicaciones 2 y 28 a 31, y se ha adicionado una nueva reivindicación 6 que contiene el compuesto más importante.

La condición ácida reclamada en las reivindicaciones 7, 10, 11, 14, 16, 18 y 20 y la condición básica reclamada en la reivindicación 7 han sido aclaradas suficientemente.

2. Con respecto a que las reivindicaciones 7 – 27 mencionan un procedimiento pero éste no se define mediante una secuencia lógica de etapas, la sociedad solicitante manifiesta de manera respetuosa su desacuerdo.

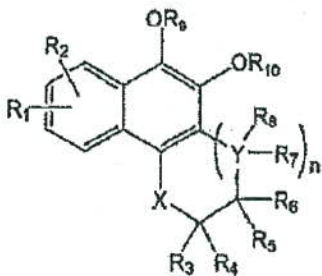
En efecto, al contrario de lo afirmado por el Examinador, las reivindicaciones 7 a 27 sí contienen una secuencia de etapas y pasos para desarrollar el método reclamado. P.e. en la reivindicación 7 se encuentra con claridad que dicho método conlleva los pasos de sintetizar, introducir, reducir, ciclizar y generar un producto. La serie de actividades relacionadas en esta reivindicación conlleva necesariamente una secuencia de pasos o etapas a través de las cuales se desarrolla el método propuesto por mi representada. En las reivindicaciones dependientes siguientes, se amplía el campo de protección del método agregando otras etapas o pasos como es el caso de se hidroliza (reiv. 9).

3. El examinador considera que la reivindicación 1 está anticipada por D1. Como se puede ver a partir de lo anterior, las reivindicaciones de la presente invención se han modificado para superar este rechazo de la novedad.
4. D1 (Carrol et. Al.) describe el siguiente compuesto



Como  $-(CR^5R^6)_m-NR^3R^4$  sustituido o no sustituido se ha eliminado de la lista de posibles grupos para  $R_3$ , la materia de la presente reivindicación 1 es nueva en vista de D1.

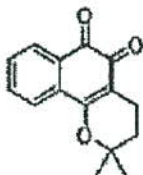
5. D2 enseña el compuesto de Fórmula (Ia) y seis (6) compuestos que se muestran a continuación. Pero las estructuras químicas de los de D2 y el compuesto reivindicado son totalmente diferentes de ellos.



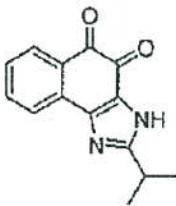
|            |  |                    |        |          |
|------------|--|--------------------|--------|----------|
| Compound 6 |  | $C_{12}H_8O_3S$    | 232.28 | Method 3 |
| Compound 7 |  | $C_{13}H_{10}O_3S$ | 246.28 | Method 3 |
| Compound 8 |  | $C_{14}H_{12}O_3S$ | 260.31 | Method 3 |
| Compound 9 |  | $C_{15}H_{14}O_3S$ | 274.34 | Method 3 |

6. El examinador ha rechazado las reivindicaciones 1 a 27 por ser obvias sobre D1 y D2. Sin embargo, tal opinión del Examinador no es convincente por la razón de que ningún efecto parece estar asociado a las variaciones estructurales más importantes.

A este respecto, la solicitante ha realizado un experimento comparativo *in vitro* e *in vivo* entre el Ejemplo 1 de la presente invención y el beta-lapachon (que tiene una estructura muy similar al compuesto de D2).



<Beta-lapachon>



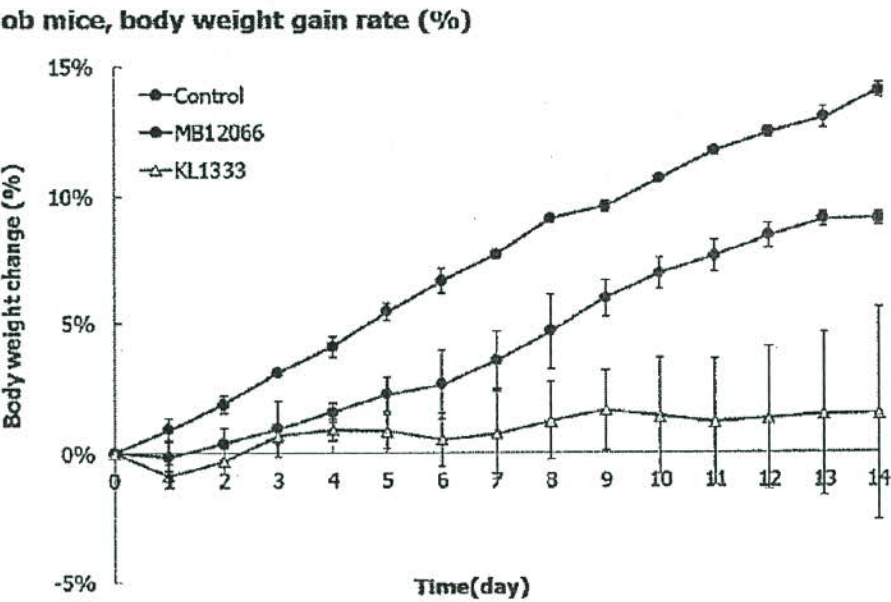
<Example 1>

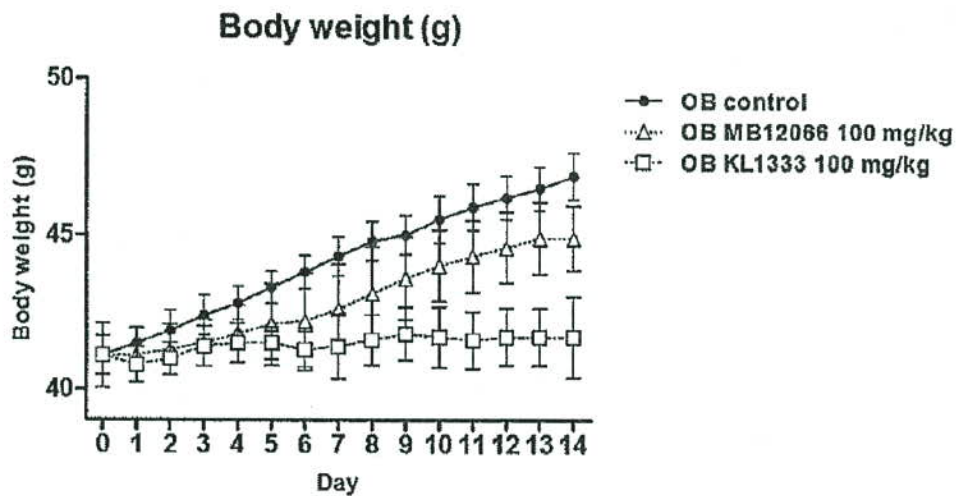
En primer lugar, la actividad *in vitro* entre el Ejemplo 1 y el beta-lapachon se muestra en la siguiente tabla.

| ID                      | NQO1 enzyme activity (nmol/ug protein), 1uM | Intracellular lactate contents (nmol/mg cell) |
|-------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Beta-lapachon (MB12066) | 137.4                                       | 10.0'                                         |
| Example 1 (KL1333)      | 141.9                                       | 6.0                                           |

Como puede verse en la tabla que se muestra arriba, el Ejemplo 1 de la presente invención disminuye de manera excelente el nivel de lactato intracelular.

7. Además, la actividad *in vivo* entre el Ejemplo 1 y el beta-lapachon se muestra en los gráficos a continuación.





8. Por consiguiente, la presente invención es nueva y no es obvia en vista de D1 y D2.

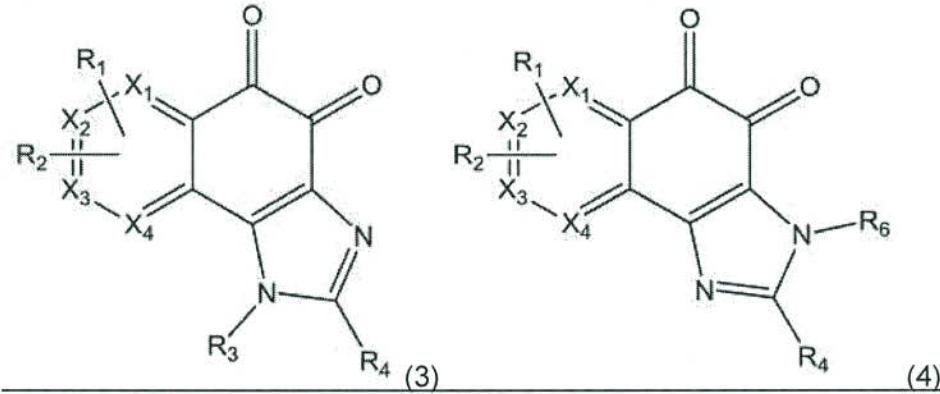
Renuncio al término faltante de traslado, y les solicito otogar el privilegio de patente de invención aquí tramitado.

De Ustedes Atentamente,

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

**REIVINDICACIONES**

1.- Un compuesto representado por la fórmula (3) y/o fórmula (4) siguientes 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,  $-NO_2$ ,  $NH_2$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-NHCOCH_3$ , o  $-NHCOCH_2CH_3$

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

$R_4$ , y  $R_6$  cada uno es independientemente hidrógeno, alquilo de C1-C9 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, heteroarilo de C1-C10 sustituido o no sustituido,  $-(CR'_5R'_6)_m$ -arilo de C4-C10 sustituido o no sustituido,  $-(CR'_5R'_6)_m$ -heteroarilo de C4-C10 sustituido o no sustituido,  $-(CR'_5R'_6)_m$ -heterocicloalquilo de C4-C10 sustituido o no sustituido,  $-(CR'_5R'_6)_m-NR'_3R'_4$  sustituido o no sustituido,  $-(CR'_5R'_6)_m-OR'_3-CO(O)R'_3$ ;

en 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,  $-(CH_2)_m$ -arilo de C4-C10 sustituido o no sustituido, o  $R'_3$  y  $R'_4$  forman una estructura de anillo de heterocicloalquilo de C4-C10 sustituido o no sustituido a través de un acoplamiento o heteroarilo de C4-C10 sustituido o no sustituido;

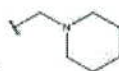
$R'_5$ , y  $R'_6$  cada uno es independientemente hidrógeno,

en donde el grupo sustituido es al menos uno seleccionado del grupo que consta de hidroxilo, un halógeno, alquilo de C1-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

4  
7

arilo de C4-C10,  $R_4$  no es hidrógeno, metilo,



cuando  $R_3$  es como se definió antes,;

$m$  y  $m'$  cada uno es independientemente un número natural de 1 a 4;

el heteroátomo es al menos uno seleccionado de N y S;

$X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$  y  $X_4$  cada uno es independientemente  $CR_1$  or  $CR_2$ .

2.- El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, profármaco, tautómero, enantiómero, o diastereómero farmacéuticamente aceptable del mismo de conformidad con la reivindicación 1, en donde

$R_3$  es cada uno independientemente, hidrógeno, -  $(CR'_5R'_6)_m$  heteroarilo de C4-C10 sustituido o no sustituido, -  $(CR'_5R'_6)_m$  heterocicloalquilo de C4-C10 sustituido o no sustituido, o -  $(CHR'_5)_m-NR'_3R'_4$  o -CO (O) $R'_3$  sustituido o no sustituido;

$R_6$  es independientemente hidrógeno, alquilo de C1-C9 sustituido o no sustituido, cicloalquilo de C3-C8 sustituido o no sustituido, -  $(CR'_5R'_6)_m$ -arilo de C4-C10 sustituido o no sustituido, -  $(CR'_5R'_6)_m$ -heteroarilo de C4-C10 sustituido o no sustituido, -  $(CR'_5R'_6)_m$ -heterocicloalquilo de C4-C10 sustituido o no sustituido, -  $(CHR'_5)_m-NR'_3R'_4$  o -CO (O) $R'_3$  sustituido o no sustituido ;

$R_4$  es un halógeno, alquilo de C2-C9 sustituido o no sustituido, , cicloalquilo de C3-C8 sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de C2-C8 sustituido o no sustituido, -  $(CR'_5R'_6)_m$ -arilo de C4-C10 sustituido o no sustituido, -  $(CHR'_5)_m-NR'_3$ -arilo de C4-C10 sustituido o no sustituido, -  $(CR'_5R'_6)_m$ -heterocicloalquilo de C4-C10 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, -  $NR'_3R'_4$ ;

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, , o -  $(CH_2)_m$ -ariloxi de C4-C10 sustituido o no sustituido, , o  $R'_3$  y  $R'_4$  forman una estructura de anillo de heterocicloalquilo de C4-C10 sustituido o no sustituido a través del acoplamiento, o una estructura de anillo de heteroarilo de C4-C10 sustituido o no sustituido;

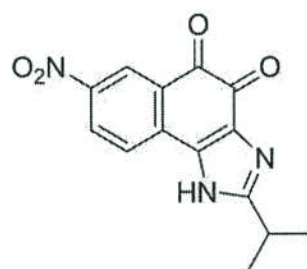
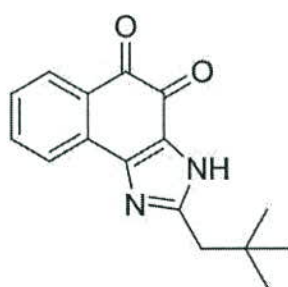
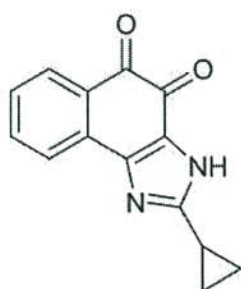
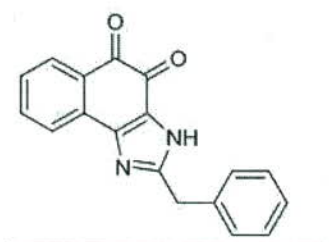
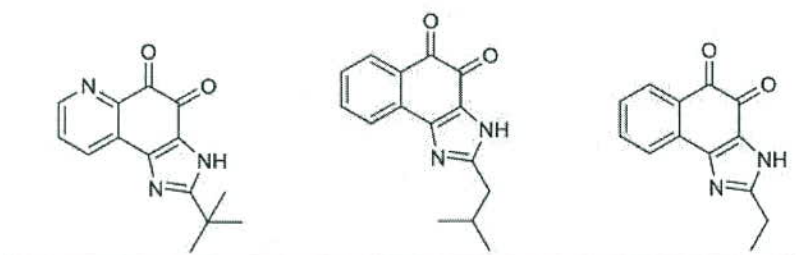
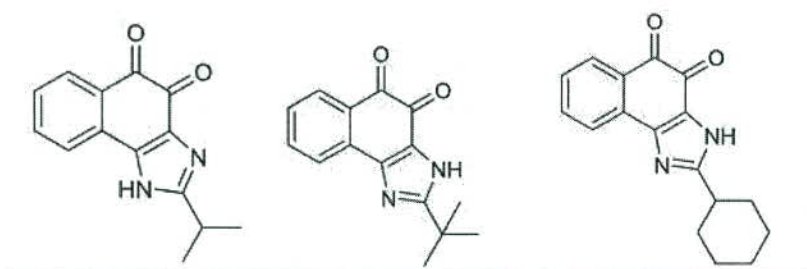
$R'_5$ , y  $R'_6$  cada uno es independientemente hidrógeno o alquilo de C1-C3;

en donde el grupo sustituido es al menos uno seleccionado del grupo que consta de hidroxí, un halógeno y, alquilo de C1-C10,;

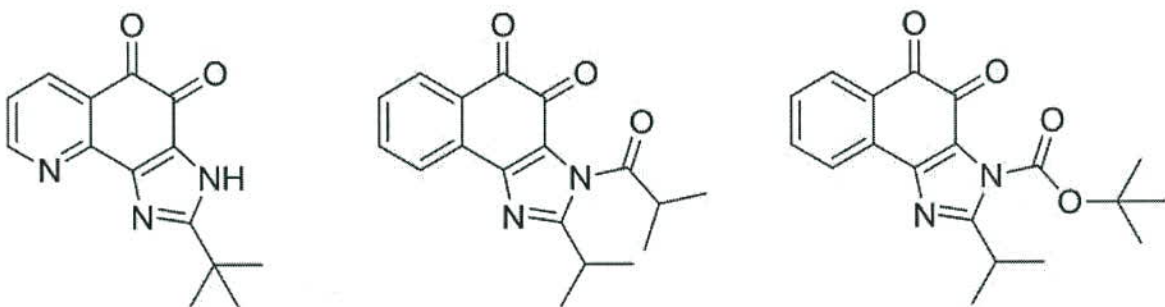
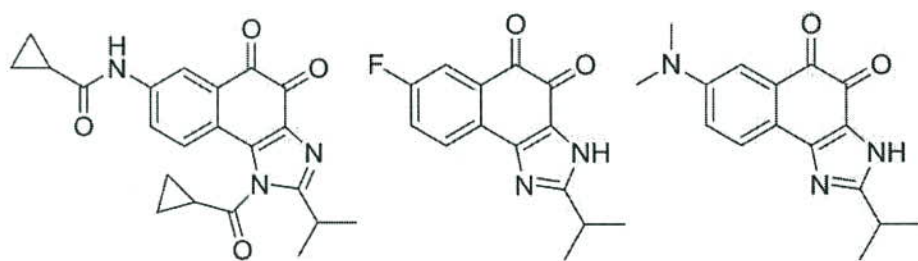
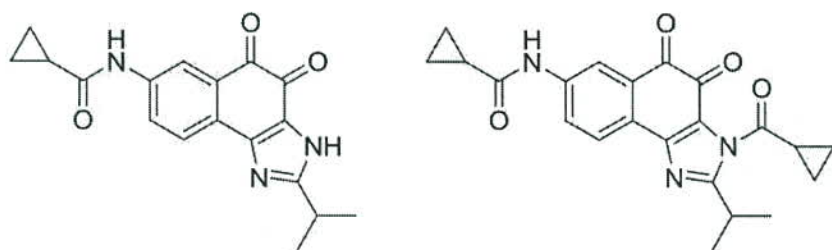
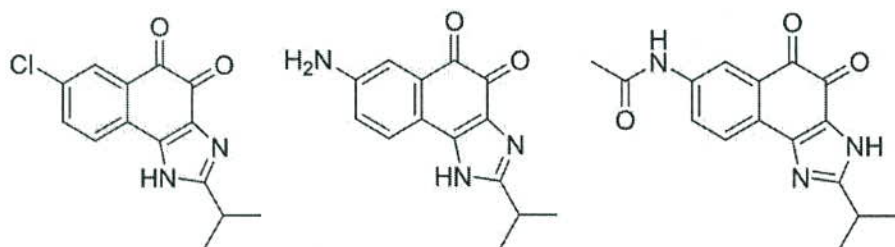
$m$  es un número natural de 1 a 4; y

el heteroátomo es al menos uno seleccionado de N y, O.

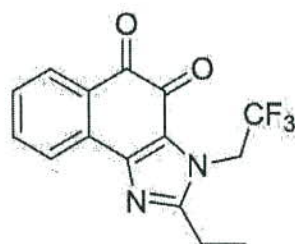
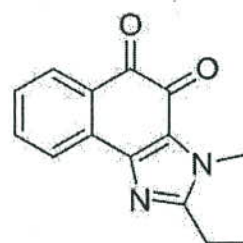
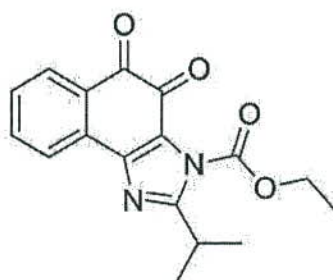
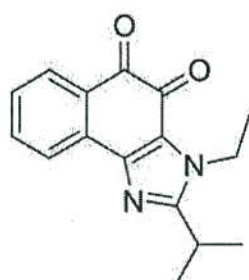
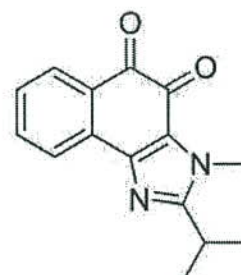
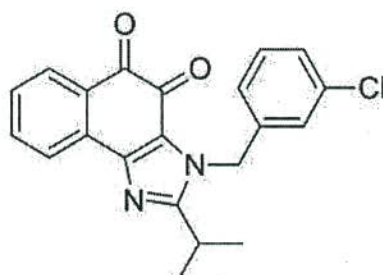
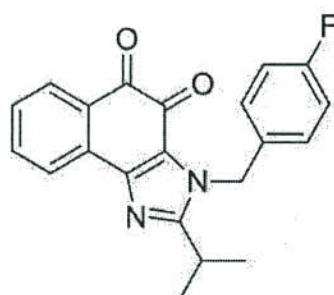
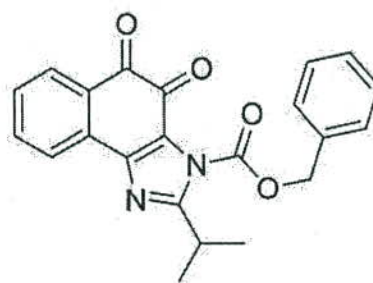
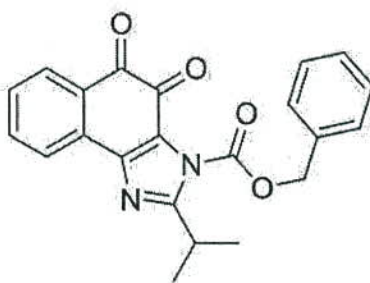
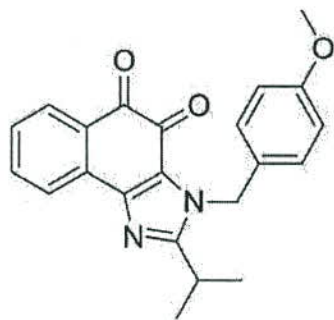
3.- El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, profármaco, tautómero, enantiómero, o diastereómero farmacéuticamente aceptable del mismo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el compuesto de fórmula (3) o el compuesto de fórmula (4) es uno de los compuestos a continuación:



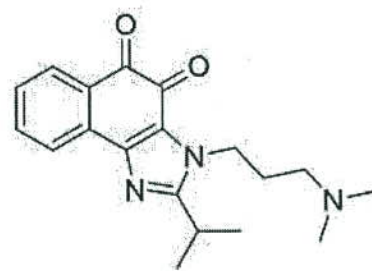
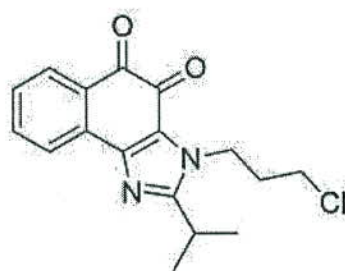
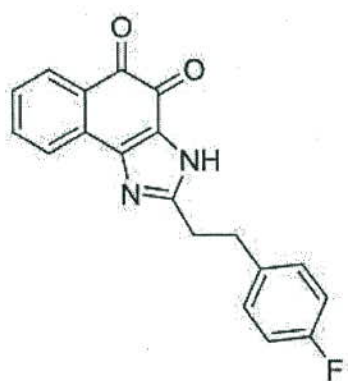
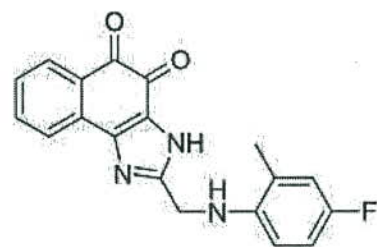
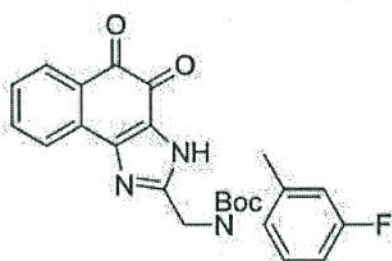
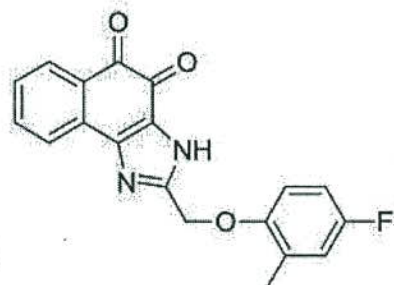
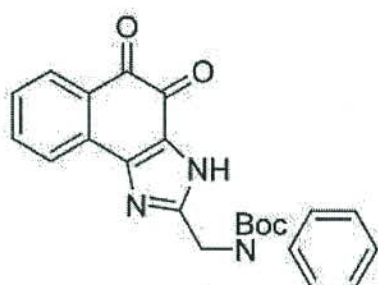
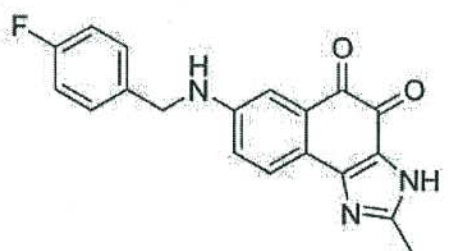
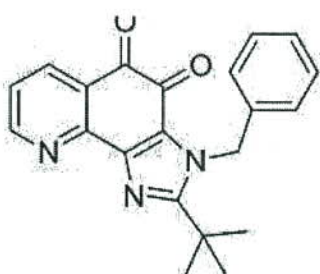
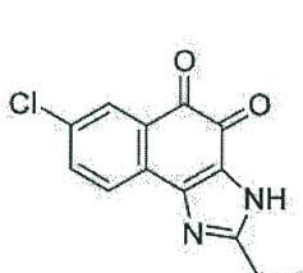
9

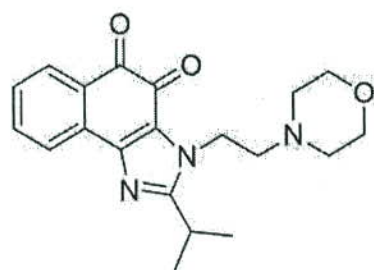
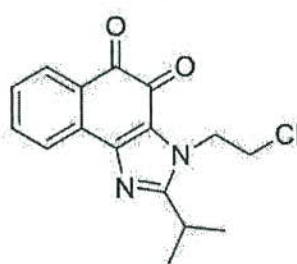
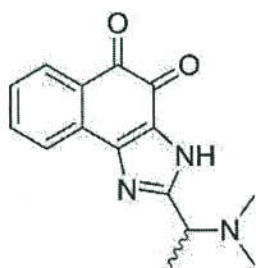
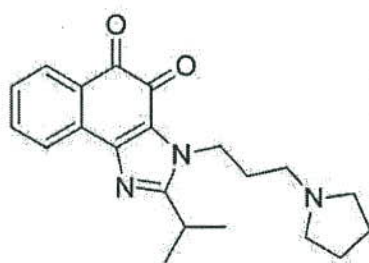
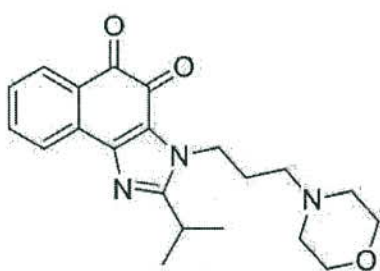


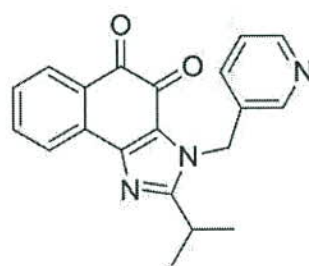
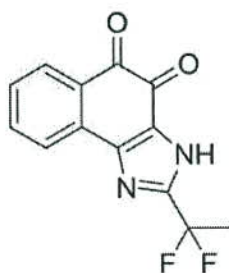
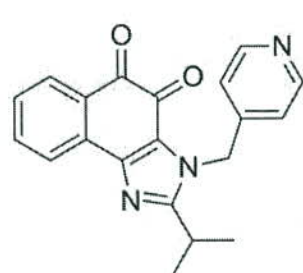
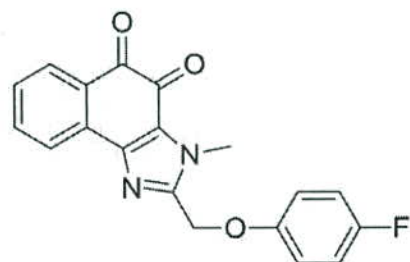
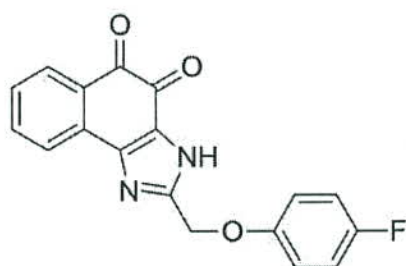
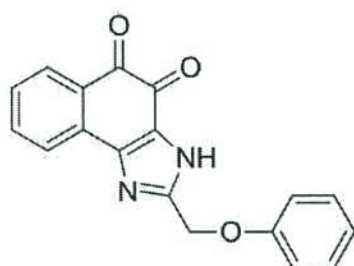
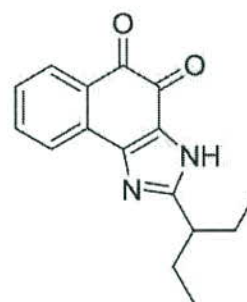
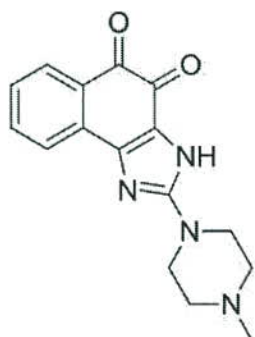
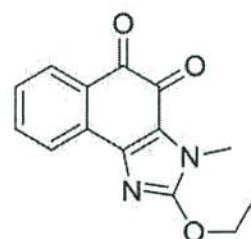
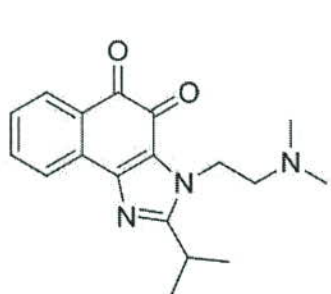
10

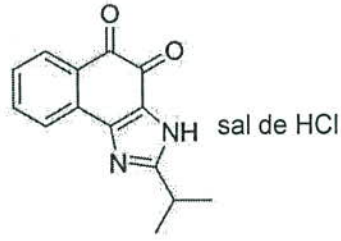
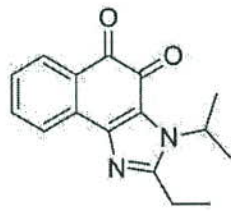
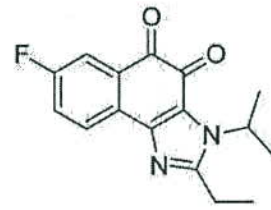
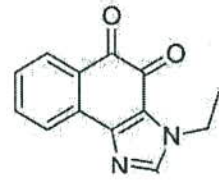
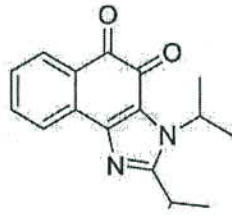
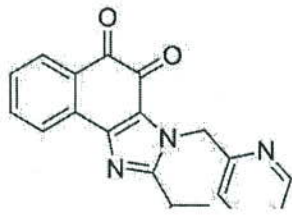


11

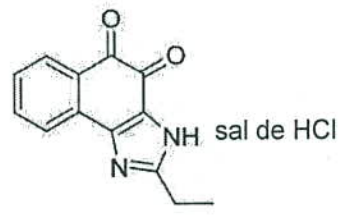




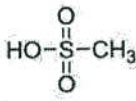
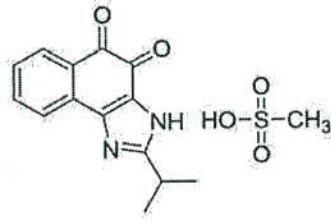
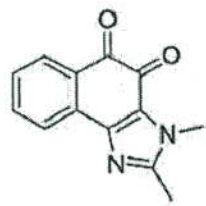




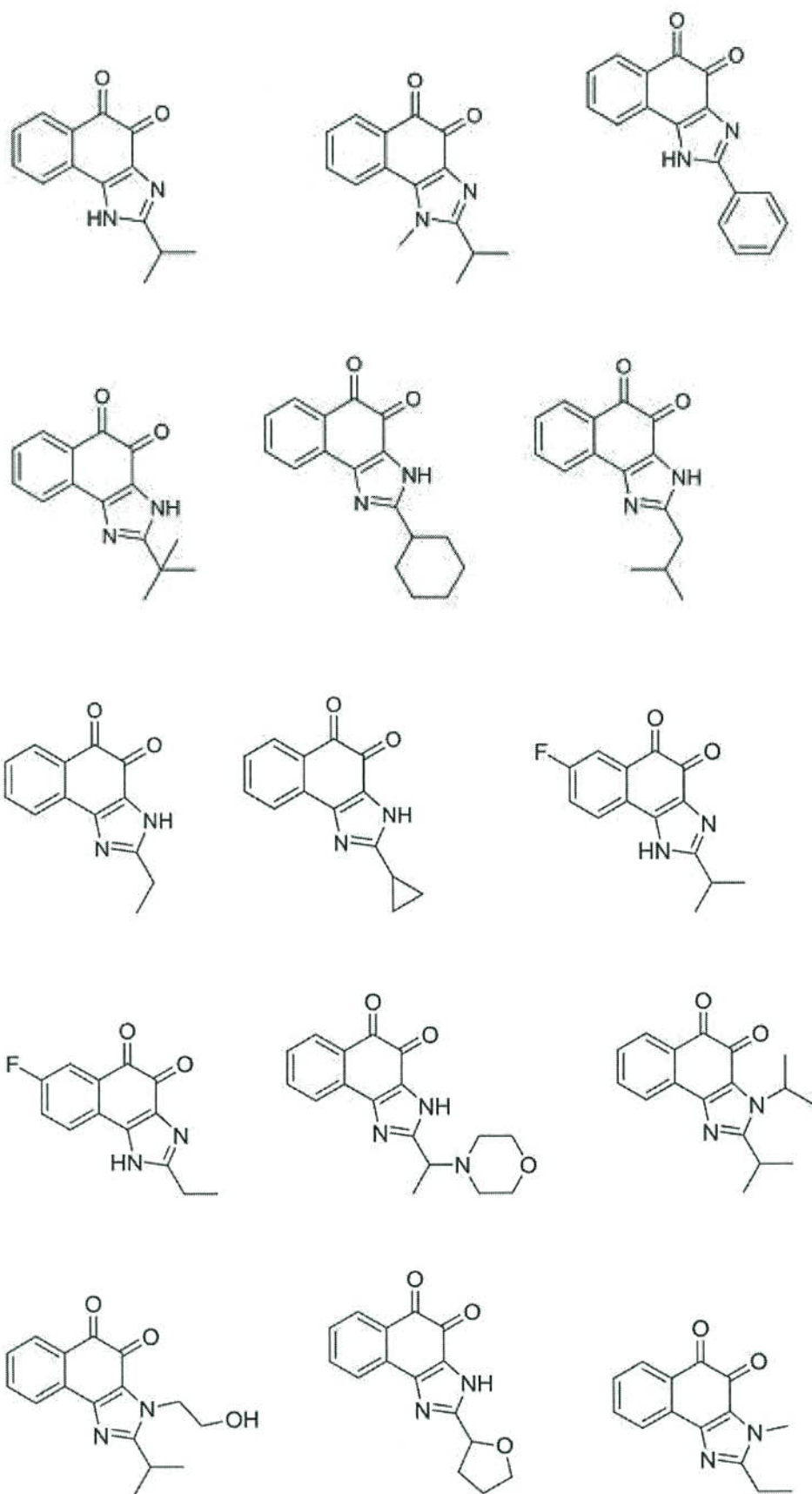
sal de HCl



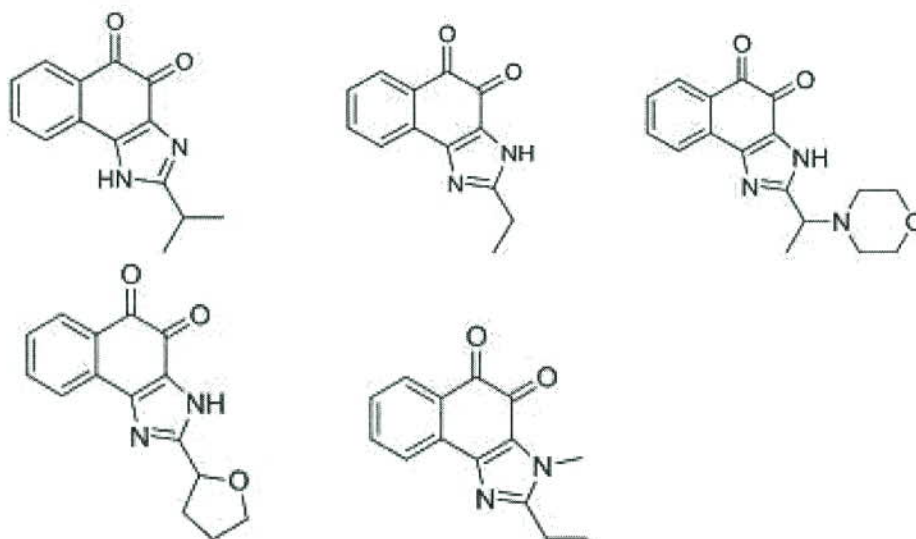
sal de HCl



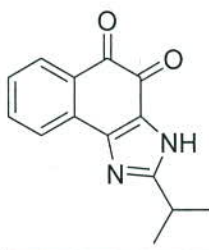
4.- El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, profármaco, tautómero, enantiómero, o diastereómero farmacéuticamente aceptable del mismo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el compuesto de fórmula (3) o el compuesto de fórmula (4) es uno de los compuestos a continuación:



5.- El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, profármaco, tautómero, enantiómero, o diastereómero farmacéuticamente aceptable del mismo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el compuesto de fórmula (3) o el compuesto de fórmula (4) es uno de los compuestos a continuación:

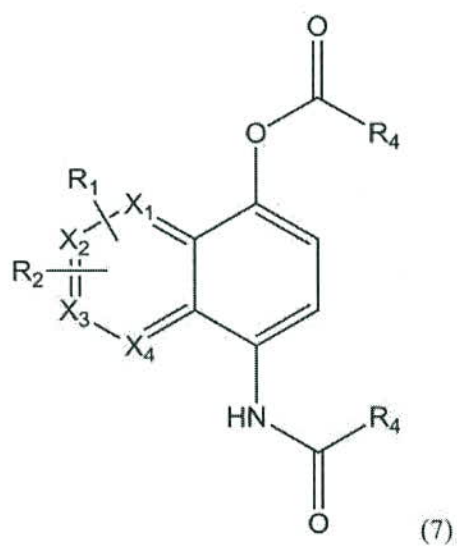
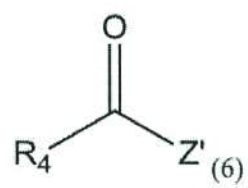
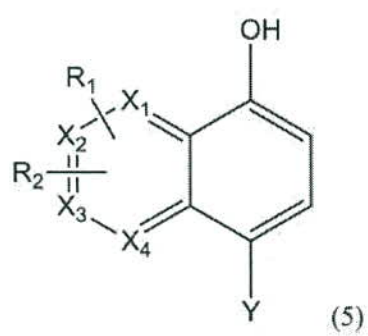


6.- El compuesto o su sal o enantiómero farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto de Fórmula (4) es



7.- Un método de preparación del compuesto de fórmula 3 y/o fórmula 4 de la reivindicación 1, comprendiendo el método: A) sintetizar un compuesto de fórmula (7) posterior al hacer reaccionar un compuesto de fórmula (5) posterior y un compuesto de fórmula (6) posterior bajo condiciones básicas; B) introducir  $-NO_2$  a un compuesto de fórmula (7) posterior al hacer reaccionar el compuesto generado en la síntesis (A) y  $HNO_3$  en condiciones ácidas; C) reducir  $-NO_2$  a  $-NH_2$  a través de la reducción del compuesto generado en la introducción de (B); D) ciclizar el compuesto generado en la reducción de (C) en condiciones ácidas; y E) generar un producto final a través de la oxidación selectiva después de la reacción selectiva del compuesto generado en la ciclización (D) en condiciones básicas:

en donde se forma la condición básica con trietilamina, diisopropiletilamina o piridina; y la condición ácida se forma con ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido acético o anhídrido acético:



en donde  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $X_4$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ , y  $R_4$  son iguales a lo definido en fórmula (3) y/o fórmula (4);

$Z'$  es un halógeno o  $R'COO-$ , donde  $R'$  es alquilo de C1-C9 sustituido o no sustituido,  $-(CH_2)_m$ -arilo de C4-C10 sustituido o no sustituido,  $-(CH_2)_m$ -ariloxi de C4-C10 sustituido o no sustituido, o arilo de C4-C10 sustituido o no sustituido, 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, alcocarbonilo de C1-C10, cicloalquilo de C3-C8, heterocicloalquilo de C3-C8, arilo de C4-C10, y heteroarilo de C5-C10;

Y es  $-NH_2$ , o  $-NH_3Z$ , donde  $Z$  es un halógeno.

8.- El método de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado además porque  $X_1$  y  $X_4$  en la fórmula (5) son cada uno independientemente CH o N y  $X_2$  y  $X_3$  es CH.

9.- El método de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado además porque comprende adicionalmente: B-1) hidrolizar el éster del compuesto generado en la introducción (B); y B-2) generar un producto final mediante la reacción del compuesto generado en la hidrolización de éster (B-1) con  $R_3Z$  o  $R_6Z$ , donde  $R_3$  y  $R_6$  son iguales a lo definido en la fórmula (1) y  $Z$  es un halógeno, entre (B) la introducción y (C) la reducción.

10.- El método de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado además porque comprende al menos uno seleccionado secuencialmente del grupo que consiste en: F) hacer reaccionar el compuesto generado en la generación de (E) y  $HNO_3$  en condiciones ácidas; G) reducir  $-NO_2$  a  $-NH_2$  a través de la reducción del compuesto generado en la reacción de (F); y H) hacer reaccionar el compuesto generado en la reducción de (G) con  $MZ''$ , en donde  $M$  es hidrógeno o un metal bivalente y  $Z''$  es un halógeno, en condiciones ácidas para generar un producto final, en donde se forma la condición ácida con ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido acético o anhídrido acético.

11.- El método de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado además porque comprende adicionalmente: F) hacer reaccionar el compuesto generado en la generación de (E) con  $HNO_3$  en condiciones ácidas; G) reducir  $-NO_2$  a  $-NH_2$  a través de la reducción del compuesto generado en la reacción de (F); e I) hacer reaccionar el compuesto generado en la reducción de (G) con  $R_1Z''$  o  $R_2Z''$ , donde  $R_1$  y  $R_2$  cada uno es igual a lo definido en la reivindicación 1 y  $Z''$  es un halógeno, para generar un producto final, en donde se forma la condición ácida con ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido acético o anhídrido acético.

12.- El método de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado además porque comprende adicionalmente: F') hacer reaccionar el compuesto generado en la generación de (E) con  $(R_6)_2O$ ,  $R_3Z''$  o  $R_6Z''$ , donde  $R_3$  y  $R_6$  cada uno es igual a lo definido en la reivindicación 1 y  $Z''$  es un halógeno, para generar un producto final.

13.- El método de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado además porque comprende adicionalmente: G') hacer reaccionar el compuesto generado

en la reacción (F') con  $R_8R_9NH$  para generar un producto final, donde  $R_8$  y  $R_9$  cada uno es independientemente hidrógeno o alquilo de C1-C5,  $R_8$  y  $R_9$  forman una estructura de anillo de heterocicloalquilo de C4-C10 o una estructura de anillo de heteroarilo de C4-C10 a través del acoplamiento, en donde un heteroátomo es al menos uno seleccionado del grupo que consta de N, O, y S.

14.- El método de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado además porque comprende adicionalmente: F'') introducir  $-NO_2$  mediante la reacción del compuesto generado en la generación de (E) con  $HNO_3$  en condiciones ácidas para generar un producto final, en donde se forma la condición ácida con ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido acético o anhídrido acético.

15.- El método de conformidad con la reivindicación 14, caracterizado además porque comprende adicionalmente: G'') reducir  $-NO_2$  a  $-NH_2$  a través de la hidrogenación del compuesto generado en la introducción de (F'') para generar un producto final.

16.- El método de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado además porque comprende adicionalmente: H'') hacer reaccionar el compuesto generado en la reducción de (G'') con cualquiera seleccionado del grupo que consiste en (i) a (iv) a continuación para generar un producto final, i)  $MZ''$  en condiciones ácidas, en donde M es hidrógeno o un metal bivalente y  $Z''$  es un halógeno, ii)  $R'_2COCl$  o  $(R'_2)_2O$  en condiciones básicas, donde  $R'_2$  es igual a lo definido en la reivindicación 1), iii) paraformaldehído o  $R_7COH$ , donde  $R_7$  es alquilo de C1-C4, en presencia de una condición de  $NaBH_3CH$  o  $NaBH_4$ , y iv)  $R_3Z_2''$  o  $R_6Z_2''$ , donde  $R_3$  y  $R_6$  cada uno es igual a lo definido en reivindicación 1 y  $Z_2''$  es un halógeno, después de la reacción con  $MZ_1''$ , donde M es hidrógeno o metal bivalente y  $Z_1''$  es un halógeno, en condiciones ácidas, en donde se forma la condición ácida con ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido acético o anhídrido acético.

17.- El método de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado además porque comprende adicionalmente: I'') hacer reaccionar el compuesto generado en la reacción de (H'') con  $R_3Z''$  o  $R_6Z''$ , donde  $R_3$  y  $R_6$  cada uno es igual a lo definido en reivindicación 1 y  $Z''$  es un halógeno, para generar un producto final.

18.- Un método de preparación del compuesto de fórmula (3) y/o fórmula (4) de la reivindicación 1, comprendiendo el método: A<sub>1</sub>) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (5) con una base y luego con  $Z'Z$ , donde  $Z'$  es  $C_6H_5CH_2-$ ,  $CH_3OC_6H_4CH_2-$  o  $-CH_3-$  y Z es un halógeno; B<sub>1</sub>) hacer reaccionar el compuesto generado en la reacción (A<sub>1</sub>) con el compuesto de fórmula (6) y luego la reacción de  $HNO_3$  en condiciones ácidas para introducir  $-NO_2$ ; C<sub>1</sub>) reducir  $-NO_2$  a  $-NH_2$  a través de la reducción del compuesto generado en la reacción de (B<sub>1</sub>); D<sub>1</sub>) ciclizar el compuesto generado en la reducción de (C<sub>1</sub>) en condiciones ácidas; y E<sub>1</sub>) generar un producto final mediante la oxidación después de hidrolizar el compuesto generado en la ciclización (D<sub>1</sub>), en donde los compuestos de fórmulas (5) y (6) son iguales a lo definido en la reivindicación 7, en donde en la

condición ácida se forma con ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido acético o anhídrido acético.

19.- El método de conformidad con la reivindicación 18, caracterizado además porque comprende adicionalmente: F<sub>1</sub>) hacer reaccionar el compuesto generado en la generación de (E<sub>1</sub>) con R<sub>3</sub>Z'' o R<sub>6</sub>Z'', donde R<sub>3</sub> y R<sub>6</sub> cada uno es igual a lo definido en reivindicación 1 y Z'' es un halógeno, para generar un producto final.

20.- Un método de preparación del compuesto de fórmula (3) y/o fórmula (4) de la reivindicación 1, comprendiendo el método: A<sub>2</sub>) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (5) con Z'Z, donde Z' es C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>3</sub>- y Z es un halógeno; B<sub>2</sub>) reducir -NO<sub>2</sub> a -NH<sub>2</sub> a través de la reducción del compuesto generado en la reacción (A<sub>2</sub>); C<sub>2</sub>) hacer reaccionar el compuesto generado en la reducción de (B<sub>2</sub>) con el compuesto de fórmula (6) en una condición básica y luego la reacción con HNO<sub>3</sub> en condiciones ácidas para introducir -NO<sub>2</sub>; D<sub>2</sub>) reducir -NO<sub>2</sub> a -NH<sub>2</sub> a través de la reducción del compuesto generado en la reacción (C<sub>2</sub>); E<sub>2</sub>) la ciclización del compuesto generado en la reducción de (D<sub>2</sub>) en condiciones ácidas; y F<sub>2</sub>) hidrogenar el compuesto generado en la ciclización (E<sub>2</sub>) y luego generar un producto final mediante oxidación, en donde los compuestos de fórmulas (5) y (6) son iguales a lo definido en la reivindicación 7, en donde la condición ácida se forma con ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido acético o anhídrido acético.

21.- El método de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado además porque, en el compuesto de fórmula (5), X<sub>1</sub> es N, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, y X<sub>4</sub> son CH, e Y es NO<sub>2</sub>.

22.- El método de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado además porque comprende, entre la reducción (D<sub>2</sub>) y la ciclización (E<sub>2</sub>), D<sub>2</sub>-1) hacer reaccionar el compuesto generado en la reducción de (D<sub>2</sub>) con R<sub>3</sub>Z o R<sub>6</sub>Z, donde R<sub>3</sub> y R<sub>6</sub> son iguales a lo definido en la fórmula (1) y Z es un halógeno.

23.- Un método de preparación del compuesto de fórmula (3) y/o fórmula (4) de la reivindicación 1, comprendiendo el método:

A<sub>3</sub>) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (5) con Z'Z, donde Z' es C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>3</sub>- y Z es un halógeno;

B<sub>3</sub>) reducir -NO<sub>2</sub> a -NH<sub>2</sub> a través de la reducción del compuesto generado en la reacción (A<sub>3</sub>);

C<sub>3</sub>) introducir -NO<sub>2</sub> por la reacción del compuesto generado en la reducción (B<sub>3</sub>) con HNO<sub>3</sub> en condiciones ácidas y luego la reducción de -NO<sub>2</sub> a -NH<sub>2</sub> mediante reducción;

D<sub>3</sub>) hacer reaccionar el compuesto generado en la introducción (C<sub>3</sub>) con R<sub>4</sub>COOH, (R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>O, N,N'-carbonildiimidazol (CDI), (CH<sub>2</sub>)<sub>n'</sub> (COOH)<sub>2</sub> o (R<sub>4</sub>)<sub>4</sub>C, donde R<sub>4</sub> es igual a lo definido en reivindicación 1 y n' es un entero de 0 o más;

E<sub>3</sub>) reducir después de ciclizar selectivamente el compuesto generado en la reacción (D<sub>3</sub>) en condiciones ácidas y hacer reaccionar selectivamente con R<sub>10</sub>R<sub>11</sub>NH; y

F<sub>3</sub>) generar un producto final mediante la oxidación del compuesto generado en la reducción (E<sub>3</sub>),

21

el compuesto de fórmula (5) es igual a lo definido en la reivindicación 7,

$R_{10}$  y  $R_{11}$  cada uno es independientemente hidrógeno, un halógeno, o alquilo de C1-C5 sustituido o no sustituido, o  $R_8$  y  $R_9$  forman una estructura de anillo de heterocicloalquilo de C4-C10 sustituido o no sustituido a través del acoplamiento, o una estructura de anillo de heteroarilo de C4-C10 sustituido o no sustituido, donde un heteroátomo es al menos uno seleccionado del grupo que consta de N, O, y S, y un grupo sustituido es metilo, etilo o propilo.

24.- El método de conformidad con la reivindicación 23, caracterizado además porque comprende:  $G_3$ ) hacer reaccionar el compuesto generado en la generación ( $F_3$ ) con  $CF_3COOH$  (ácido trifluoroacético; TFA) o alquilo de C1-C4 para generar un producto final.

25.- El método de conformidad con la reivindicación 23, caracterizado además porque comprende:  $C_3'$ ) hacer reaccionar el compuesto generado en la reducción ( $B_3$ ) con  $HNO_3$  en condiciones ácidas para introducir  $-NO_2$ ;  $D_3'$ ) hacer reaccionar el compuesto generado en la reacción ( $C_3'$ ) con  $R_4COOZ_1$ ,  $(R_4)_2O$ , o  $(R_4)_4C$ , donde  $R_4$  es igual a lo definido en la fórmula (1) y  $Z_1$  es hidrógeno o un halógeno;  $E_3'$ ) la reducción del compuesto generado en la reacción ( $D_3'$ ) y luego la ciclización en condiciones ácidas; y  $F_3'$ ) oxidar el compuesto generado en la reducción ( $E_3'$ ) para generar un producto final, en donde se forma la condición ácida con ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido acético o anhídrido acético.

26.- El método de conformidad con la reivindicación 23 o 25, caracterizado además porque comprende:  $G_3'$ ) hacer reaccionar el compuesto generado en la generación ( $F_3$ ) o la oxidación ( $F_3'$ ) con  $R_3Z_2$  o  $R_6Z_2$ , donde  $R_3$  y  $R_6$  son iguales a lo definido fórmula (1) y  $Z_2$  es un halógeno, para generar un producto final.

27.- Una composición farmacéutica que comprende (a) el compuesto de Fórmula (3) y / o Fórmula (4) de acuerdo con la reivindicación 1 y / o una sal, hidrato, solvato, tautómero farmacéuticamente aceptable, enantiómero y / o diastereómero farmacéuticamente aceptable del mismo; y (b) un portador, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, o una combinación de los mismos.