

Bogotá D.C., 24 de julio de 2025

Señora

Sandra Isabel Calderón Rodríguez.

DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Expediente:	NC2022/0000700
Título:	DERIVADOS DE 3,6-DIAMINO-PIRIDAZIN-3-ILO, COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN Y SUS USOS COMO AGENTES PROAPOPTÓTICOS
Solicitante:	LES LABORATOIRES SERVIER VERNALIS (R&D) LIMITED
Asunto:	Respuesta al requerimiento de examen de fondo – Oficio No. 5963 de 28 de abril de 2025

CLAUDETTE VERNOT HERNANDEZ, mayor de edad, identificada con la cédula de ciudadanía N°51.722.517 expedida en Bogotá, portadora de la tarjeta profesional N° 57.111 del Consejo Superior de la Judicatura, actuando en calidad de apoderada de las sociedades LES LABORATOIRES SERVIER y VERNALIS (R&D) LIMITED, por medio del presente escrito y estando dentro del término legal, respetuosamente me dirijo a ustedes para presentar **Respuesta al requerimiento de examen de fondo – Oficio No. 5963 de 28 de abril de 2022**, efectuado sobre la patente de referencia.

I. Del requerimiento de la patente:

1. Reivindicaciones (numeral 4.1 del requerimiento)

Señala el examinador:

“Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

‘Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. (...)’

Esta oficina informa que:

Los términos “opcionalmente”, “o”, “uno o dos” y “uno o más”, mencionados en las reivindicaciones 1, 5, 31 y 39 son relativos por lo cual, no permiten distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlos por términos o rangos concretos.

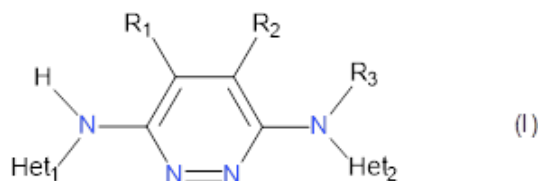
La reivindicación 29 reclama los compuestos por sus nombres químicos, se sugiere adicionar la estructura molecular de cada uno de ellos...”.

En primer lugar, el Solicitante se permite manifestar se ha presentado una solicitud de modificación del pliego reivindicatorio con la finalidad de sobrepasar las observaciones realizadas por el examanidor. Destacando que el alcance de la reivindicación 1 se modifica como sigue:

- La definición de Het₁ se limita a los derivados del benzotiazol opcionalmente sustituidos por R₄.
- La definición de G se limita considerablemente, de modo que G representa un ácido carboxílico o algunos grupos bioisósteres del mismo, a saber, los correspondientes grupos éster, amida y retroamida.

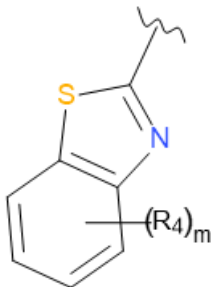
Por lo tanto, las modificaciones mencionadas no van más allá del contenido de la solicitud tal como se presentó inicialmente.

Además de estas modificaciones, los inhibidores de Bcl-xL reivindicados en la presente invención se definen por la fórmula general (I) como sigue:

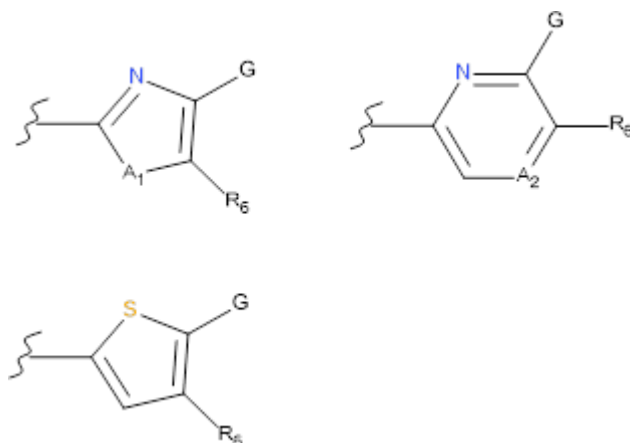


Donde:

- ♦ Het₁ representa un grupo seleccionado entre:



♦ Het₂ representa un grupo seleccionado entre:

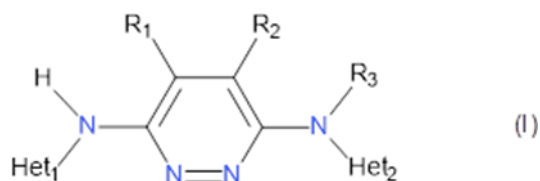


2. Novedad y actividad inventiva

2.1. Novedad

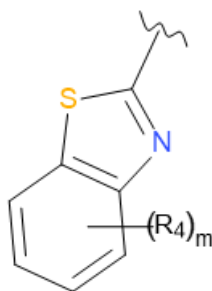
En primer lugar, el Solicitante se permite manifestar de manera respetuosa su desacuerdo con las afirmaciones del Examinador de que no se cumple con la unidad de invención.

Lo anterior por cuanto, la presente invención se refiere a Bcl-x_L inhibidores de fórmula general (I) :

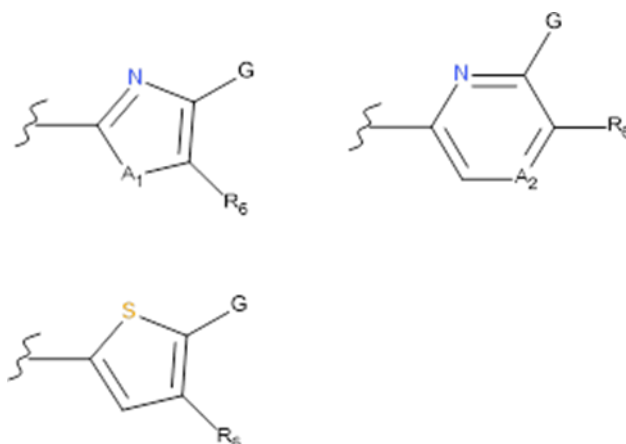


Donde:

♦ Het₁ representa un grupo seleccionado entre:



♦ Het₂ representa un grupo seleccionado entre:



Específicamente, los compuestos según la invención exhiben los fragmentos siguientes:

- (i) un grupo (1,3-benzotiazol-2-il)amino en la posición 6 de la piridazina. Este grupo es una característica esencial de los compuestos según la invención.
- (ii) los derivados de piridazina según la invención se caracterizan por el siguiente patrón de sustitución:

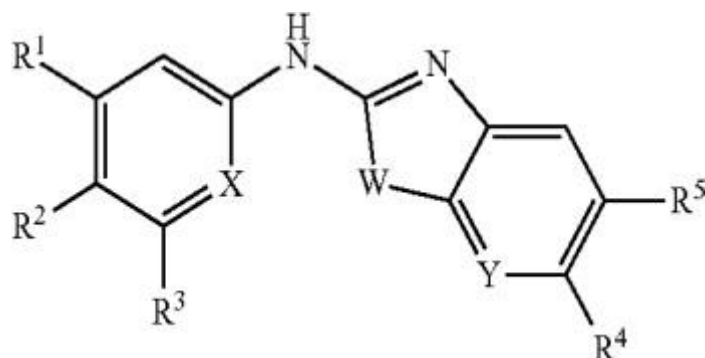
R₁ y R₂, independientemente entre sí, representan un grupo seleccionado entre: hidrógeno; alquilo lineal o ramificado C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido por un grupo hidroxilo o C₁-C₆alcoxi; C₃-C₆cicloalquilo; trifluorometilo; C₁-C₆alquilenoheterocicloalquilo lineal o ramificado, en el que el grupo heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por un grupo C₁-C₆alquilo lineal o ramificado;

o R₁ y R₂ forman con los átomos de carbono que los portan un grupo C₃-C₆cicloalquilenoheterocicloalquilo,

y, por tanto, la piridazina no puede fusionarse con una fracción aromática en el presente caso.

- (iii.) el Het₂ se injerta necesariamente en la posición para de la piridazina con respecto a la (1,3-benzotiazol-2-yl) grupo amino (*i.e.* un piridilo, un tiazolilo o un tiofenilo) y lleva necesariamente un sustituyente G como se define en la reivindicación 1.

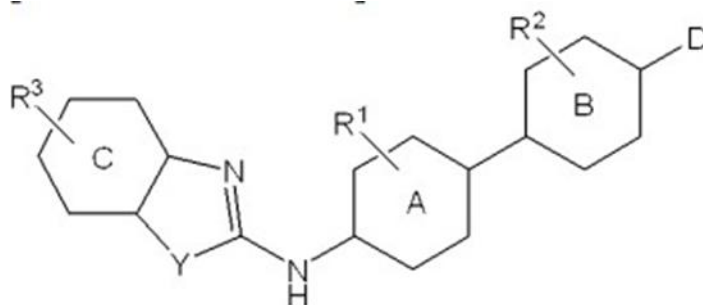
D1 divulga ciertos derivados de aminas de heterociclo útiles para tratar el desorden inflamatorio; Más exacto, los compuestos divulgados en D1 exhiben el fórmula general siguiente (III):



Entre otras opciones, X representa un átomo de nitrógeno y el núcleo central resultante es una piridina. En algunas realizaciones:

- R¹ puede ser, entre otros, hidrógeno, alquilo C1-6 opcionalmente sustituido;
- R² puede ser, entre otros, hidrógeno o NR⁷R⁸, en el que cada R⁷ y R⁸ es independientemente, entre otros, hidrógeno o un arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido;
- Tanto W como Y pueden representar un CH;

D2 divulga un compuesto de fórmula (I):



Sin embargo, ninguno de los compuestos ejemplificados en D1 y D2 combina los fragmentos i) a iii) discutidos anteriormente y la diversidad de estructuras descritas en D1 y D2 no hace que esta combinación sea sencilla.

Por lo tanto, el andamiaje 3,6-diamino-piridazin-3-il que caracteriza al compuesto de la presente invención es inequívocamente novedoso con respecto a D1 y D2.

2.2. Actividad inventiva de las reivindicaciones modificadas.

Tomando de referencia que el examinador considera que la presente invención no implica actividad inventiva a la vista de los estados de la técnica D1 y D2, queremos manifestar nuestro desacuerdo por cuanto:

D1 se considera el estado de la técnica más cercano, ya que los compuestos de D1 presentan más similitudes estructurales con respecto a la presente invención.

Los compuestos según la invención difieren de D1 en que:

- (i) Todos tienen un grupo (1,3-benzotiazol-2-il) amino en la posición 6 de la piridazina. Este grupo es una característica esencial de los compuestos según la invención.
- (ii) los derivados de piridazina según la invención se caracterizan por el siguiente patrón de sustitución:

R1 y R2 , independientemente entre sí, representan un grupo seleccionado entre: hidrógeno; alquilo lineal o ramificado C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido por un grupo hidroxilo o C1-C6alcoxi; C3-C6cicloalquilo; trifluorometilo; C1-C6 alquilen-heterocicloalquilo lineal o ramificado, en el que el grupo heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por un grupo C1-C6 alquilo lineal o ramificado;

o R1 y R2 forman con los átomos de carbono que los portan un grupo C3-C6 cicloalquilen,

y, por tanto, la piridazina no puede fusionarse con una fracción aromática en el presente caso.

- (iii.) el Het2 se injerta necesariamente en la posición para de la piridazina con respecto a la (1,3-benzothiazol-2-yl) grupo amino (*i.e.* un piridilo, un tiazolilo o un tiofenilo) y lleva necesariamente un sustituyente G como se define en la reivindicación 1.

El efecto técnico asociado con los derivados de N3-(1,3-benzotiazol-2-il)piridazina-3,6-diamina de la invención son las buenas propiedades inhibitorias hacia la proteína Bcl-xL, así como su eficacia en el tratamiento del cáncer.

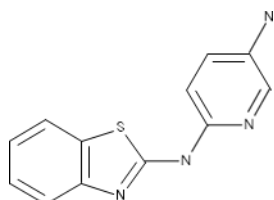
El problema técnico objetivo de la invención es la provisión de nuevos inhibidores de Bcl-xL para su uso como agentes pro-apoptóticos para el tratamiento del cáncer. La presente invención divulga la preparación de un gran número de compuestos ejemplares (véanse los Ejemplos 1-290), así como estudios farmacológicos in vitro e in vivo con datos relevantes que destacan sus propiedades inhibitoras de Bcl-xL (Ejemplos A a F; Tablas 1 a 6). Así pues, el problema se ha resuelto en todo el ámbito de la reivindicación 1 tal como se define en el conjunto de reivindicaciones modificado.

Considerando sólo D1

D1 no divulga ningún compuesto que tenga las características estructurales (i) a (iii) discutidas anteriormente. En particular, en D1 sólo se muestran derivados de N-(2-piridil)-1,3-benzotiazol-2-amina.

Conociendo el contenido técnico de D1, el experto en la materia no podría predecir que el andamiaje 3,6-diamino- piridazin-3-il sería un fragmento crucial para diseñar compuestos con actividad anticancerígena.

Aunque las definiciones de R2 en D1 son bastante amplias e incluyen genéricamente las siguientes estructuras piridinas:



, ninguna de estas formas de realización se ejemplifica en D1. Por lo tanto, no es sencillo sustituir el andamiaje de N-(2-piridil)-1,3-benzotiazol-2-amina descrito en D1 por una N3-(1,3- benzotiazol-2-il)piridazina-3,6-diamina para promover una actividad farmacológica sobre la proteína Bcl-xl.

Considerando todos estos aspectos, los conocimientos técnicos de D1 no permiten anticipar que los compuestos de la presente invención sean potentes inhibidores de Bcl-xL, ni que puedan ser de interés para el tratamiento del cáncer.

Considerando D1 +D2

D2 divulga algunos compuestos de piridazina no fusionados. Partiendo de D1, el experto en la materia podría verse incitado a sustituir el núcleo central de piridina por un andamiaje de piridazina sustituido. Sin embargo, D2 no divulga ningún compuesto que lleve un andamiaje 3,6-diamino-piridazin-3-il o un grupo Het2 con el patrón específico de sustitución definido en la reivindicación 1. Así pues, los compuestos resultantes no entrarían en el ámbito de aplicación de la reivindicación 1.

En conclusión, los compuestos de la invención presentan al menos dos características distintivas basadas en la divulgación técnica de D1 y D2.

Por lo tanto, partiendo de estas referencias, un experto en la materia no estaba motivado para llegar a la presente invención (tal como se define en las reivindicaciones modificadas), y no podía predecir razonablemente que los compuestos de la invención serían inhibidores potentes de la proteína Bcl-xL. A la vista de estas modificaciones y argumentos, se alega que la objeción de falta de actividad inventiva ha sido completamente abordada.

Únicamente para agilizar la tramitación y sin aceptar la procedencia de la denegación, se suprime la reivindicación original 43.

3. No patentabilidad.

Tomando en cuenta que el examinador considera que las reivindicaciones originales 32 a 37 y 40 a 42 no se consideran patentables, considerando que reivindican un uso para la composición o compuesto reivindicado.

Se suprimen las reivindicaciones originales 32 a 37 y 40 a 42, por lo que la objeción queda sin objeto en relación con dichas reivindicaciones.

4. Alcance.

4.1. Reivindicación original 1.

Frente a la apreciación del examinador de que la reivindicación 1 no permite definir con precisión el alcance de la protección. Manifestamos nuestro desacuerdo respetuosamente en este punto.

Observamos que la objeción no se basa en argumentos específicos y no se aportan detalles sobre las definiciones de Markush que se consideran excesivamente amplias.

En el caso que nos ocupa, el descubrimiento de potentes inhibidores de BclxL ha conducido a la preparación de compuestos de peso molecular relativamente elevado. Así, el Markush correspondiente que engloba todos los compuestos ejemplificados es complejo y está definido por un cierto número de grupos variables. Cabe destacar que se han sintetizado y caracterizado completamente unos 290 compuestos que reflejan la diversidad de los sustituyentes definidos en el Markush.

Teniendo esto en cuenta y además de las modificaciones propuestas (limitación de la definición de Het2 y G), el alcance de la reivindicación 1 debe considerarse suficientemente respaldado por la descripción. En particular:

- *En cuanto a las definiciones R_1 y R_2 :*

Todos los grupos posibles de las definiciones R_1 - R_2 se han ilustrado a través de los ejemplos divulgados en la especificación. Por ejemplo:

R_1 y R_2 , independientemente entre sí, representan un grupo seleccionado entre: hidrógeno (véanse los ejemplos 4, 32 y 38);

C_1 - C_6 alquilo lineal o ramificado opcionalmente (véanse los Ejemplos 1-3, 8-10, 12, 15...) sustituido por un hidroxilo (véanse los Ejemplos 18, 27) o un grupo C_1 - C_6 alcoxi (véanse los Ejemplos 28-30);

C₃-C₆cicloalquilo (véanse los Ejemplos 19, 20, 31);

trifluorometilo (véase el ejemplo 209);

C₃-C₆alquileo-heterocicloalquilo lineal o ramificado en el que el grupo heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido por un grupo C₁-C₆alquilo lineal o ramificado (véase el Ejemplo 51);

R₁ y R₂ forman con los átomos de carbono que los portan un grupo C₃-C₆cicloalquileo (véanse los Ejemplos 17, 23-24).

En cuanto a la definición R₃:

También creemos que el alcance de la definición R₃ refleja adecuadamente las estructuras químicas de los compuestos ejemplificados. Por ejemplo:

R₃ representa un grupo seleccionado entre:

hidrógeno (véanse los Ejemplos 1-20);

C₁-C₆alquilo lineal o ramificado; (véanse los ejemplos 21, 26, 31, 34, 37)

-X₁-NR_aR_b; (ver ejemplo 44, 46, 51)

-X₁-N⁺R_aR_bR_c; (ver ejemplo 222)

-X₁-O-R_c; (ver ejemplos 39, 47)

-X₁-COOR_c; (ver ejemplo 158)

-X₁-PO(OH)₂; (ver ejemplos 196, 237, 239)

-X₁-SO₂(OH); (ver ejemplos 240-241)

-X₁-N₃ (ver ejemplos 245, 255, 258, 261, 264...) y

-X₁-≡CH (ver ejemplo 262)

Más concretamente, todos los grupos reivindicados específicamente en la reivindicación 11 se apoyan en las estructuras químicas de los compuestos ejemplificados.

- *En cuanto a la definición de Het₂:*

Es estrecha y está bien apoyada por las estructuras de los Ejemplos o análogos cercanos. En la gran mayoría de los Ejemplos, Het₂ representa una piridina o una fracción de tiazol. En el Ejemplo 56, Het₂ es un grupo tiofeno.

- *En cuanto a la definición de R₆:*

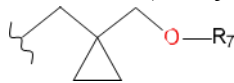
Todos los grupos posibles de las definiciones R₆ se han ilustrado a través de los Ejemplos divulgados en la especificación o son análogos cercanos. Por ejemplo:

R₆ representa un grupo seleccionado entre:

hidrógeno; (ver Ejemplos 1-2, 4-8, 10-11, 15-21, 23-31, 34, 37-39, 41, 44-49...)

-C₂-C₆alquenilo; (véase el ejemplo 106)

-X₂-O-R₇; (ver ejemplos 3, 50, 54, 62, 73-74, 108-109, 112-119, 126-128, 134...)



; (ver el ejemplo 140)

-X₂-NSO₂-R₇; (ver el ejemplo 156)

-C=C(R₉)-Y₁-O-R₇; (ver el ejemplo 162)

C₃-C₆cycloalkyl; (ver los ejemplos 78, 102, 105)

C₃-C₆heterocicloalquilo opcionalmente sustituido por un grupo hidroxilo; (ver los Ejemplos 72, 80, 83, 139)

grupo C₃-C₆heterocicloalquilen-Y₂-R₇, (véanse los Ejemplos 68-71, 81, 84, 86-89, 91-92, 94, 135-136, 138, 145, 149, 152-154, 156-160...)

un grupo heteroarileno-R₇ opcionalmente sustituido por un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₆, (véanse los ejemplos 32-33, 35-36, 40, 42-43, 52-53, 90)

Por último, observamos que la definición de R₇ se limita a una lista de grupos que se apoyan razonablemente en los Ejemplos

En consecuencia de lo mencionado, se puede concluir que, la definición del Markush de la reivindicación 1, tal como se propone en el juego de reivindicaciones modificado, es una generalización razonable de las estructuras de los ejemplos que se han caracterizado completamente en la especificación y para los que se ha demostrado una actividad (véanse las tablas farmacológicas 1-4 de la descripción, en las que se han probado unos 290 compuestos). A raíz de estas modificaciones y explicaciones, el alcance de la reivindicación 1 para la que se solicita protección queda inequívocamente claro para el experto en la materia.

Me permito adjuntar a este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio que consta de treinta y un (31) reivindicaciones. El solicitante desea manifestar que las nuevas reivindicaciones fueron modificadas de tal modo que todo el pliego reivindicatorio cuenta con claridad, tal como lo establecen el artículo 30 de la Decisión 486.

II. CONCLUSIONES

A partir de lo anterior todas las reivindicaciones reclamadas son patentables sin mérito alguno de objeción y, por ende, se solicita al examinador la concesión de la patente.

III. ANEXOS

Con la presente respuesta a requerimiento, se anexan los siguientes documentos:

1. Nuevo pliego de reivindicaciones.

Nota: El recibo de pago de la tasa por modificación de pliego reivindicatorio y el pago de la tasa por las reivindicaciones adicionales –podrá ser consultado a través de la plataforma SIPI. Sin embargo, nos permitimos adjuntar al presente escrito lo recibos de cada una de las tasas pagadas.

Esperamos que estos argumentos permitan superar las deficiencias planteadas en la actuación de la Oficina.

IV. NOTIFICACIONES

Recibiré notificaciones en la Secretaría de su Despacho, en la oficina de Estrategia Jurídica ubicada en la Carrera 13 # 90 – 17, de esta ciudad y/o en el correo electrónico estrategia@estrategiajuridica.co

Atentamente,

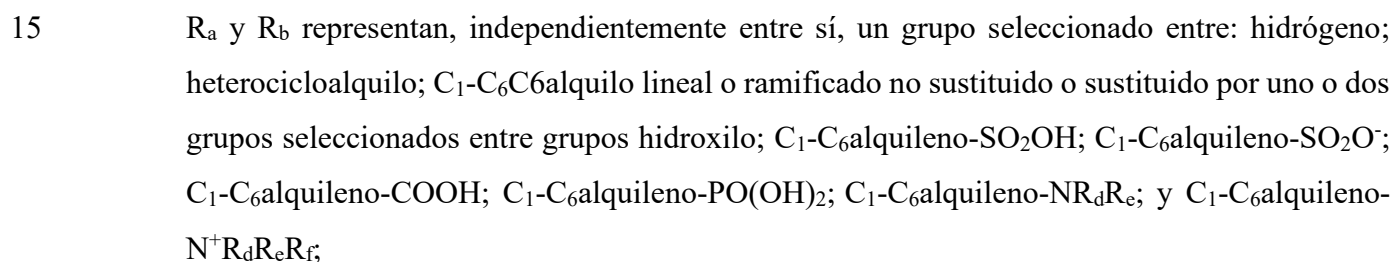


Claudette Vernot Hernández
C.C No. 51.722.517 de Bogotá.
T.P. No. 57.111 del C. S. de la J.

(I)

5 ♦ R₁ y R₂ independientemente entre sí, representan un grupo seleccionado entre: hidrógeno; C₁-C₆alquilo lineal o ramificado no sustituido o sustituido por hidroxilo o un grupo C₁-C₆alcoxi; C₃-C₆cicloalquilo; trifluorometilo; C₁-C₆alquilenio-heterocicloalquilo lineal o ramificado en el que el grupo heterocicloalquilo está no sustituido o sustituido por un grupo C₁-C₆alquilo lineal o ramificado;

♦ R₃ representa un grupo seleccionado entre: hidrógeno; C₃-C₆ cicloalquilo; C₁-C₆ alquilo lineal o ramificado; -X₁-NR_aR_b; -X₁-N⁺R_aR_bR_c; -X₁-O-R_c; -X₁-COOR_c; -X₁-PO(OH)₂; -X₁-SO₂(OH); -X₁-N₃ y :



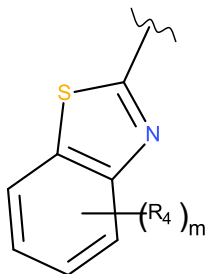
o R_a, R_b y R_c forman con el átomo de nitrógeno que los porta un heterocicloalquilo C₃-C₈ puenteado,

25 ♦ R_c, R_d, R_e, R_f, independientemente entre sí, representan un hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C₁-C₆,

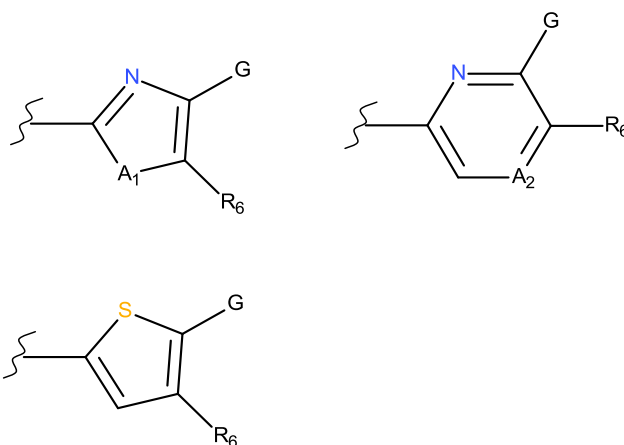
o R_d y R_e forma con el átomo de nitrógeno que los lleva a un ciclo B_2 ,

o R_d , R_e y R_f forman con el átomo de nitrógeno que los porta un heterocicloalquilo C_3 - C_8 puenteado,

- ♦ Het_1 representa al siguiente grupo:



- 5 ♦ Het_2 representa un grupo seleccionado entre:



- ♦ A_1 es S ,

- ♦ A_2 es CH,

- ♦ G se selecciona del grupo formado por:

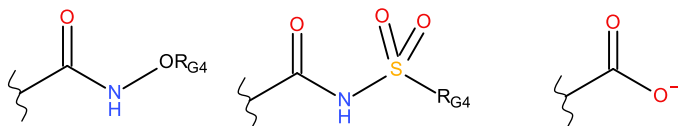
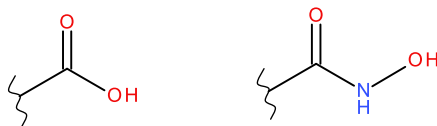
$-C(O)OR_{G3}$, $-C(O)NR_{G1}R_{G2}$, $-C(O)R_{G2}$, $-NR_{G1}C(O)R_{G2}$,

- 10 - R_{G1} y R_{G2} en cada aparición se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, C_1 - C_6 alquilo no sustituido o sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno, C_2 - C_6 alqueno, C_2 - C_6 alquino, C_3 - C_6 cicloalquilo, fenilo y $-(CH_2)_{1-4}$ - fenilo;

- R_{G3} se selecciona del grupo formado por C_1 - C_6 alquilo no sustituido o sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno, C_2 - C_6 alqueno, C_2 - C_6 alquino, C_3 - C_6 cicloalquilo, fenilo y $-(CH_2)_{1-4}$ - fenilo; o

15

R_{G1} y R_{G2} , unto con el átomo al que cada uno está unido se combinan para formar un C_3 - C_8 heterocycloalkyl; o en la alternativa, G se selecciona del grupo que consiste en:



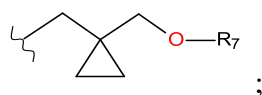
En el que R_{G4} se selecciona de C₁-C₆alquilo no sustituido o sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno, C₂-C₆ alquenilo, C₂-C₆ alquinilo y C₃-C₆ cicloalquilo,

- ◆ R₄ representa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo, un grupo metilo, hidroxilo o metoxi,

- ◆ R₆ representa un grupo seleccionado de:
hidrógeno;

-C₂-C₆ alquenilo;

-X₂-O-R₇;



-X₂-NSO₂-R₇;

-C=C(R₉)-Y₁-O-R₇;

C₃-C₆ cicloalquilo;

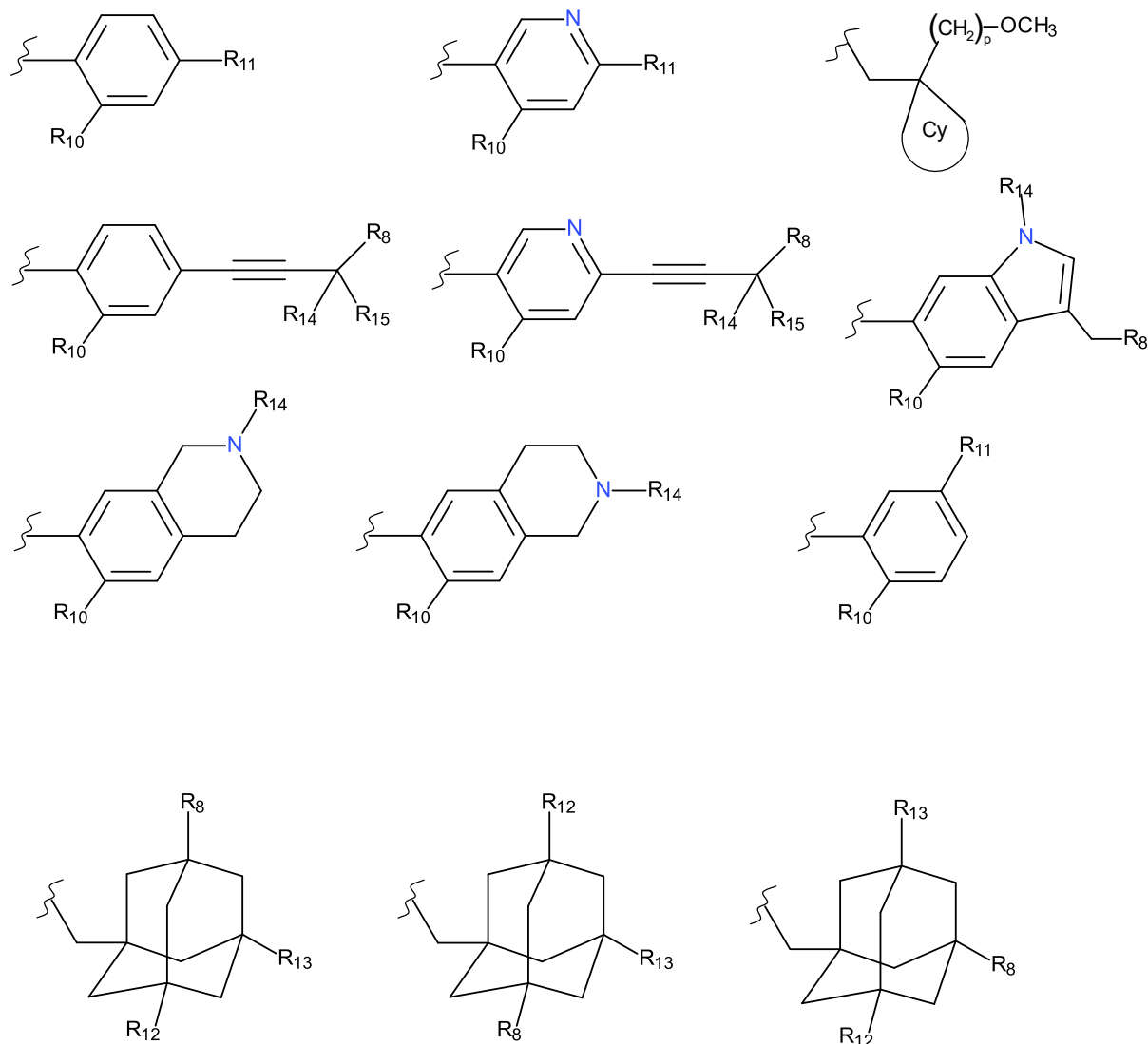
C₃-C₆heterocicloalquilo no sustituido o sustituido por un grupo hidroxilo;

C₃-C₆cicloalquilenno -Y₂-R₇;

C₃-C₆heterocicloalquilenno-Y₂-R₇ grupo,

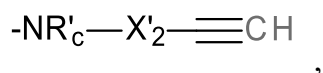
un grupo heteroarileno-R₇ no sustituido o sustituido por un grupo C₁-C₆alquilo lineal o ramificado,

- ♦ R_7 representa un grupo seleccionado entre: grupo C_1 - C_6 alquilo lineal o ramificado; $(C_3$ - C_6)cicloalquilenos- R_8 ; o:



donde Cy representa un C_3 - C_8 cicloalquilo,

- 5 ♦ R_8 representa un grupo seleccionado de: hidrógeno; C_1 - C_6 alquilo lineal o ramificado, - $NR'_aR'_b$; - NR'_a -CO-OR'_c; - NR'_a -CO-R'_c; - $N^+R'_aR'_bR'_c$; -O-R'_c; -NH-X'₂-N⁺R'_aR'_bR'_c; -O-X'₂-NR'_aR'_b, -X'₂-NR'_aR'_b, -NR'_c-X'₂-N₃ y :



10

- ♦ R_9 representa un grupo seleccionado de C_1 - C_6 alquilo lineal o ramificado, trifluorometilo, hidroxilo, halógeno, C_1 - C_6 alcoxi,
 ♦ R_{10} representa un grupo seleccionado de hidrógeno, flúor, cloro, bromo, -CF₃ y metilo,
 ♦ R_{11} representa un grupo seleccionado de hidrógeno, C_1 - C_3 alquilenos- R_8 , -O- C_1 - C_3 alquilenos- R_8 ,

-CO-NR_hR_i y -CH=CH-C₁-C₄alquileo-NR_hR_i, -CH=CH-CHO, C₃-C₈cicloalquileo-CH₂-R₈,
C₃-C₈heterocicloalquileo-CH₂-R₈,

- ♦ R₁₂ y R₁₃, independientemente el uno del otro, representan un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,

- 5 ♦ R₁₄ y R₁₅, independientemente entre sí, representan un hidrógeno o un grupo metilo, o R₁₄ y R₁₅ forman con el átomo de carbono que los porta un ciclohexilo,

- ♦ R_h y R_i, independientemente entre sí, representan un hidrógeno o un grupo C₁-C₆alquilo lineal o ramificado,

- 10 ♦ X₁ y X₂ independientemente entre sí, representan un grupo C₁-C₆alquileo lineal o ramificado que está sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos seleccionados entre trifluorometilo, hidroxilo, halógeno, C₁-C₆alcoxi,

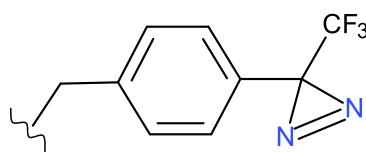
- ♦ X'₂ representa un C₁-C₆alquileo lineal o ramificado,

- 15 ♦ R'_a y R'_b independientemente entre sí, representan un grupo seleccionado entre: hidrógeno; heterocicloalquilo; -SO₂-fenilo en el que el fenilo puede estar sustituido por un C₁-C₆alquilo lineal o ramificado; C₁-C₆alquilo lineal o ramificado no sustituido o sustituido por uno o dos grupos seleccionados de grupos hidroxilo o C₁-C₆alcoxi; C₁-C₆alquileo-SO₂OH; C₁-C₆alquileo-SO₂O⁻; C₁-C₆alquileo-COOH;

C₁-C₆alquileo-PO(OH)₂; C₁-C₆alquileo-NR'_dR'_e; C₁-C₆alquileo-N⁺R'_dR'_eR'_f;

- 20 C₁-C₆alquileo-O-C₁-C₆alquileo-OH; C₁-C₆alquileo-fenilo en el que el fenilo puede estar sustituido por un grupo hidroxilo o un grupo C₁-C₆alcoxi;

El grupo:



o R'_a y R'_b forman con el átomo de nitrógeno que los transporta un ciclo B₃,

- 25 o R'_a, R'_b y R'_c forman con el átomo de nitrógeno que los porta un puente de C₃-C₈heterocicloalquilo,

- ♦ R'_c, R'_d, R'_e, R'_f, independientemente entre sí, representan un hidrógeno o un grupo lineal o ramificado C₁-C₆alquilo,

o R'_d y R'_e forman con el átomo de nitrógeno llevándolos un ciclo B₄,

- 30 o R'_d, R'_e y R'_f forman con el átomo de nitrógeno que los porta un puente C₃-C₈heterocicloalquilo,

- ♦ Y₁ representa un C₁-C₄alquileo lineal o ramificado,

- ♦ Y_2 representa un enlace, -O-, -O-CH₂-, -O-CO-, -O-SO₂-, -CH₂-, -CH₂-O-, -CH₂-CO-, -CH₂-SO₂-, -C₂H₅-, -CO-, -CO-O-, -CO-CH₂-, -CO-NH-CH₂-, -SO₂-, -SO₂-CH₂-, -NH-CO-, -NH-SO₂-,

- ♦ $m=0, 1$ o 2 ,

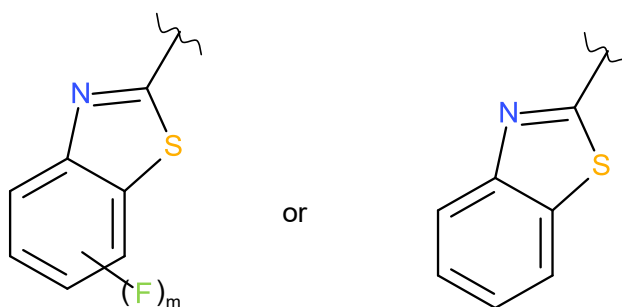
- 5 ♦ $p=1, 2, 3$ o 4 ,

- ♦ B_1, B_2, B_3 y B_4 , ndependientemente uno del otro, representa un grupo C₃-C₈ heterocicloalquilo, que puede: (i) ser un grupo monocíclico o bicíclico, en el que el grupo bicíclico incluye sistemas de anillos fusionados, en brigde o espiro, (ii) puede contener, además del átomo de nitrógeno, uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, (iii) estar sustituido por uno o dos grupos seleccionados entre: flúor, bromo, cloro, C₁-C₆alquilo lineal o ramificado, hidroxilo, -NH₂, oxo o piperidinilo,

10

sus enantiómeros y diastereoisómeros, y sus sales de adición con un ácido o una base farmacéuticamente aceptables.

2. Compuesto según la reivindicación 1 en el que Het₁ representa:



- 15 **3.** Compuesto según la reivindicación 1 o 2 en el que R₁ representa un grupo metilo y R₂ representa un átomo de hidrógeno.

4. Compuesto según la reivindicación 1 o 2 en el que R₁ y R₂ representan cada uno un grupo metilo o un átomo de hidrógeno.

- 20 **5.** Compuesto según la reivindicación 1 o 2 en el que R₁ o R₂ representa un C₁-C₆alquilo lineal o ramificado que está sin sustituir o sustituido por un grupo hidroxilo o un grupo C₁-C₆alcoxi, preferentemente un grupo seleccionado entre: metilo, metoximetilo, hidroximetilo, etilo y prop-2-ilo.

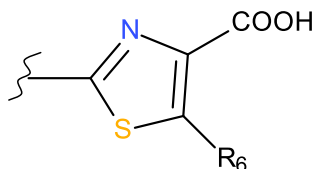
6. Compuesto según la reivindicación 1 o 2 en el que R₁ o R₂ representa un C₃-C₆ cicloalquilo,

preferentemente un grupo ciclopropilo.

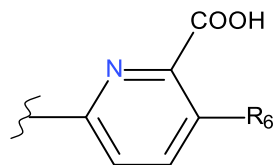
- 7.** Compuesto según la reivindicación 1 o 2 en el que R_1 representa un grupo trifluorometilo.
- 8.** Compuesto según la reivindicación 1 o 2 en el que R_2 representa un grupo C_1 - C_6 alquilenoheterocicloalquilo lineal o ramificado, preferentemente un grupo (4-metil-piperazin-1-il)propilo.
- 5 **9.** Compuesto según la reivindicación 1 o 2 en el que R_1 y R_2 forman con los átomos de carbono que los portan un grupo ciclohexeno o ciclopenteno.
- 10.** Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R_3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.
- 11.** Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en el que R_3 representa $-X_1$ -
10 $PO(OH)_2$, $-X_1-SO_2(OH)$, $-X_1-NR_aR_b$; $-X_1-N^+R_aR_bR_c$, en el que R_a o R_b , o ambos, representan un grupo seleccionado entre C_1 - C_6 alquilenos- SO_2OH , C_1 - C_6 alquilenos- SO_2O^- y C_1 - C_6 alquilenos- $PO(OH)_2$.
- 12.** Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R_8 representa $-NR'_aR'_b$; $-N^+R'_aR'_bR'_c$; $-NH-X'_2-N^+R'_aR'_bR'_c$, en el que R'_a y R'_b , o ambos, representan un grupo seleccionado de C_1 - C_6 alquilenos- SO_2OH y C_1 - C_6 alquilenos- $PO(OH)_2$.
- 15 **13.** Compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en el que R_3 representa un grupo seleccionado de: etilo, propilo 2-metoxi-etilo, 2-(morfolin-4-il)etilo, 3-(morfolin-4-il)propilo, 3-diethylamino-propilo, 3-metoxi-propilo, 3-hidroxi-propilo, 3,4-dihidroxi-butilo, 4-metoxi-3-hidroxi-butilo, 4-hidroxi-3-metoxi-butilo, 2,3-dihidroxi-propilo, 4,5-dihidroxi-pentilo, 4-hidroxi-butilo, 3-hidroxi-2-morfolino-propilo, 5-hidroxi-4-metoxi-pentilo, 5-morfolino-4-hidroxi-pentilo, 3-hidroxi-2-metoxi-propilo, 5-[2-(dimetilamino)etil-metilamino]-4-hidroxi-pentilo, 5-hidroxi-pentilo, 5-metoxi-4-hidroxi-pentilo, 5-(dimetilamino)-4-hidroxi-pentilo, 4-hidroxi-5-(trimetilamonio)pentilo, 5-[3-sulfonato-propil-dimetil-amonio]-4-hidroxi-pentilo, 4-hidroxi-5-(metilamino)pentilo, 3-carboxi-propilo, 5-[metil(4-piperidil)amino]pentilo, 5-(2-morfolinoetilamino)pentilo, 5-[2-(4-metil-piperazin-1-il)etilamino]pentilo, 4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)etilamino]butilo, 4-hidroxi-5-[metil-[2-(metilamino)etil]amino]pentilo, 5-[2-(dietilamino)etilamino]-4-hidroxi-pentilo, 5-(4-amino-1-piperidil)-4-hidroxi-pentilo, 4-hidroxi-5-piperazin-1-il-pentilo, 5-[2-(1-piperidil)etilamino]pentilo, 4-(4-amino-1-piperidil)butil, 4-[2-(dietilamino)etilamino]butilo, 5-(4-amino-1-piperidil)pentilo, 4-
- 20
- 25

[metil-[2-(metilamino)etil]amino]butilo, 4-(2-morfolinoetilamino)butilo, 4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)etilamino]butilo, 4-[(1-metil-4-piperidil)amino]butilo, 5-[2-(dietilamino)etilamino]pentilo, 4-piperazin-1-ilbutilo, 4-(metilamino)butilo, 5-piperazin-1-ilpentilo, 5-[metil-[2-(metilamino)etilo, 5-aminopentilo, 4-aminobutilo, 5-(metilamino)pentilo, 5-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propilamino]pentilo, 4-hidroxi-5-[metil(2-fosfonoetil)amino]pentilo, 6-(dimetilamino)hexilo, 3-(dimetilamino)propilo, 2-(trimetilamonio)etilo, 3-(trimetilamonio)propilo, 2-(dimetilamino)etilo, 4-(dimetilamino)butilo, 5-[3-sulfonato-propil-dimetil-amonio]pentilo, 4-(trimetilamonio)butilo, 4-hidroxi-5-quinuclidin-1-io-1-il-pentilo, 4-hidroxi-5-(1-aza-4-azoniabicciclo[2. 2. 2]octan-4-il)pentilo, 4-hidroxi-5-(4-metilmorfolin-4-io-4-il)pentilo, 5-(trimetilamonio)pentilo, 4-hidroxi-5-(1-metilpiperidin-1-io-1-il)pentilo, 5-(1, 4-dimetilpiperazin-1-io-1-il)-4-hidroxi-pentilo, 6-(trimetilamonio)hexilo, 5-[3-hidroxipropil(dimetil)amonio]pentilo, 5-[2-hidroxietil(dimetil)amonio]pentilo, 5-[carboximetil(dimetil)amonio]pentilo, 5-[carboximetil(dimetil)amonio]pentilo, 3-fosfonopropil, 3-[3-sulfonato-propil-dimetil-amonio]propil, 3-sulfopropil, 4-sulfobutilo, 4-fosfonobutilo, 4-carboxibutilo, 3-aminopropilo, 3-azidopropilo, pent-4-yn-1-ilo, 4-aminobutilo, 4-azidobutilo, hex-5-yn-1-ilo, 5-azidopentilo.

14. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 en el que Het₂ representa:



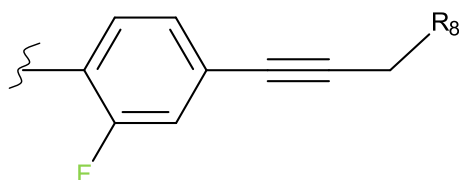
15. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que Het₂ representa:



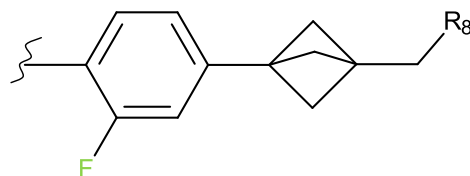
16. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 14 o 15 en el que R₆ representa un átomo de hidrógeno.

17. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 14 en el que R₆ representa un grupo -X₂-O-R₇ en el que X₂ es un grupo propileno.

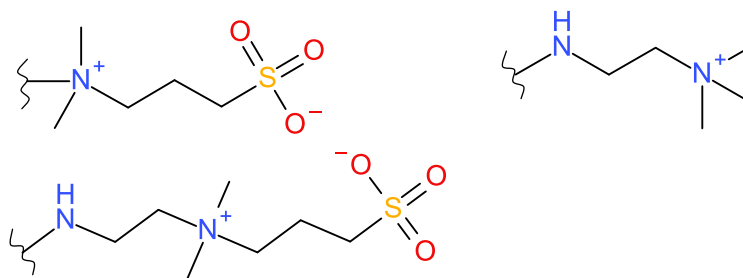
18. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 17 en el que R₇ representa el siguiente grupo:



19. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 17 en el que R₇ representa el grupo siguiente:



20. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 18 o 19 en el que R₈ representa un grupo seleccionado de: dimetilamino, metilamino, metiletilamino, dietilamino, metil[2-(metilamino)etil]amino, (2-hidroxietil)(metil)amino, 4-morfolinil, pirrolidin-1-il, 1-piperidil, [(terc-butoxi)carbonil](metil)amino, hidroxilo, bis(3-sulfopropil)amino, 3-sulfopropilamino, metil(3-sulfopropil)amino, metil(p-tolilsulfonil)amino, (4-metoxifenil)metil-metilamino, 2-(dimetilamino)etilamino y:

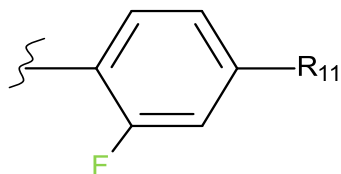


10

21. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 18 o 19 en el que R₈ representa un grupo seleccionado de: 3-piperazin-1-il, 4-metilpiperazin-1-il, 3-hidroxipropil(metil)amino, [(3S)-3,4-dihidroxiutil]-metil-amino, 3-hidroxipropilamino, [(3S)-3, 4-dihidroxiutil]amino, 4-hidroxiutil(metil)amino, [(3R)-3,4-dihidroxiutil]-metil-amino, 4-hidroxiutilamino, [(3R)-3,4-dihidroxiutil]amino.

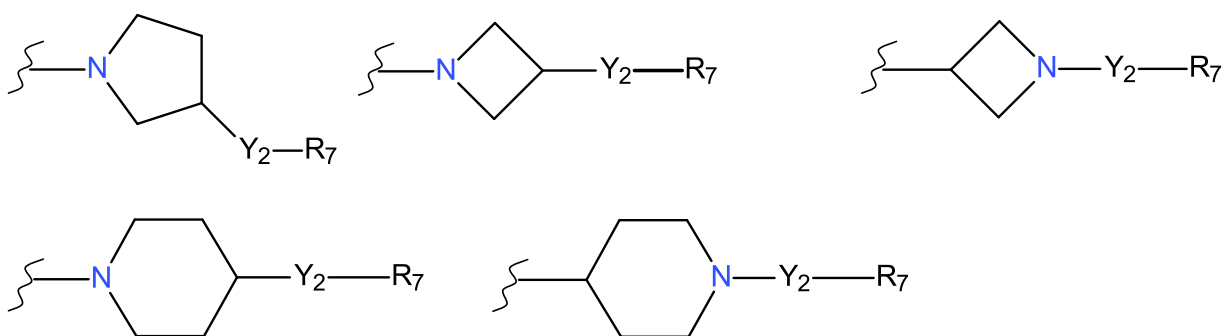
15

22. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 17 en el que R₇ representa:



donde R_{11} se selecciona de dimetilcarbamoil, 3-(dimetilamino)propil, 3-(metilamino)propil, 3-(metilamino)propil.

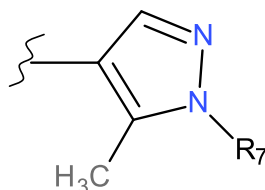
- 23.** Compuesto de acuerdo con la reivindicación 14 en el que R_6 representa un grupo C_3-C_6 heterocicloalquileo- Y_2-R_7 el que el grupo heterocicloalquileo se selecciona de:



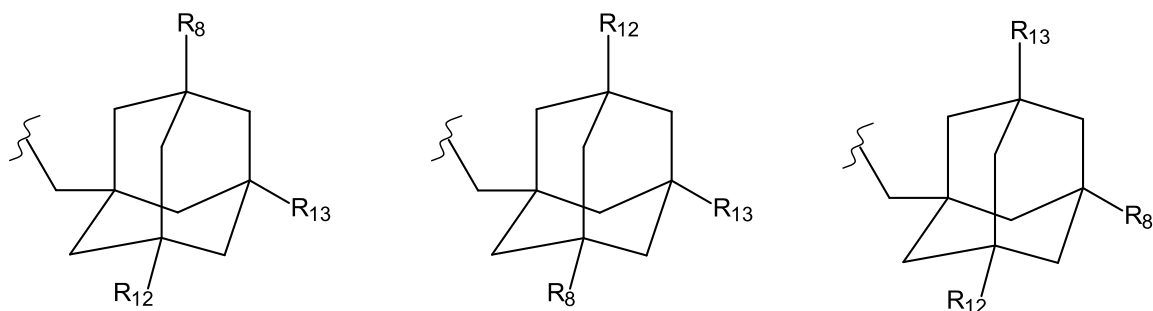
24. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 23 en el que R_7 se selecciona de: metilo, metiletilo, terc-butilo, 2-metilpropilo y fenilo, preferentemente fenilo.

25. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 14 o 15 en el que R_6 representa $-C=C(R_9)-Y_1-O-R_7$ en el que Y_1 es un grupo metileno.

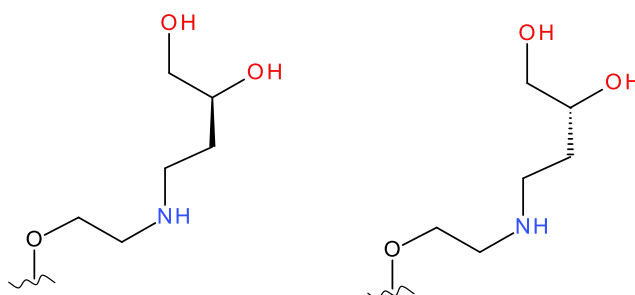
- 10 **26.** Compuesto de acuerdo con la reivindicación 14 o 15 en el que R_6 representa:



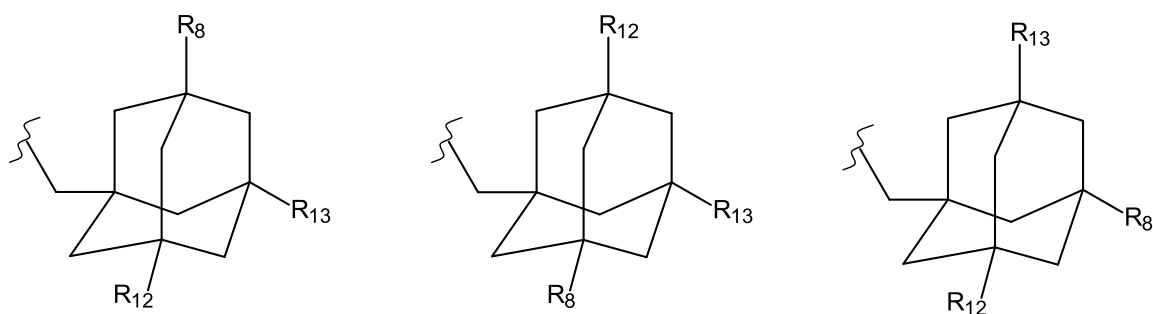
27. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 26 en el que R_7 representa un grupo seleccionado de:



En el que R₈ representa un grupo seleccionado de: hidrógeno, 2-(metilamino)etoxi y:



- 28.** El Compuesto de acuerdo con la reivindicación 26 en el que R₇ representa un grupo
5 seleccionado de:



- En el que R₈ representa un grupo seleccionado de: 2-(dimetilamino)etoxi, 2-[(2-sulfoetil)amino]etoxi,
2-[metil(2-sulfoetil)amino]etoxi, 2-(3-hidroxipropilamino)etoxi, 2-(3-metoxipropilamino)etoxi, 2-
morfolinoetoxi, 2-(2-carboxietilamino)etoxi, 2-[(3-hidroxifenil)metilamino]etoxi, 2-
10 (metilamino)etoxi, 2-pirrolidin-1-iletexi, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi, 2-(4-hidroxibutilamino)etoxi,
2-piperazin-1-iletexi, 2-[3-hidroxipropil(metil)amino]etoxi, 2-[4-hidroxibutil(metil)amino]etoxi; 2-
[[3-hidroxi-2-(hidroximetil)propil]amino]etoxi; 2-[bis(3-hidroxipropil)amino]etoxi.

- 29.** Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del siguiente grupo:

- 2-({6-[(1,3-Benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(4-hidroxibutil)amino)-5-(3-{2-
15 fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-yn-1-il]fenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico ácido,

- 2-[[6-(1,3-Benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-metil-amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico acido,
- 2-({6-[(1,3-Benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-(3-{2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-yn-1-il]fenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico acido,
- 5 - 2-[[6-(1,3-Benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-(3,4-dihidroxibutil)amino]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico acido,
- 2-[[6-(1,3-Benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-(3-hidroxi-4-metoxi-butil)amino]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico acido,
- 2-[[6-(1,3-Benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-(2,3-dihidroxipropil)amino]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico acido,
- 10 - 2-[[6-(1,3-Benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-(4,5-dihidroxipentil)amino]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico acido,
- 2-[[6-(1,3-Benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-(3,4-dihidroxibutil)amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico acido,
- 15 - 2-[[6-(1,3-Benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-(3-hidroxipropil)amino]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico acido,
- 2-[[6-(1,3-Benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[4-hidroxi-5-(trimetilamonio)pentil]amino]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato,
- 20 - 3-[[5-[[6-(1,3-Benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[4-carboxi-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-2-il]amino]-2-hidroxi-pentil]-dimetil-amonio]propano-1-sulfonato,
- 2-[[6-(1,3-Benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-(4-hidroxibutil)amino]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-[metil(3-sulfopropil)amino]prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico acido,
- 25 - 5-{1-[(Adamantan-1-il)metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}-2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-1,3-tiazol-4-carboxílico acido,
- 5-{1-[(Adamantan-1-il)metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}-2-({6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-ciclopropilpiridazin-3-il}(metil)amino)-1,3-tiazol-4-carboxílico acido,
- 2-[[6-(1,3-Benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[5-[2-(dietilamino)etilamino]-4-hidroxi-pentil]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico acido,
- 30 - 2-[[6-(1,3-Benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[5-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etilamino]pentil]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico acido,

- 2-[[6-(1,3-Benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-(4-hidroxi-5-piperazin-1-il-pentil)amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico acido,
- 2-({6-[(1,3-Benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-[(2S)-3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-yn-1-il]-2-fluorofenoxi}-2-metilpropil]-1,3-tiazol-4-carboxílico acido,
- 2-[4-Aminobutil-[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico acido,
- 2-[5-Aminopentil-[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico acido,
- 2-[[6-(1,3-Benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[3-(dimetilamino)propil]amino]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico acido,
- 2-[[6-(1,3-Benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-metil-amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)but-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico acido,
- 2-[[6-(1,3-Benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[4-hidroxi-5-(trimetilamonio)pentil]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato,
- 3-[2-[3-[4-[3-[2-[[6-(1,3-Benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-metil-amino]-4-carboxi-tiazol-5-il]propoxi]-3-fluoro-fenil]prop-2-inilamino]etil-dimetil-amonio]propano-1-sulfonato,
- 2-[[6-(1,3-Benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[4-hidroxi-5-(4-metilmorfolin-4-io-4-il)pentil]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato,
- 2-[3-[4-[3-[2-[[6-(1,3-Benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-metil-amino]-4-carboxi-tiazol-5-il]propoxi]-3-fluoro-fenil]prop-2-inilamino]etil-trimetil-amonio,
- 2-[[6-(1,3-Benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[6-(trimetilamonio)hexil]amino]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato,
- 2-[[6-(1,3-Benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[5-[2-hidroxietil(dimetil)amonio]pentil]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato,
- 2-[[6-(1,3-Benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[5-[carboximetil(dimetil)amonio]pentil]amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxilato,
- 3-[[5-[[6-(1,3-Benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-[4-carboxi-5-[3-[2-fluoro-4-(E)-3-oxoprop-1-enil]fenoxi]propil]tiazol-2-il]amino]-2-hidroxi-pentil]-dimetil-

amonio]propano-1-sulfonato,

- 2-[[6-(1,3-Benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-metil-amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico ácido,
- 2-[[6-(1,3-Benzotiazol-2-ylamino)-5-methyl-pyridazin-3-yl]-methyl-amino]-5-[3-[4-[1-
5 [(dimethylamino)methyl]-3-bicyclo[1.1.1]pentanyl]phenoxy]propyl]thiazole-4-carboxylic,
- 2-[[6-(1,3-Benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-(3-fosfonopropil)amino]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico ácido,
- 2-({6-[(1,3-Benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(3-carboxipropil)amino)-5-(3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-yn-1-il]-2-fluorofenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico ácido,
- 10 - 2-({6-[(1,3-Benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(3-fosfonopropil)amino)-5-(3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-yn-1-il]-2-fluorofenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico ácido,
- 2-({6-[(1,3-Benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(3-sulfopropil)amino)-5-(3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-yn-1-il]-2-fluorofenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico ácido,
- 2-({6-[(1,3-Benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(4-sulfobutil)amino)-5-(3-{4-[3-(
15 (dimetilamino)prop-1-yn-1-il]-2-fluorofenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico ácido,
- 2-({6-[(1,3-Benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(4-fosfonobutil)amino)-5-(3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-yn-1-il]-2-fluorofenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico ácido,
- 2-({6-[(1,3-Benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(4-carboxibutil)amino)-5-(3-{4-[3-(
20 (dimetilamino)prop-1-yn-1-il]-2-fluorofenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico ácido,
- 2-[{6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(pent-4-yn-1-il)amino]-5-(3-{2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-yn-1-il]fenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico ácido,
- 2-({6-[(1,3-Benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-{3-[2-fluoro-4-(3-{
25 {metil[2-(metilamino)etil]amino}prop-1-yn-1-il]fenoxi}propil)}-1,3-tiazol-4-carboxílico
ácido,
- 2-({6-[(1,3-Benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-[3-(2-fluoro-4-{3-
[(2-hidroxietil)(metil)amino]prop-1-yn-1-il}fenoxi)propil]-1,3-tiazol-4-carboxílico ácido,
- 2-({6-[(1,3-Benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino)-5-{3-[2-fluoro-4-(3-
hidroxiprop-1-yn-1-il)fenoxi]propil}-1,3-tiazol-4-carboxílico ácido,
- 2-[5-azidopentil-[6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metil-piridazin-3-il]amino]-5-[3-[2-
30 fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]-1,3-tiazol-4-carboxílico ácido,

sus enantiómeros y diastereoisómeros, y sus sales de adición con un ácido o una base farmacéuticamente aceptables.

30. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del siguiente grupo:

- 6-[{6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino]-3-[1-({3-[2-(dimetilamino)etoxi]-5,7-dimetiladamantan-1-il}metil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico ácido,
- 5 - 6-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-metil-amino]-3-[1-[[3-[2-(3-hidroxipropilamino)etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico ácido,
- 6-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-metil-amino]-3-[1-[[3-[2-(3-metoxipropilamino)etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico ácido,
- 10 - 6-[{6-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-5-metilpiridazin-3-il}(metil)amino]-3-(1-{[3-(2-{[(3S)-3,4-dihidroxibutil]amino}etoxi)-5,7-dimetiladamantan-1-il]metil}-5-metil-1H-pirazol-4-il)piridina-2-carboxílico ácido,
- 6-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-metil-amino]-3-[1-[[3,5-dimetil-7-(2-morfolinoetoxi)-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico ácido,
- 15 - 6-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-metil-amino]-3-[1-[[3-[2-(2-carboxietilamino)etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico ácido,
- 6-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-metil-amino]-3-[1-[[3-[2-[(3-hidroxifenil)metilamino]etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico ácido,
- 20 - 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-metil-amino]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico ácido,
- 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-(3-hidroxipropil)amino]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico ácido,
- 25 - 2-[[6-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-5-metil-piridazin-3-il]-metil-amino]-5-[3-[2-fluoro-4-(3-pirrolidin-1-ilprop-1-inil)fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico ácido,

sus enantiómeros y diastereoisómeros, y sus sales de adición con un ácido o una base farmacéuticamente aceptables.

31. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30, o una sal de adición del mismo con un ácido o base farmacéuticamente aceptable en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.



**Superintendencia de
Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2025/0010170
Recibo: 25-168688
Fecha: 24/07/2025

CLAUDETTE VERNOT HERNANDEZ
CC: 51.722.517
Pago PSE No: 1140186
CUS: 1651313504

NC Modificación a las reivindicaciones
Request on Patente PCT NC2022/0000700

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 225,000	\$ 225,000
TOTAL					\$ 225,000



Superintendencia de
Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2022/0000700

Recibo: 25-168690

Fecha: 24/07/2025

CLAUDETTE VERNOT HERNANDEZ

CC: 51.722.517

Pago PSE No: 1140189

CUS: 1651322583

Patente PCT

DERIVADOS DE 3,6-DIAMINO-PIRIDAZIN-3-IL, COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN
Y SUS USOS COMO AGENTES PROAPOPTÓTICOS

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-02	Pago unitario reivindicacion adicional patente de invencion (A partir de de undí½cima reivindicacion) (DESCUENTO INTERNET)	21	\$ 56,500	\$ 1,186,500
TOTAL					\$ 1,186,500