



Bogotá, D.C., 04 de septiembre de 2015

11EF

Doctor

JOSE LUIS SALAZAR LÓPEZ

Director Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO -SIC-

E.

S.

D.

REFERENCIA: SOLICITANTE: BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
TITULO: "BENZOTIENILO-PIRROLOTRIAZINAS
DISUSTITUIDAS Y SUS USOS".
EXPEDIENTE: 2014-123802

RESPUESTA AL EXAMEN DE FONDO NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 016

OFICIO NO. 4107

HELENA CAMARGO WILLIAMSON, mayor de edad y vecina de Bogotá D.C., identificada como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderada de las sociedades **BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH** y **BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT**, domiciliadas en Monheim, Alemania y Berlín, Alemania, respectivamente, respetuosamente me dirijo a usted con el fin de dar respuesta al examen de fondo dentro del término legal.

1. EXCEPCIÓN A LA PATENTABILIDAD

El objeto de las reivindicaciones 8, 13 y 14 que se refieren a un método de tratamiento. En consecuencia, no son patentable de acuerdo con el Art 20 de la Decisión Andina.

Con el ánimo de superar esta objeción, el solicitante ha eliminado las reivindicaciones 8, 13 y 14. Con esta modificación se considera superada esta objeción.

2. REIVINDICACIONES RELATIVAS A UN USO O A UN SEGUNDO USO.

El uso de las reivindicaciones 9 y 10 no es patentable, de acuerdo con el Art 14.

El solicitante ha decidido eliminar estas dos reivindicaciones del capítulo reivindicatorio que se presenta con este memorial.

3. DE LA SOLICITUD DE PATENTE

3.1. Título

El título de la invención se considera genérico, ambiguo e impreciso porque no menciona el grupo farmacofórico particular que contiene los compuestos reclamados y hace referencia al uso de los compuestos de la invención. Se sugiere realizar las aclaraciones necesarias.

Se somete a consideración de ese Despacho el siguiente título para la invención:

“DERIVADOS DE 5-(1-BENZOTIOFEN-2-IL)PIRROLO[2,1-F][1,2,4]TRIAZIN-4-AMINA”

3.2. Reivindicaciones

El examinador argumenta que el capítulo reivindicatorio presenta las siguientes deficiencias:

- La reivindicación 1 no es clara y mucho menos concisa cuando menciona lo siguiente:
 - Cuando menciona los términos ambiguos e imprecisos tales como: aza-heteroarilo de 5 miembros, aminocarbonilo, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, con los cuales se pueden presentar múltiples opciones de posibles compuestos ya que el núcleo farmacofórico podría contener diversos anillos que no permiten conocer el objeto que se pretende proteger. Nótese que cuando se menciona la definición de heteroarilo no se menciona cuáles y cuantos heteroátomos hacen parte de la estructura y por lo tanto no son concisas tales definiciones. Por tal motivo se obtienen un número indefinido de compuestos que no encuentran soporte en la descripción.
 - Se sugiere a la solicitante restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que han sido sintetizados ó probados, es decir, que se encuentran debidamente sustentados en la descripción, por ejemplo, reivindicando compuestos específicos, como lo hacen las reivindicaciones 5 y 6.
 - Lo anterior aplica para las reivindicaciones 2 y 3 que emplean tales definiciones ambiguas e imprecisas.
 - La reivindicación 12 no es clara ya que tal como se encuentra definida, se pueden presentar múltiples opciones de combinaciones farmacéuticas puesto que se menciona uno o más agentes terapéuticos adicionales y no compuestos específicos de interés. Se sugiere realizar las aclaraciones necesarias. Además no hay sustento en la descripción para las composiciones que comprenden el compuesto definido en las reivindicaciones previas con otros agentes terapéuticos.

En respuesta a las observaciones del Examinador se presenta un Capítulo Reivindicatorio Modificado el cual consta de 9 reivindicaciones. En dicho capítulo se han efectuado los siguientes cambios:

- “El examiandor indica que la reivindicación 1 (y por extensión la 2 y la 3) no es clara debido al uso de terminos como “aza-heteroarilo de 5 miembros”, “aminocarbonilo”o “heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros”. El examinador concluye que dichos términos dan lugar a un número indefinido de compuestos que se pueden obtener pero no están soportados por la descripción.

- Aunque apreciamos la opinión del examinador estamos en completo desacuerdo con él. En primer lugar el examinador caracteriza incorrectamente el término aminocarbonil como “ambiguo e impreciso”. A este respecto queremos aclarar que este término sirve para representar un amino unido al resto de la molécula mediante un grupo carbonilo. Por tanto, el término es perfectamente claro y preciso y por ello no estamos de acuerdo con la opinión del examinador en este punto.
- En relación al término “aza-heteroarilo de 5 miembros” y “heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros” queremos hacer notar que la descripción (ver páginas 19 y 20) proporciona definiciones precisas de ambos términos.
-
- “Aza-heteroarilo de 5 miembros” se define como un radical heterocíclico aromático (heteroaromático) que tiene 5 átomos del anillo en total, el cual contiene al menos un átomo de nitrógeno del anillo y opcionalmente uno o dos otros heteroátomos del anillo de la serie N, O y/o S, y el cual está unido mediante un átomo de carbono del anillo u opcionalmente mediante un átomo de nitrógeno del anillo (cuando lo permite la valencia)
- “Heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros” se define como un heterociclo monocíclico, saturado con 4 a 6 átomos del anillo en total, el cual contiene uno o más heteroátomos del anillo idénticos o diferentes de las series N, O, S y S(O)₂, y el cual puede estar unido mediante un átomo de carbono del anillo o mediante un átomo de nitrógeno del anillo (si está presente).

Dichas expresiones aunque dan lugar a varias combinaciones, no dan lugar como sostiene el examinador a “un número indefinido de compuestos”. En particular en referencia a la definición de “heteroarilo” queremos hacer notar que no se define simplemente como “heteroarilo” sino como “aza-heteroarilo de 5 miembros” y dicho término está precisamente definido tal y como explicábamos antes incluyendo como parte de la definición “un átomo de nitrógeno y opcionalmente uno o dos otros heteroátomos...”

El solicitante no está utilizando términos diferentes de los propios del campo técnico y como tal, la Guía de Examinadores, emitida por la Superintendencia de Industria y Comercio, establece que el significado y alcance de dichas palabras incluidas en las reivindicaciones debe ser el que normalmente se les da en el área técnica de la solicitud.

Adicionalmente, si ese Despacho ya reconoció el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad establecidos en el artículo 14 de la Decisión 486, es porque fue posible entender la invención y hacer una confrontación con el estado de la técnica. Y al establecer que la invención es novedosa, se reafirma que el alcance de la invención no es excesivamente amplio, sino que el mismo corresponde al aporte que el solicitante ha realizado al incremento del acervo tecnológico.

- Por último, con respecto a la falta de claridad señalada por el examinador en relación a la reivindicación 12 entendemos que mediante la modificación realizada se supera la objeción, ya que ahora la reivindicación define los componentes terapéuticos adicionales, tal y como solicitaba el examinador.

De esta manera, consideramos que con las modificaciones quedan superadas las objeciones de falta de claridad, ya que se han tratado de eliminar los términos y

expresiones cuestionadas por ese Despacho. No obstante, el solicitante considera que el alcance de las reivindicaciones, tal como se anexan al presente memorial, es absolutamente claro y que las reivindicaciones son aceptable según las disposiciones de la normativa Andina.

Adicionalmente, hacemos énfasis en que los cambios incluidos no suponen adición de materia y está convenientemente soportado por la solicitud original. Siendo así, la modificación propuesta cumple con los parámetros establecidos en el artículo 34, pues las enmiendas efectuadas no amplían el alcance de la divulgación original.

Después de haber modificado las reivindicaciones según las observaciones y sugerencias del Examinador, solicito de manera respetuosa se otorgue el privilegio de patente de invención dado que esta cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos en el artículo 14 de la Decisión 486.

Del Señor Director,

POSSE HERRERA RUIZ

HELENA CAMARGO WILLIAMSON
C.C 35.455.268 de Bogotá
T.P, 76985

Anexo: Formulario de modificación de solicitud en trámite.
 Nuevo capítulo reivindicatorio.

**DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES**

1. Identificación del Trámite

☐ Error material

☒ Modificación a una Solicitud en trámite

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Personas Naturales

Persona Jurídica ☒

**BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH**

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa

Micro ☐

Pequeña ☐

Mediana ☐

Otra ☐

Documento de identificación:

☐ C.C.

☐ C.E.

☐ NIT

☐ Otro Número

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Alemania		
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico

☐

Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

CAMARGO WILLIAMSON HELENA

35.455.268 de Bogotá

76985

Apellidos y Nombre

Documento de identificación

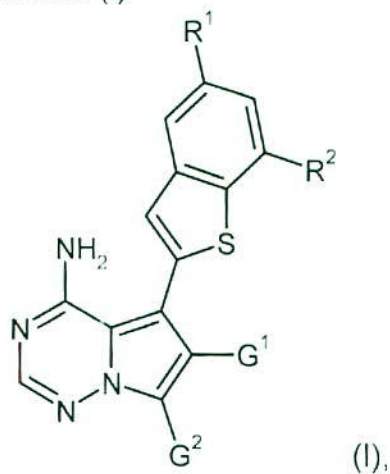
Tarjeta profesional

Dirección y domicilio		Ciudad
Carrera 7 No. 71 – 52 Torre A Piso 5		Bogotá
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
helena.camargo@phrlegal.com	3257313	3257300

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula (I)



en la que

- 5 R^1 es hidrógeno, cloro, metilo o metoxi,
 R^2 es hidrógeno o metoxi,
a condición de que al menos uno de R^1 y R^2 sea diferente de hidrógeno,
 G^1 representa cloro, alquilo (C_1-C_4), alcoxycarbonilo (C_1-C_4), aza-heteroarilo de 5 miembros, o el grupo $-CH_2-OR^3$, $-CH_2-NR^4R^5$ o $-C(=O)-NR^4R^6$, en la que
- 10 R^3 es hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) o cicloalquilo (C_3-C_6) o fenilo,
(i) dicho alquilo (C_1-C_4) está opcionalmente sustituido con hidroxí, alcoxi (C_1-C_4), hidroxycarbonilo, alcoxycarbonilo (C_1-C_4), amino, aminocarbonilo, mono-alquilaminocarbonilo (C_1-C_4), di-alquilaminocarbonilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_6) o hasta tres átomo de flúor,
- 15 y
(ii) dicho cicloalquilo (C_3-C_6) está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo (C_1-C_4), hidroxí y amino,
- y
- 20 (iii) dicho fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo (C_1-C_4) y alcoxi (C_1-C_4),

R⁴ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

R⁵ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), alquilcarbonilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆) o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, en la que

(i) dicho alquilo (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con hidroxí,
5 alcoxi (C₁-C₄), hidroxicarbonilo, alcóxicarbonilo (C₁-C₄), aminocarbonilo,
mono-alquil-aminocarbonilo (C₁-C₄), di-alquilaminocarbonilo (C₁-C₄), o
cicloalquilo (C₃-C₆),

y

(ii) dicho cicloalquilo (C₃-C₆) está opcionalmente sustituido con uno o
10 dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que
consiste en alquilo (C₁-C₄), hidroxí y amino,

y

(iii) dicho heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros está opcionalmente
sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados
15 del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), hidroxí, oxo y amino,

R⁶ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆) o heterocicloalquilo de 4
a 6 miembros, en la que

(i) dicho alquilo (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con hidroxí,
alcoxi (C₁-C₄), hidroxicarbonilo, alcóxicarbonilo (C₁-C₄), amino,
20 aminocarbonilo, mono-alquilaminocarbonilo (C₁-C₄), di-
alquilaminocarbonilo (C₁-C₄), o cicloalquilo (C₃-C₆),

y

(ii) dicho cicloalquilo (C₃-C₆) está opcionalmente sustituido con uno o
dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que
25 consiste en alquilo (C₁-C₄), hidroxí y amino,

y

(iii) dicho heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros está opcionalmente
sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados
del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), hidroxí, oxo y amino,

o

R^4 y R^5 , o R^4 y R^6 , respectivamente, se unen y tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo monocíclico, saturado de 4 a 7 miembros el cual puede contener un segundo heteroátomo del anillo seleccionado de $N(R^7)$ y O, y el cual puede estar sustituido en los átomos de carbono del anillo con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo (C_1-C_4), oxo, hidroxilo, amino y aminocarbonilo y en la que

R^7 es hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), formilo o alquilcarbonilo (C_1-C_4),

10 y

G^2 representa cloro, ciano, alquilo (C_1-C_4), o el grupo $-CR^{8A}R^{8B}-OH$, $-CH_2-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-NR^{11}R^{12}$ o $-CH_2-OR^{15}$, en la que

R^{8A} y R^{8B} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), ciclopropilo y ciclobutilo,

15 R^9 es hidrógeno o alquilo (C_1-C_4),

R^{10} es hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), alquilcarbonilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_6) o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, en la que

(i) dicho alquilo (C_1-C_4) está opcionalmente sustituido con hidroxilo, amino, aminocarbonilo, mono-alquilaminocarbonilo (C_1-C_4), o di-alquilaminocarbonilo (C_1-C_4),

20

y

(ii) dicho cicloalquilo (C_3-C_6) está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo (C_1-C_4), hidroxilo y amino,

25

y

(iii) dicho heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo (C_1-C_4), hidroxilo, oxo y amino,

R^{11} es hidrógeno o alquilo (C_1-C_4),

R^{12} es hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_6) o heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, en la que

(i) dicho alquilo (C_1-C_4) está opcionalmente sustituido con hidroxilo, amino, aminocarbonilo, mono-alquilaminocarbonilo (C_1-C_4), o di-

5 alquilaminocarbonilo (C_1-C_4),

y

(ii) dicho cicloalquilo (C_3-C_6) está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo (C_1-C_4), hidroxilo y amino,

10 y

(iii) dicho heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo (C_1-C_4), hidroxilo, oxo y amino,

o

15 R^9 y R^{10} , o R^{11} y R^{12} , respectivamente, se unen y tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo monocíclico, saturado de 4 a 7 miembros el cual puede contener un segundo heteroátomo del anillo seleccionado de $N(R^{13})$, O, S y $S(O)_2$, y el cual puede estar sustituido en los átomos de carbono del anillo con hasta tres sustituyentes

20 independientemente seleccionados del grupo que consiste en flúor, alquilo (C_1-C_4), oxo, hidroxilo, amino y aminocarbonilo y en la que

R^{13} es hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) o cicloalquilo (C_3-C_6), formilo o alquilcarbonilo (C_1-C_4),

y

25 R^{15} es alquilo (C_1-C_4),

a condición de que G^1 no sea cloro cuando G^2 es cloro o ciano,

o una sal, hidrato y/o solvato del mismo aceptable para uso farmacéutico.

2. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en la que

- R^1 es cloro, metilo o metoxi,
 R^2 es hidrógeno o metoxi,
 G^1 representa cloro, alquilo (C_1-C_4), alcóxicarbonilo (C_1-C_4) o azaheteroarilo de 5 miembros seleccionado del grupo que consiste en pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo y oxadiazolilo, o representa el grupo $-CH_2-OR^3$ o $-CH_2-NR^4R^5$, en la que
 R^3 es hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) o cicloalquilo (C_3-C_6),
 en la que dicho alquilo (C_1-C_4) está opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi (C_1-C_4), hidroxycarbonilo, alcóxicarbonilo (C_1-C_4), amino, aminocarbonilo, cicloalquilo (C_3-C_6) o hasta tres átomos de flúor,
 R^4 es hidrógeno o alquilo (C_1-C_4),
 R^5 es hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), alquylcarbonilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_6) o heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, en la que
 (i) dicho alquilo (C_1-C_4) está opcionalmente sustituido con hidroxilo, hidroxycarbonilo, o cicloalquilo (C_3-C_6),
 y
 (ii) dicho heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con oxo,
 o
 R^4 y R^5 se unen y tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo monocíclico, saturado de 4 a 6 miembros el cual puede contener un segundo heteroátomo del anillo seleccionado de $N(R^7)$ y O, y el cual puede estar sustituido en un átomo de carbono del anillo con oxo o hidroxilo y en la que
 R^7 es hidrógeno o alquilo (C_1-C_4),
 y
 G^2 representa cloro, ciano, alquilo (C_1-C_4), o el grupo $-CR^{8A}R^{8B}-OH$, $-CH_2-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-NR^{11}R^{12}$ o $-CH_2-OR^{15}$, en la que
 R^{8A} y R^{8B} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en

hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) y ciclopropilo,

R⁹ es hidrógeno o metilo,

R¹⁰ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), alquilcarbonilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆) o heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, en la que

5 (i) dicho alquilo (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con hidroxilo o aminocarbonilo,

y

(ii) dicho heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con oxo,

10 R¹¹ es hidrógeno o metilo,

R¹² es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆) o heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, en la que

(i) dicho alquilo (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con hidroxilo,

y

15 (ii) dicho heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con oxo,

o

R⁹ y R¹⁰, o R¹¹ y R¹², respectivamente, se unen y tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo monocíclico, saturado de 4 a 6 miembros el cual puede contener un segundo heteroátomo del anillo seleccionado de N(R¹³), O, S y S(O)₂, y el cual puede estar sustituido en los átomos de carbono del anillo con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en flúor, alquilo (C₁-C₄), oxo, hidroxilo, amino y aminocarbonilo y en la que

20 R¹³ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), ciclopropilo, ciclobutilo, formilo o alquilcarbonilo (C₁-C₄),

y

R¹⁵ es metilo o etilo,

a condición de que G¹ no sea cloro cuando G² es cloro o ciano,

o una sal, hidrato y/o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

3. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que
- 5 R^1 es metilo,
 R^2 es metoxi,
 G^1 representa metilo, oxazol-5-ilo o el grupo $-\text{CH}_2-\text{OR}^3$ o $-\text{CH}_2-\text{NR}^4\text{R}^5$, en la que
- R^3 es hidrógeno, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), ciclopropilo o ciclobutilo,
- 10 en la que dicho alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) está opcionalmente sustituido con hidroxilo, metoxi, etoxi, hidroxycarbonilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, amino, aminocarbonilo, ciclopropilo, ciclobutilo o hasta tres átomos de flúor.
- R^4 es hidrógeno, metilo o etilo,
 R^5 es hidrógeno, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), acetilo, ciclopropilo, ciclobutilo o 2-
- 15 oxopirrolidin-3-ilo,
en la que dicho alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) está opcionalmente sustituido con hidroxilo, hidroxycarbonilo, ciclopropilo o ciclobutilo,
o
- R^4 y R^5 se unen y tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están
- 20 unidos, forman un anillo heterocicloalquilo monocíclico, saturado de 5 o 6 miembros, el cual puede contener un segundo heteroátomo del anillo seleccionado de NH y O, y el cual puede estar sustituido en un átomo de carbono del anillo con oxo o hidroxilo,
- y
- 25 G^2 representa metilo o el grupo $-\text{CR}^{8A}\text{R}^{8B}-\text{OH}$, $-\text{CH}_2-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ o $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, en la que
- R^{8A} y R^{8B} son independientemente hidrógeno o metilo,
 R^9 es hidrógeno,
 R^{10} es hidrógeno, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), acetilo, ciclopropilo, ciclobutilo o 2-

- oxopirrolidin-3-ilo,
en la que dicho alquilo (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con hidroxilo o aminocarbonilo,
R¹¹ es hidrógeno o metilo,
5 R¹² es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), ciclopropilo, ciclobutilo o 2-oxopirrolidin-3-ilo,
en la que dicho alquilo (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con hidroxilo,
o
R⁹ y R¹⁰, o R¹¹ y R¹², respectivamente, se unen y tomados junto con el átomo
10 de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo monocíclico, saturado de 4 a 6 miembros el cual puede contener un segundo heteroátomo del anillo seleccionado de N(R¹³), O, y S(O)₂, y el cual puede estar sustituido en los átomos de carbono del anillo con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en flúor, metilo, oxo,
15 hidroxilo, amino y aminocarbonilo y en la que
R¹³ es hidrógeno, formilo o acetilo,
o una sal, hidrato y/o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.
4. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, 2 o 3, en
20 la que
R¹ es metilo,
R² es metoxi,
G¹ representa el grupo -CH₂-OR³, en la que
R³ es alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hidroxilo, amino o
25 aminocarbonilo,
y
G² representa el grupo -CH₂-NR⁹R¹⁰ o -C(=O)-NR¹¹R¹², en la que
R⁹ es hidrógeno,
R¹⁰ es 2-oxopirrolidin-3-ilo,

o

R^9 y R^{10} se unen y tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo piperazin-1-ilo, 3-oxopiperazin-1-ilo o 4-acetilpiperazin-1-ilo.

5 R^{11} es hidrógeno,

R^{12} es 2-oxopirrolidin-3-ilo,

o

R^{11} y R^{12} se unen y, tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo 3-hidroxiazetidín-1-ilo, 4-hidroxipiperidín-1-ilo o 3-

10 oxopiperazin-1-ilo,

o una sal, hidrato y/o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

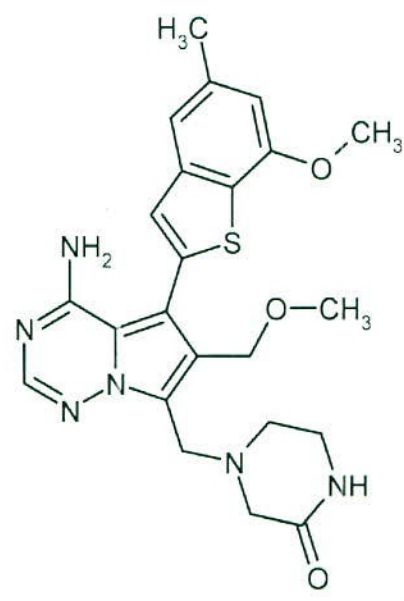
5. El compuesto 4-{[4-amino-6-(metoximetil)-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)pirrolo[2,1f]-[1,2,4]-triazin-7-il]metil}piperazin-2-ona de acuerdo

15 con las reivindicaciones 1 a 4,



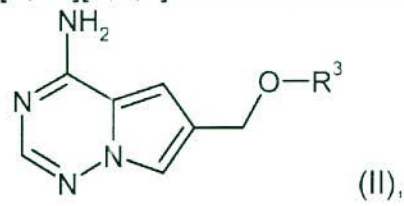
o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto 4-{[4-amino-6-(metoximetil)-5-(7-metoxi-5-metil-1-benzotiofen-2-il)pirrolo[2,1f]-[1,2,4]-triazin-7-il]metil}piperazin-2-ona de acuerdo
20 con las reivindicaciones 1 a 4,



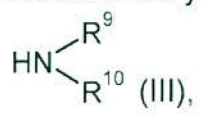
7. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) como se define en las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque

[A] una 4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina 6 sustituida de fórmula (II)



5

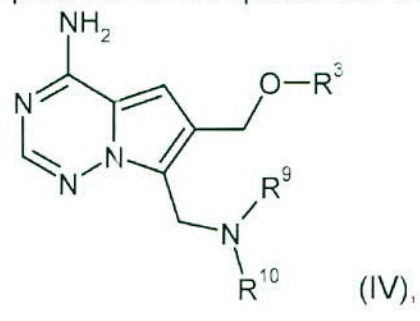
en la que R³ tiene el significado que se indica en las reivindicaciones 1 a 4, se hace reaccionar primero con formaldehído y una amina de fórmula (III)



en la que R⁹ y R¹⁰ tienen el significado que se indica en las reivindicaciones 1 a 4,

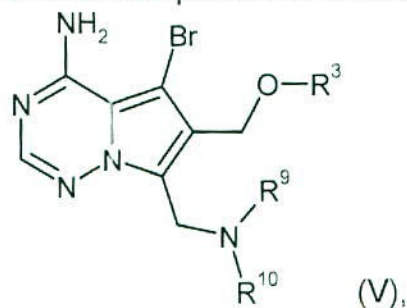
10

en presencia de un ácido para dar un compuesto de fórmula (IV)



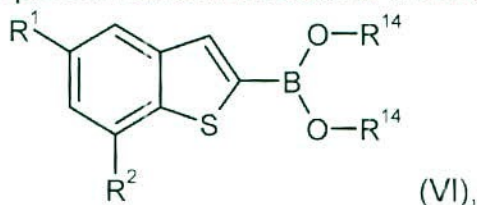
en la que R³, R⁹ y R¹⁰ tienen el significado que se indica en las reivindicaciones 1 a 4,

posteriormente se brominan a un compuesto de fórmula (V)



en la que R^3 , R^9 y R^{10} tienen el significado que se indica en las reivindicaciones 1 a 4,

- 5 y posteriormente se acopla con un benzotiofeno-2-il boronato de fórmula (VI)

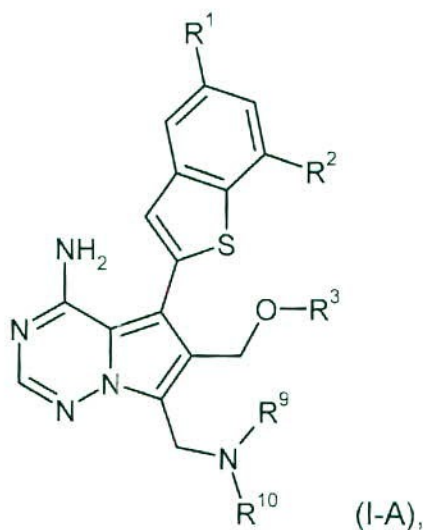


en la que R^1 y R^2 tienen el significado que se indica en las reivindicaciones 1 a 4,

y

- 10 R^{14} representa hidrógeno o alquilo (C_1 - C_4), o ambos residuos R^{14} están enlazados juntos para formar un puente $-(CH_2)_2-$, $-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-$ o $-C(=O)-CH_2-N(CH_3)-CH_2-C(=O)-$,

en presencia de un catalizador de paladio y una base para dar el compuesto diana de fórmula (I-A)



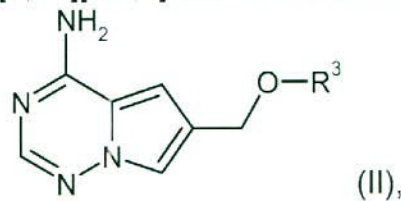
- 15

en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^9 y R^{10} tienen el significado que se indica en las

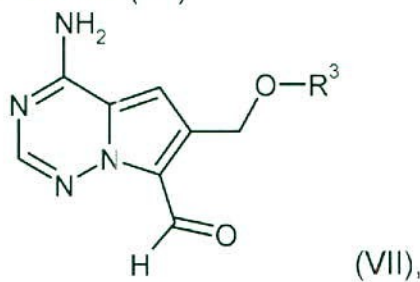
reivindicaciones 1 a 4,

o

[B] una 4-aminopirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina 6 sustituida de fórmula (II)

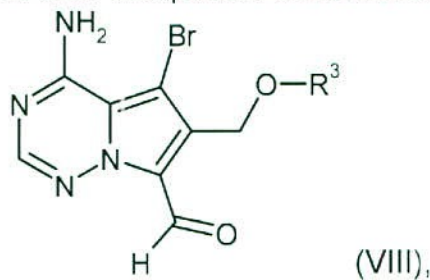


- 5 en la que R³ tiene el significado que se indica en las reivindicaciones 1 a 4, se formula primero con N,N-dimetilformamida en presencia de cloruro de fosforilo a un aldehído de fórmula (VII)

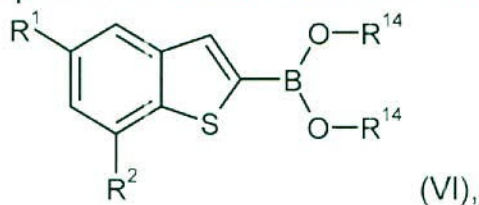


en la que R³ tiene el significado que se indica en las reivindicaciones 1 a 4,

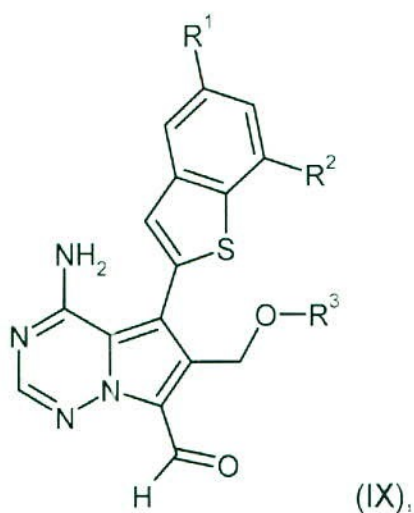
- 10 posteriormente se bromina a un compuesto de fórmula (VIII)



en la que R³ tiene el significado que se indica en las reivindicaciones 1 a 4, y posteriormente se acopla con un benzotiofeno-2-il boronato de fórmula (VI)



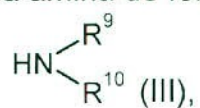
- 15 en la que R¹, R² y R¹⁴ tienen los significados que se indicaron anteriormente, en presencia de un catalizador de paladio y una base para dar un compuesto de fórmula (IX)



en la que R^1 , R^2 y R^3 tienen los significados que se indican en las reivindicaciones 1 a 4,

el cual posteriormente o bien

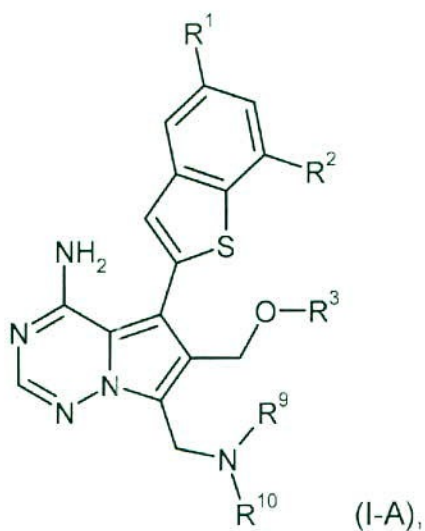
- 5 [B-1] se hace reaccionar con una amina de fórmula (III)



en la que R^9 y R^{10} tienen el significado que se indica en las reivindicaciones 1 a 4,

en presencia de un ácido y un agente reductor para dar el compuesto diana de

- 10 fórmula (I-A)

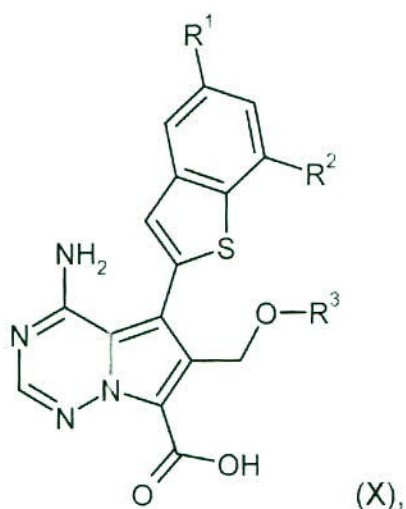


en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^9 y R^{10} tienen el significado que se indica en las reivindicaciones 1 a 4,

o bien

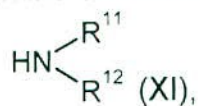
- 15 [B-2] se oxida a un ácido carboxílico de fórmula (X)

14



en la que R^1 , R^2 y R^3 tienen los significados que se indican en las reivindicaciones 1 a 4,

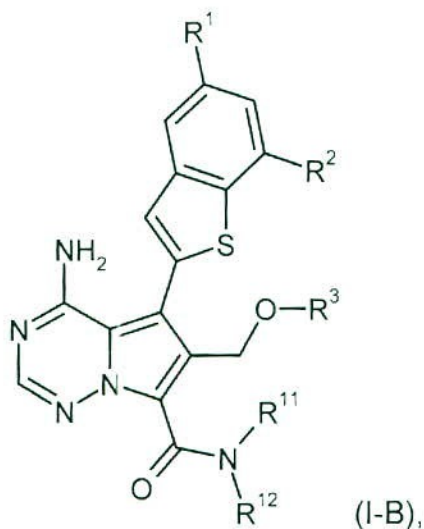
y finalmente se acopla con una amina de fórmula (XI)



5

en la que R^{11} y R^{12} tienen el significado que se indica en las reivindicaciones 1 a 4,

en presencia de un agente de condensación para dar el compuesto diana de fórmula (I-B)



10

en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^{11} y R^{12} tienen el significado que se indica en las reivindicaciones 1 a 4,

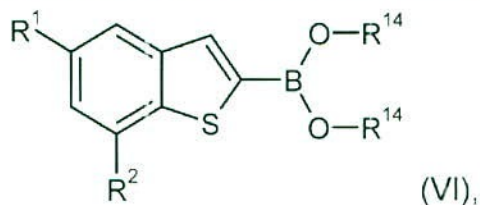
o

[C] una 4-amino-5-bromopirrólo[2,1-f][1,2,4]triazina 6 sustituida de fórmula

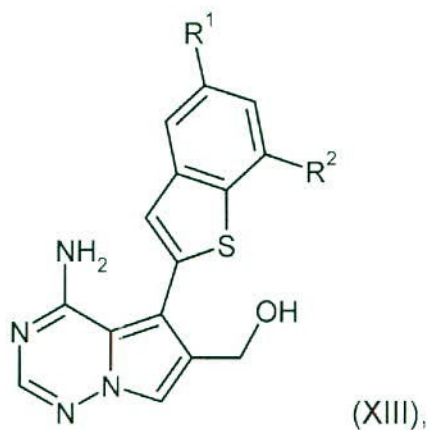
15 (XII)



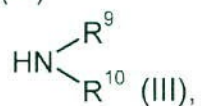
se acopla primero con un benzotiofeno-2-il boronato de fórmula (VI)



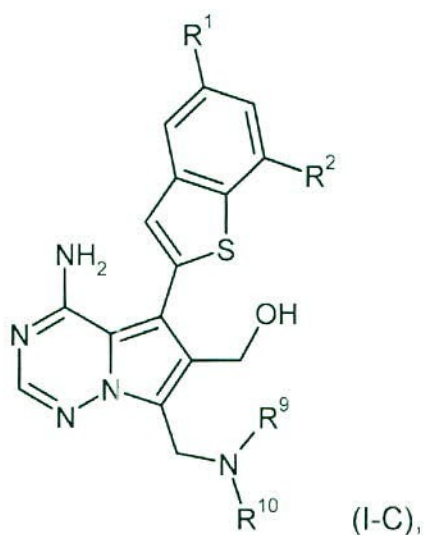
en la que R^1 , R^2 y R^{14} tienen los significados que se indicaron anteriormente,
 5 en presencia de un catalizador de paladio y una base para dar un compuesto de fórmula (XIII)



en la que R^1 y R^2 tienen el significado que se indica en las reivindicaciones 1 a 4,
 10 y posteriormente se hace reaccionar con formaldehído y una amina de fórmula (III)



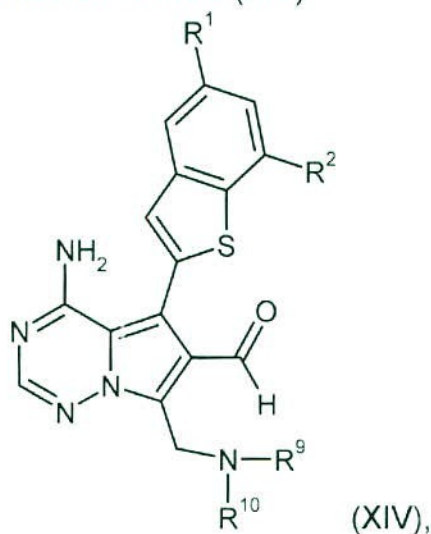
en la que R^9 y R^{10} tienen el significado que se indica en las reivindicaciones 1 a 4,
 15 en presencia de un ácido para dar el compuesto de fórmula (I-C)



en la que R^1 , R^2 , R^9 y R^{10} tienen los significados que se indica en las reivindicaciones 1 a 4,

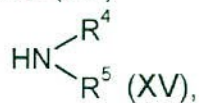
el cual posteriormente o bien

- 5 [C-1] se oxida a un aldehído de fórmula (XIV)



en la que R^1 , R^2 , R^9 y R^{10} tienen los significados que se indica en las reivindicaciones 1 a 4,

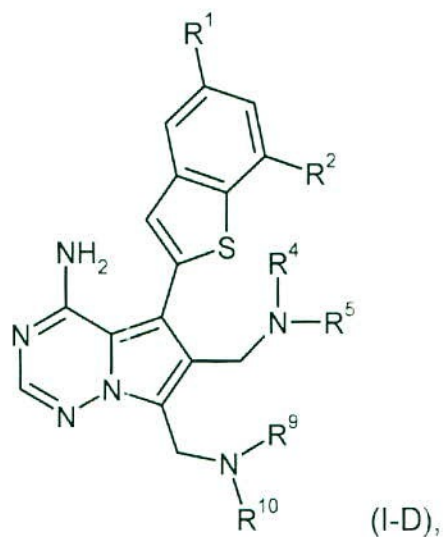
y se trata con una amina de fórmula (XV)



10

en la que R^4 y R^5 tienen el significado que se indica en las reivindicaciones 1 a 4,

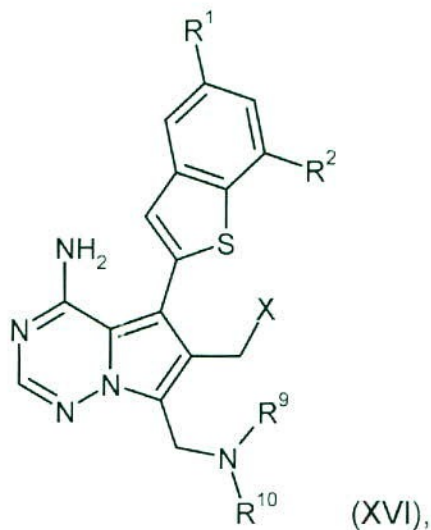
en presencia de un ácido y un agente reductor para dar el compuesto diana de fórmula (I-D)



en la que R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^9 y R^{10} tienen el significado que se indica en las reivindicaciones 1 a 4,

o bien

- 5 [C-2] se convierte en el correspondiente derivado 6-(halometilo) de fórmula (XVI)



en la que R^1 , R^2 , R^9 y R^{10} tienen los significados que se indica en las reivindicaciones 1 a 4,

- 10 y

X es cloro, bromo o yodo,

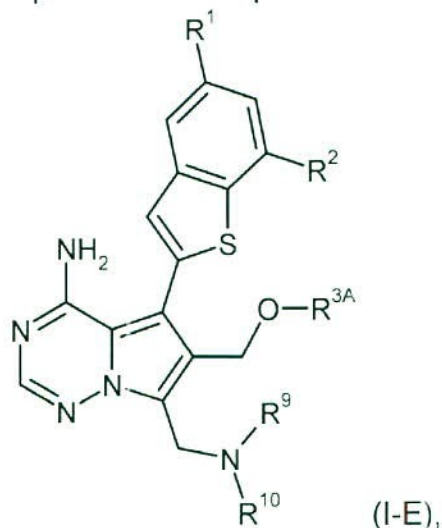
y se trata con un alcohol de fórmula (XVII)

$R^{3A}-OH$ (XVII),

en la que R^{3A} tiene el significado de R^3 como se indica en las reivindicaciones 1

- 15 a 4, salvo hidrógeno,

en presencia de una base para dar el compuesto diana de fórmula (I-E)



en la que R^1 , R^2 , R^{3A} , R^9 y R^{10} tienen los significados que se indicaron anteriormente,

- 5 seguido opcionalmente, donde sea apropiado, de (i) separar los compuestos de fórmula (I) obtenidos de este modo en sus respectivos enantiómeros y/o diastereómeros, y/o (ii) convertir los compuestos de fórmula (I) en sus respectivos hidratos, solvatos, sales y/o hidratos o solvatos de las sales mediante el tratamiento con los correspondientes solventes y/o ácidos o bases.

10

8. La composición farmacéutica que comprende un compuesto según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

15

9. La composición farmacéutica de la reivindicación 8 que comprende además uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados entre agentes alquilantes, antimetabolitos, agentes antitumorales que derivan de las plantas, agentes de terapia hormonal, inhibidores de topoisomerasa, inhibidores de tubulin, inhibidores de quinasa, fármacos específicos, anticuerpos, conjugados de anticuerpo-fármaco (ADCs), compuestos inmunológicos, modificadores de respuesta biológica, compuestos anti-angiogénicos, y otras
- 20

sustancias antiproliferativas, citostáticas y/o citotóxicas.