

Bogotá D.C., 26 de agosto de 2025

Señora

**Sandra Isabel Calderón Rodríguez.**

DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES.

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

E. S. D.

|                     |                                                                                                                                                |
|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Expediente:</b>  | NC2022/0000612                                                                                                                                 |
| <b>Título:</b>      | DERIVADOS DE 6,7-DIHIDRO-5H-PIRIDO[2,3-C]PIRIDAZIN-8-ILO, COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN Y SUS USOS COMO AGENTES PROAPOPTÓTICOS |
| <b>Solicitante:</b> | LES LABORATOIRES SERVIER<br>VERNALIS (R&D) LIMITED                                                                                             |
| <b>Asunto:</b>      | Respuesta al requerimiento de examen de fondo – Oficio No. 8386 de 29 de mayo 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. 8386 de 29 de mayo de 2022**, efectuado sobre la patente de referencia.

### **I. Del requerimiento de la patente:**

A continuación, nos permitimos dar respuesta a las consideraciones expresadas por el examinador dentro del oficio No. 8386 en los siguientes términos:

#### **1. Modificaciones de las reclamaciones**

##### **1.1.Limitación de la reivindicación 1**

El examinador solicitó la restricción del alcance de la reivindicación 1 basándose en la estructura de los ejemplos para los que se proporcionaron los datos analíticos fisicoquímicos.

En razón a lo anterior, se manifiesta que se presentó una solicitud de modificación del pliego reivindicatorio y en consecuencia, nos permitimos adjuntar al presente escrito el conjunto de reivindicaciones modificadas en las que el significado de los radicales de los compuestos de fórmula (IA) indicados en la reivindicación 1 se limita de acuerdo con los ejemplos proporcionados, tal y como indica el examinador en su requerimiento administrativo.

## **2. No patentabilidad**

El examinador considera que las reivindicaciones originales 26 a 31 y 34 a 36 no son patentables, ya que reivindican un uso para la composición o el compuesto reivindicados.

Dentro del nuevo pliego reivindicatorio aportado en el presente escrito, se suprimen las reivindicaciones originales 26 a 31 y 34 a 36, por lo que la objeción quedaría sin efecto en lo que respecta a dichas reivindicaciones.

## **3. Reivindicaciones**

### ***3.1. Términos «opcionalmente» y «preferiblemente»***

Dentro del nuevo pliego de reivindicaciones los términos «*opcionalmente*» han sido sustituidos por los términos «*que no está sustituido o está sustituido*».

Asimismo, los términos «preferiblemente» han sido eliminados y se han agregado reivindicaciones dependientes que contienen las características preferidas después de «preferiblemente».

### ***3.2. Reivindicaciones 1 a 21***

El examinador considera que la reivindicación 1 no permite definir con precisión el alcance de la protección.

Frente a dicha apreciación, respetuosamente manifestamos nuestro desacuerdo.

Lo anterior, por cuanto en el presente caso, el descubrimiento de potentes inhibidores de BclxL ha llevado a la preparación de compuestos de peso molecular relativamente alto. Por lo tanto, el Markush correspondiente, que abarca 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 221 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 Het1 y G), el alcance de la reivindicación 1 debe considerarse suficientemente respaldado por la descripción. En particular:

- *En cuanto a las definiciones A<sub>4</sub> y A<sub>5</sub>:*

Tanto el átomo de carbono como el de nitrógeno se han ilustrado mediante los ejemplos descritos en la especificación. Por ejemplo:

A<sub>4</sub> y A<sub>5</sub> representan un átomo de carbono (véanse los ejemplos 1-5);

A<sub>4</sub> representa un átomo de carbono y A<sub>5</sub> representa un átomo de nitrógeno (véase el ejemplo 6);

A<sub>4</sub> representa un átomo de nitrógeno y A<sub>5</sub> representa un átomo de carbono (véase el ejemplo 7);

A<sub>4</sub> y A<sub>5</sub> representan un átomo de nitrógeno (véanse los ejemplos 8-221);

- *En cuanto a la definición de Z<sub>1</sub>:*

Z<sub>1</sub> representa un enlace (véanse los ejemplos 122-123), -N(R)- (véase el ejemplo 39) o -O- (véase el ejemplo 65), donde R representa un hidrógeno o un alquilo lineal o ramificado de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (véase el ejemplo 39),

- *En cuanto a la definición de R<sub>1</sub>:*

Tanto un átomo de hidrógeno como un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado se han ilustrado a través de los ejemplos descritos en la especificación. Por ejemplo:

R<sub>1</sub> representa un grupo seleccionado entre:

hidrógeno (véanse los ejemplos 1-10);

alquilo lineal o ramificado C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (véanse los ejemplos 11, 13-221).

- *En cuanto a la definición de R<sub>2</sub>:*

Tanto el átomo de hidrógeno como el grupo metilo se han ilustrado mediante los ejemplos descritos en la especificación. Por ejemplo:

R<sub>2</sub> representa un hidrógeno (véanse los ejemplos 1-15; 17-221) o un metilo (véase el ejemplo 16).

- *En cuanto a la definición de R<sub>3</sub>:*

También consideramos que el alcance de la definición R<sub>3</sub> refleja adecuadamente las estructuras químicas de los compuestos ejemplificados. Por ejemplo:

R<sub>3</sub> representa un grupo seleccionado entre:

hidrógeno (véanse los ejemplos 1-38; 40-64, ...);

-X<sub>1</sub>-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub> (véanse los ejemplos 39, 65);

-X<sub>1</sub>-O-R<sub>c</sub> (véanse los ejemplos 122, 123).

- *En cuanto a la definición de Het<sub>2</sub>:*

Es estrecho y está bien respaldado por las estructuras de los ejemplos o análogos cercanos. En la gran mayoría de los ejemplos, Het<sub>2</sub> representa un resto piridina o tiazol.

- *En cuanto a la definición de R<sub>6</sub>:*

Consideramos que el alcance de la definición R<sub>6</sub> refleja adecuadamente las estructuras químicas de los compuestos ejemplificados. Por ejemplo:

R<sub>6</sub> representa un grupo seleccionado entre:

hidrógeno; (ver ejemplos 1-8, 10-12, 15-16, 18-21, 25, 26, 28, 33, ...)

-X<sub>2</sub>-O-R<sub>7</sub>; (véanse los ejemplos 9, 27, 30-32, 35-91, 98, 101-126, 129, 131, 139, 141, 147, 14, 220, 221) un grupo heteroarileno-R<sub>7</sub> opcionalmente sustituido por un grupo alquilo lineal o ramificado C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (véanse los ejemplos 13, 14, 17, 23, 24, 29, 92-97, 99, 100, 127, 128, 130, 132-138, 140, 142-146, 149-219)

En cuanto a los posibles sustituyentes detallados al final de la reivindicación 1, cabe señalar que esta lista refleja el trabajo de diversificación que suelen realizar los químicos medicinales una vez identificado un armazón general (es decir, la fórmula general (I), tal y como se define en las reivindicaciones modificadas) que conserva la actividad farmacológica sobre el objetivo (es decir, Bcl-xL en el presente caso).

**En conclusión, la definición de Markush propuesta en el conjunto de reivindicaciones modificadas es una generalización razonable de las estructuras de los ejemplos que se han caracterizado plenamente en la especificación y para los que se ha demostrado una actividad (véanse las tablas farmacológicas 1-3 de la descripción, en las que se han probado unos 200 compuestos). A raíz de estas modificaciones y explicaciones, el alcance de la reivindicación 1 para la que se solicita protección quedaría claro y sin ambigüedades para el experto en la materia.**

#### **4. Novedad y actividad inventiva**

##### **4.1. Novedad**



**D1** describe derivados de 3,4-dihidroisoquinolina como inhibidores de la proteína Bcl-xL para su uso como agentes pro-apoptóticos para el tratamiento del cáncer.

**D1** se considera la técnica anterior más cercana, ya que los compuestos de **D1** presentan más similitudes estructurales con respecto a la presente invención.

Los compuestos según la invención se diferencian de **D1** en que:

- (i) Todos presentan un núcleo central heterocíclico [2,3]-fusionado;
- (ii) Todos presentan un grupo de enlace -NH- entre el grupo benzotiazol (Het 1) y el núcleo central; y en ese
- (iii) Los puntos específicos de unión del grupo benzotiazol están en la posición 3 del núcleo central.

El efecto técnico asociado a estas diferencias es que los compuestos de la invención presentan buenas propiedades inhibitorias hacia la proteína Bcl-xL así como su eficacia en el tratamiento del cáncer.

De hecho, el solicitante descubrió inesperadamente que compuestos con las características estructurales (i) a (iii) descritas anteriormente son capaces de inducir la apoptosis de células cancerosas in vivo, desencadenando la regresión tumoral en ratones y, por lo tanto, podrían ser de interés para el tratamiento de patologías que implican una desregulación de la apoptosis, como, por ejemplo, el cáncer, las enfermedades autoinmunes y las enfermedades del sistema inmunitario.

Además, estos compuestos fueron bien tolerados en el modelo de leucemia linfoblástica aguda de células T (LLA-T) MOLT-4 en ratones, sin pérdida de peso clínicamente relevante tras el tratamiento con dosis eficaces, lo que indica un posible margen terapéutico para el uso de estas pequeñas moléculas dirigidas a Bcl-xL en el tratamiento de algunos cánceres (como la LLA-T; véase el Ejemplo D).

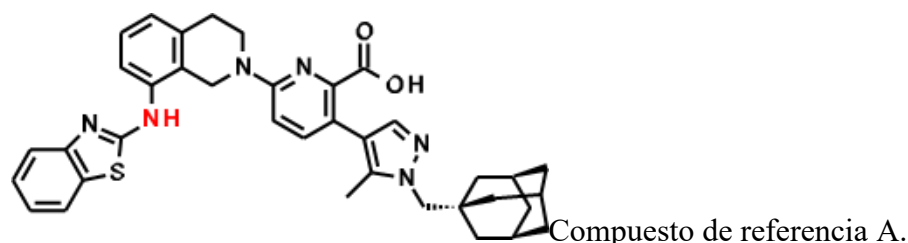
El problema técnico objetivo de la invención es, por tanto, proporcionar nuevos inhibidores de Bcl-xL para su uso como agentes pro-apoptóticos para el tratamiento del cáncer.

En la presente solicitud se describen numerosos compuestos ejemplares (véanse los Ejemplos 1-221), así como estudios farmacológicos in vitro e in vivo con datos relevantes que destacan sus propiedades inhibitorias de Bcl-xL (Ejemplos A a E; Tablas 1 a 5), lo que demuestra que el problema técnico se ha resuelto en todo el alcance de la reivindicación 1, tal como se define en el conjunto de reivindicaciones modificadas.

**D1** no divulga ni sugiere ningún compuesto heterocíclico fusionado [2,3]. En concreto, en **D1** solo se muestran derivados de 3,4-dihidro(1H)isoquinolina, es decir, heterocíclicos fusionados [3,4]. Además, **D1** no divulga ni sugiere sustituir el grupo de enlace amido, entre el grupo benzotiazol y el núcleo central, por un grupo de enlace -NH-, y mucho menos unirlo específicamente en la posición 3 del núcleo central.

Por lo tanto, conociendo el contenido técnico de **D1**, el experto en la materia no podía prever que las características estructurales (i) a (iii) mencionadas anteriormente fueran cruciales para diseñar inhibidores potentes de Bcl-xL, ni que pudieran ser de interés para el tratamiento del cáncer.

No obstante lo anterior, si el experto en la materia decidiera sustituir, por ejemplo, el grupo de enlace amido de los compuestos de fórmula IIa de D1 por un grupo de enlace amino como se indica a continuación:



Se observaría que el compuesto resultante es completamente inactivo sobre Bcl-xL. En apoyo de esto, el compuesto de referencia A se probó utilizando el ensayo de polarización de fluorescencia en las condiciones experimentales detalladas en el ejemplo A de la descripción de la invención (véase la página 355 de la publicación de la OMPI) y utilizando el ensayo MTT en las condiciones experimentales detalladas en el ejemplo C de la descripción (véase la página 360 de la publicación de la OMPI). Teniendo en cuenta ambos ensayos, se puede deducir que el compuesto de referencia A tiene un FP ecKi de  $10^{-3}$  M y un MTT IC<sub>50</sub> > 150  $\mu$ M, mientras que la gran mayoría de los compuestos de la invención tienen un valor Ki inferior o igual a  $10^{-5}$  M, e incluso inferior o igual a  $10^{-9}$  M para los mejores compuestos, y un valor IC<sub>50</sub> inferior o igual a  $10^{-5}$  M e incluso inferior o igual a  $10^{-10}$  M para los mejores compuestos.

En conclusión, a partir de **D1**, el experto en la materia no se ve incitado a incorporar una o todas las características estructurales (i) a (iii) mencionadas anteriormente para diseñar inhibidores potentes de Bcl-xL.

Del mismo modo, **D2** no divulga ni sugiere un compuesto que tenga un patrón de fusión [2,3] y un grupo de enlace -NH- entre el grupo benzotiazol (Het<sub>1</sub>) y el núcleo central.

Por lo tanto, partiendo de **D1** y teniendo en cuenta **D2**, el experto en la materia no habría tenido motivos para sustituir el núcleo central heterocíclico fusionado [3,4] de **D1** por un armazón heterocíclico fusionado [2,3]. Además, **D2** no divulga ni sugiere sustituir el grupo de enlace amido, entre el grupo benzotiazol y el núcleo central, por un grupo de enlace -NH-, y mucho menos fijarlo específicamente en la posición 3 del núcleo central.

En conclusión, los compuestos de la invención presentan al menos tres características distintivas basadas en la divulgación técnica de **D1** y **D2**. Por lo tanto, sin ninguna enseñanza o sugerencia, un experto en la materia no tendría ninguna motivación para seleccionar específicamente una o todas las características estructurales (i) a (iii) mencionadas anteriormente y llegar a los compuestos de la presente invención (tal y como se definen en las reivindicaciones modificadas). Además, como muestran los datos discutidos en el presente documento, no podría predecir razonablemente que los compuestos de la invención serían potentes inhibidores de la proteína Bcl-xL.

Por lo tanto, el experto en la materia, ante el problema objetivo, no habría encontrado información en el estado de la técnica citado para resolver el problema técnico. En consecuencia, la presente invención es inventiva con respecto al estado de la técnica citado.

Los compuestos intermedios de las reivindicaciones originales 37 y 38 (compuestos de fórmulas (VI), (VIII), (IX), (XIV-a), (XIV-b), (XV-a) y (XV)-b) no se describen ni se sugieren en ninguno de los documentos **D1** y **D2**, por lo que también implican una actividad inventiva.

En apoyo la argumentación mencionada, nos permitimos ponerle en conocimiento al examinador que, a la presente invención se le ha reconocido la actividad inventiva con respecto a **D1** dentro del informe preliminar internacional sobre la patentabilidad.

## **5. Unidad de invención**

El examinador considera que las reivindicaciones 1 a 25 y 37-38 tratan de proteger fórmulas Markush que pueden contener cientos de posibilidades para formar compuestos. Por lo tanto, no se puede afirmar que estas reivindicaciones presenten un único concepto inventivo o un grupo de invenciones relacionadas entre sí que compartan las mismas características técnicas y contribuyan de la misma manera a resolver el problema técnico planteado.

Respetuosamente, manifestamos nuestro desacuerdo frente a dichas consideraciones.

Lo anterior por cuanto, la invención reivindicada se refiere a potentes inhibidores de BclxL para su uso como agentes pro-apoptóticos para el tratamiento del cáncer.

El Markush correspondiente, que abarca todos los compuestos ejemplificados, es complejo y está definido por un determinado número de grupos variables. Se han sintetizado y caracterizado completamente unos 221 compuestos que reflejan la diversidad de los sustituyentes definidos en el Markush.

Además, se puede decir que todos los compuestos comparten las mismas características técnicas. En particular:

- (i) Todos presentan un núcleo central heterocíclico [2,3]-fusionado;
- (ii) Todos presentan un grupo de enlace -NH- entre el grupo benzotiazol (Het 1) y el núcleo central; y
- (iii) Los puntos específicos de unión del grupo benzotiazol se encuentran en la posición 3 del núcleo central.

El solicitante descubrió inesperadamente que los compuestos con las características estructurales (i) a (iii) mencionadas anteriormente son capaces de inducir la apoptosis de las células cancerosas in vivo, lo que provoca la regresión tumoral en ratones y, por lo tanto, podrían ser de interés para el tratamiento de patologías que implican una desregulación de la apoptosis, como, por ejemplo, el cáncer, las enfermedades autoinmunes y las enfermedades del sistema inmunitario (ejemplos A a E; tablas 1 a 5).

**Teniendo esto en cuenta lo mencionado y además de las modificaciones propuestas en el nuevo pliego reivindicatorio (limitación de la definición de Het1 y G), se puede afirmar que estas reivindicaciones presentan un único concepto inventivo o un grupo de invenciones relacionadas entre sí que comparten las mismas características técnicas y contribuyen de la misma manera a resolver el problema técnico planteado.**

En consecuencia de lo mencionado, se puede concluir que, a raíz de la modificación del pliego reivindicatorio y de explicaciones expuestas dentro del presente documento, la presente solicitud de patente cumple con los requisitos necesarios para su concesión.

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 los recibos de caja 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](mailto:estrategia@estrategiajuridica.co)

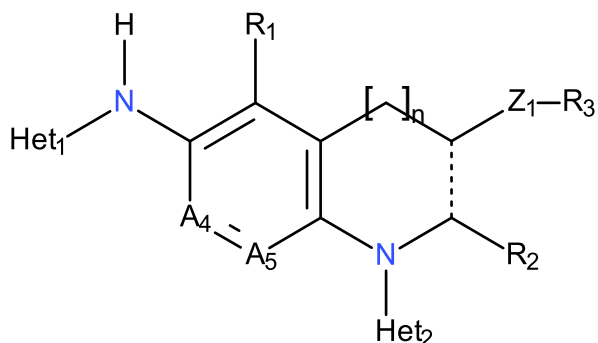
Atentamente,



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

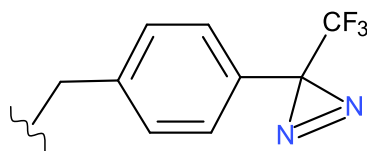
**REIVINDICACIONES MODIFICADAS**

**1.** Un compuesto de fórmula (IA):



Donde:

- 5        ♦  $n=0, 1$  o  $2$ ,
- ♦ ----- representa un enlace simple o doble.
- ♦  $A_4$  y  $A_5$  representan, independientemente uno del otro, un átomo de carbono o de nitrógeno,
- 10       ♦  $Z_1$  representa un enlace,  $-N(R)-$ , or  $-O-$ , donde  $R$  representa un hidrógeno o un alquilo lineal o ramificado de  $C_1-C_6$ ,
- ♦  $R_1$  representa un grupo seleccionado entre: hidrógeno; alquilo lineal o ramificado  $C_1-C_6$ ; cicloalquilo  $C_3-C_6$ ;
- ♦  $R_2$  representa un hidrógeno o un metilo;
- ♦  $R_3$  representa un grupo seleccionado entre: hidrógeno; alquilo lineal o ramificado  $C_1-C_4$ ;  $-X_1-NR_aR_b$ ;  $-X_1-O-R_c$ ; ,
- 15       ♦  $R_a$  y  $R_b$  independientemente uno del otro, representan un grupo seleccionado entre: hidrógeno; heterocicloalquilo;  $-SO_2-$  fenilo, en el que el fenilo puede estar sustituido por un alquilo lineal o ramificado  $C_1-C_6$ ; alquilo lineal o ramificado  $C_1-C_6$  que está sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos hidroxilo;  $C_1-C_6$  alquilenos- $SO_2OH$ ;  $C_1-C_6$  alquilenos- $SO_2O^-$ ;  $C_1-C_6$  alquilenos- $COOH$ ;  $C_1-C_6$  alquilenos- $PO(OH)_2$ ;  $C_1-C_6$  alquilenos- $NR_dR_e$ ;  $C_1-C_6$  alquilenos- $N^+R_dR_eR_f$ ;  $C_1-C_6$  alquilenos-fenilo, en el que el fenilo puede estar sustituido por un grupo  $C_1-C_6$ alkoxi;
- 20       el grupo:

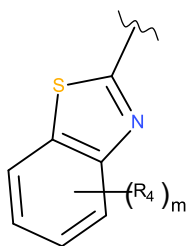


o  $R_a$  y  $R_b$  forman con el átomo de nitrógeno que los lleva un ciclo  $B_1$ ;

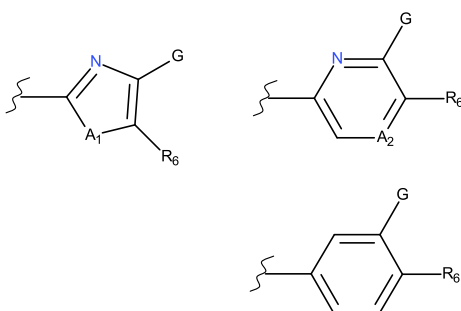
o  $R_a$ ,  $R_b$  y  $R_c$  forman con el átomo de nitrógeno que los lleva un heterocicloalquilo  $C_3$ - $C_8$  puenteado,

- 5 ♦  $R_c$ ,  $R_d$ ,  $R_e$ ,  $R_f$ , independientemente entre sí, representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado de  $C_1$ - $C_6$ ,
- o  $R_d$  y  $R_e$  forma con el átomo de nitrógeno que los transporta a un ciclo  $B_2$ ,
- o  $R_d$ ,  $R_e$  y  $R_f$  forma con el átomo de nitrógeno llevando un heterocicloalquilo  $C_3$ - $C_8$  puenteado,

- 10 ♦  $Het_1$  representa el siguiente grupo:



- ♦  $Het_2$  representa un grupo seleccionado de entre:



- ♦  $A_1$  es  $-NH-$ , S,
- ♦  $A_2$  es CH,
- ♦ G se selecciona del grupo que consiste en:

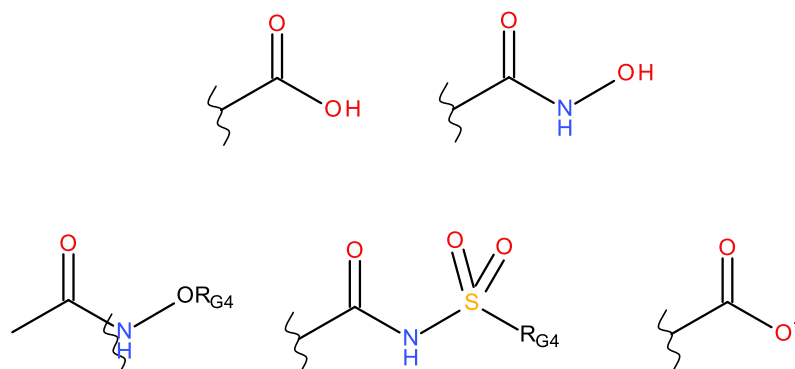
- 15 - $C(O)OR_{G3}$ , - $C(O)NR_{G1}R_{G2}$ , - $C(O)R_{G2}$ , - $NR_{G1}C(O)R_{G2}$ ;

-  $R_{G1}$  y  $R_{G2}$  en cada caso se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_1$ - $C_6$  que no está sustituido o está sustituido por 1 a 3 átomos de

halógeno, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo y -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-fenilo;

- R<sub>G3</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; o

5 R<sub>G1</sub> y R<sub>G2</sub>, junto con el átomo al que está unido cada uno de ellos, se combinan para formar un heterocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>; o, alternatively, G se selecciona del grupo que consiste en:



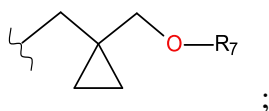
en el que R<sub>G4</sub> se selecciona entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que está sin sustituir o sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>,

10 ♦ R<sub>4</sub> representa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo, un grupo metilo, un grupo hidroxilo o un grupo metoxilo,

♦ R<sub>6</sub> representa un grupo seleccionado de entre:  
hidrogeno;

-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo;

15 -X<sub>2</sub>-O-R<sub>7</sub>;



-X<sub>2</sub>-NSO<sub>2</sub>-R<sub>7</sub>;

-C=C(R<sub>9</sub>)-Y<sub>1</sub>-O-R<sub>7</sub>;

C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo;

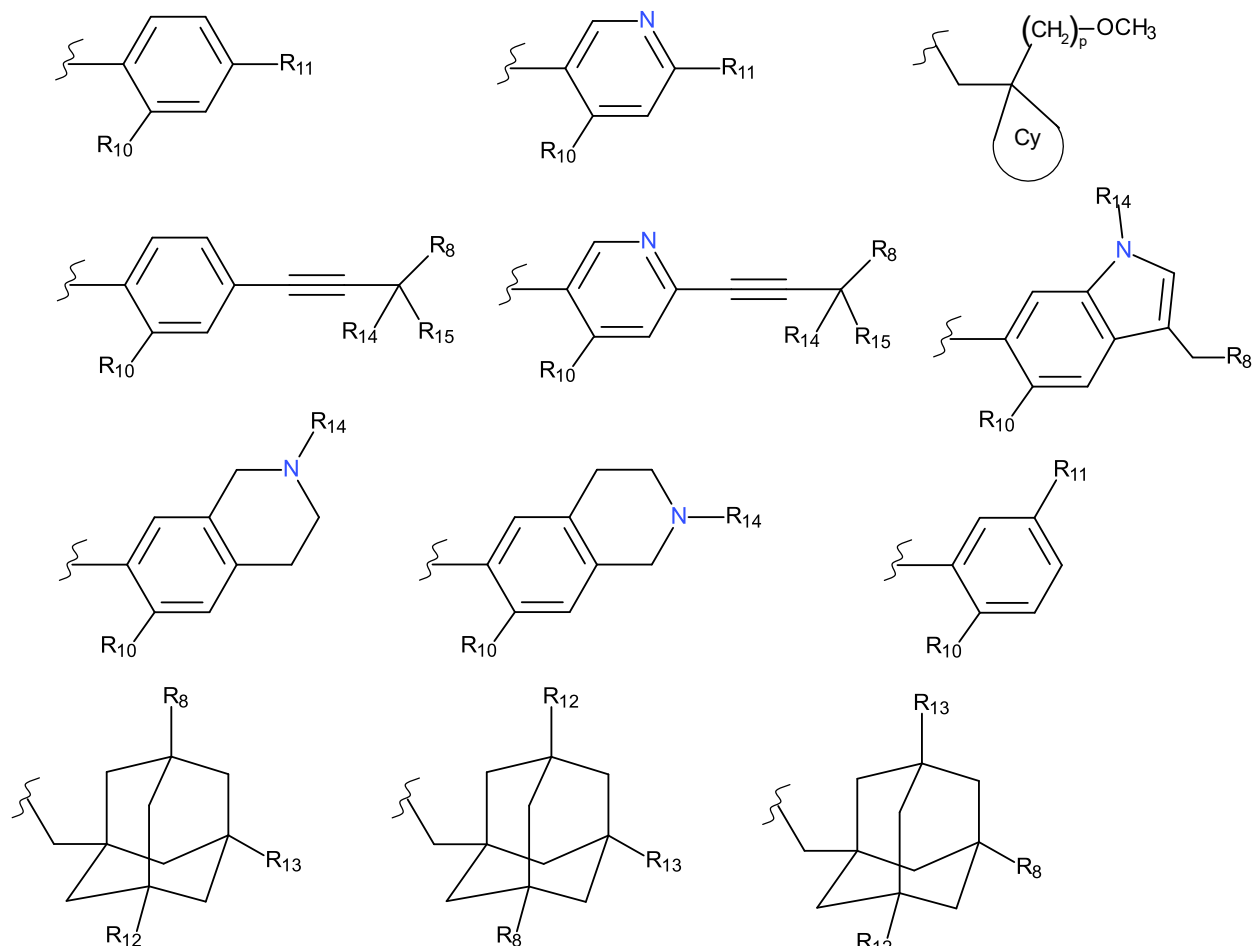
20 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>heterocicloalquilo que está sin sustituir o sustituido por un grupo hidroxilo;

C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>cicloalquileno-Y<sub>2</sub>-R<sub>7</sub>;

Grupo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> heterocicloalquileno-Y<sub>2</sub>-R<sub>7</sub>,

un grupo heteroarileno- $R_7$  que está sin sustituir o sustituido por un grupo alquilo lineal o ramificado  $C_1-C_6$ ,

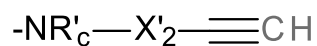
- ♦  $R_7$  representa un grupo seleccionado entre: grupo alquilo lineal o ramificado  $C_1-C_6$ ;  $(C_3-C_6)$ cicloalquilen- $R_8$ ; o:



5

en la que Cy representa un cicloalquilo  $C_3-C_8$ ,

- ♦  $R_8$  representa un grupo seleccionado entre: hidrógeno; alquilo lineal o ramificado  $C_1-C_6$ ,  $-NR'_aR'_b$ ;  $-NR'_aCO-OR'_c$ ;  $-NR'_aCO-R'_c$ ;  $-N^+R'_aR'_bR'_c$ ;  $-O-R'_c$ ;  $-NH-X'_2-N^+R'_aR'_bR'_c$ ;  $-O-X'_2-NR'_aR'_b$ ,  $-X'_2-NR'_aR'_b$ ,  $-NR'_c-X'_2-N_3$  y :



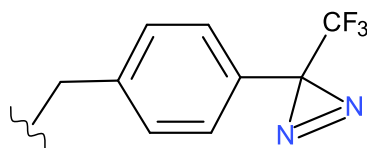
,

10

- ♦  $R_9$  representa un grupo seleccionado entre alquilo lineal o ramificado  $C_1-C_6$ , trifluorometilo, hidroxilo, halógeno, alcoxi  $C_1-C_6$ ,
- ♦  $R_{10}$  representa un grupo seleccionado entre hidrógeno, flúor, cloro, bromo,  $-CF_3$  y

metilo,

- ♦  $R_{11}$  representa un grupo seleccionado entre hidrógeno, halógeno,  $C_1$ - $C_3$ alquileo- $R_8$ , -O-alquileo  $C_1$ - $C_3$ - $R_8$ ,  $-CO-NR_hR_i$  y  $-CH=CH$ -alquileo  $C_1$ - $C_4$ - $NR_hR_i$ ,  $-CH=CH-CHO$ , cicloalquileo  $C_3$ - $C_8$ - $CH_2$ - $R_8$ , heterocicloalquileo  $C_3$ - $C_8$ - $CH_2$ - $R_8$ ,
- 5 ♦  $R_{12}$  y  $R_{13}$ , independientemente uno del otro, representan un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,
- ♦  $R_{14}$  y  $R_{15}$ , independientemente uno del otro, representan un hidrógeno o un grupo metilo, o  $R_{14}$  y  $R_{15}$  forman con el átomo de carbono que los lleva un ciclohexilo,
- ♦  $R_h$  y  $R_i$ , independientemente uno del otro, representan un hidrógeno o un grupo alquilo
- 10 lineal o ramificado  $C_1$ - $C_6$ ,
- ♦  $X_1$  representa un grupo alquileo  $C_1$ - $C_4$  lineal o ramificado que está sin sustituir o sustituido por uno o dos grupos seleccionados entre trifluorometilo, hidroxilo, halógeno, alcoxi  $C_1$ - $C_6$ ,
- ♦  $X_2$  representa un grupo alquileo  $C_1$ - $C_6$  lineal o ramificado que está sin sustituir o
- 15 sustituido por uno o dos grupos seleccionados entre trifluorometilo, hidroxilo, halógeno, alcoxi  $C_1$ - $C_6$ ,
- ♦  $X'_2$  representa un alquileo lineal o ramificado  $C_1$ - $C_6$ ,
- ♦  $R'_a$  y  $R'_b$  ndependientemente uno del otro, representan un grupo seleccionado entre: hidrógeno; heterocicloalquilo;  $-SO_2$ -fenilo, en el que el fenilo puede estar sustituido por
- 20 un alquilo lineal o ramificado  $C_1$ - $C_6$ ; alquilo lineal o ramificado  $C_1$ - $C_6$  que está sin sustituir o sustituido sustituido por uno o dos grupos hidroxilo o alcoxi $C_1$ - $C_6$ ;  $C_1$ - $C_6$ alquileo- $SO_2OH$ ;  $C_1$ - $C_6$ alquileo- $SO_2O^-$ ;
- $C_1$ - $C_6$ alquileo- $COOH$ ;  $C_1$ - $C_6$ alquileo- $PO(OH)_2$ ;  $C_1$ - $C_6$ alquileo- $NR'_dR'_e$ ;
- $C_1$ - $C_6$ alquileo- $N^+R'_dR'_eR'_f$ ;  $C_1$ - $C_6$ alquileo- $O$ - $C_1$ - $C_6$ alquileo- $OH$ ;  $C_1$ - $C_6$ alquileo-
- 25 fenilo, en el que el fenilo puede estar sustituido por un grupo hidroxilo o un grupo $C_1$ - $C_6$ alkoxi;
- el grupo:



o  $R'_a$  y  $R'_b$  forman con el átomo de nitrógeno que los lleva un ciclo  $B_3$ ,

- 30 o  $R'_a$ ,  $R'_b$  y  $R'_c$  forman con el átomo de nitrógeno que los lleva un heterocicloalquilo

C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> puenteado,

- ♦ R'<sub>c</sub>, R'<sub>d</sub>, R'<sub>e</sub>, R'<sub>f</sub>, independientemente entre sí, representan un hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
o R'<sub>d</sub> y R'<sub>e</sub> forman con el átomo de nitrógeno que los lleva un ciclo B<sub>4</sub>,
- 5 o R'<sub>d</sub>, R'<sub>e</sub> y R'<sub>f</sub> forman con el átomo de nitrógeno que los lleva un heterocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> puenteado,
- ♦ Y<sub>1</sub> representa un alquileo lineal o ramificado C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,
- ♦ Y<sub>2</sub> representa un vínculo, -O-, -O-CH<sub>2</sub>-, -O-CO-, -O-SO<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-, -CH<sub>2</sub>-CO-,  
-CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-, -CO-, -CO-O-, -CO-CH<sub>2</sub>-, -CO-NH-CH<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-,  
10 -NH-CO-, -NH-SO<sub>2</sub>-,
- ♦ m=0, 1 o 2,
- ♦ p=1, 2, 3 o 4,
- ♦ B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>3</sub> y B<sub>4</sub>, independientemente entre sí, representan un grupo heterocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, que puede: (i) ser un grupo mono o bicíclico, en el que el grupo bicíclico incluye  
15 un sistema de anillos fusionados, puenteados o espiro, (ii) 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, alquilo lineal o ramificado C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxilo, -NH<sub>2</sub>, oxo o piperidinilo,  
sus enantiómeros y diastereoisómeros, y sus sales de adición con un ácido o una base  
20 farmacéuticamente aceptables.

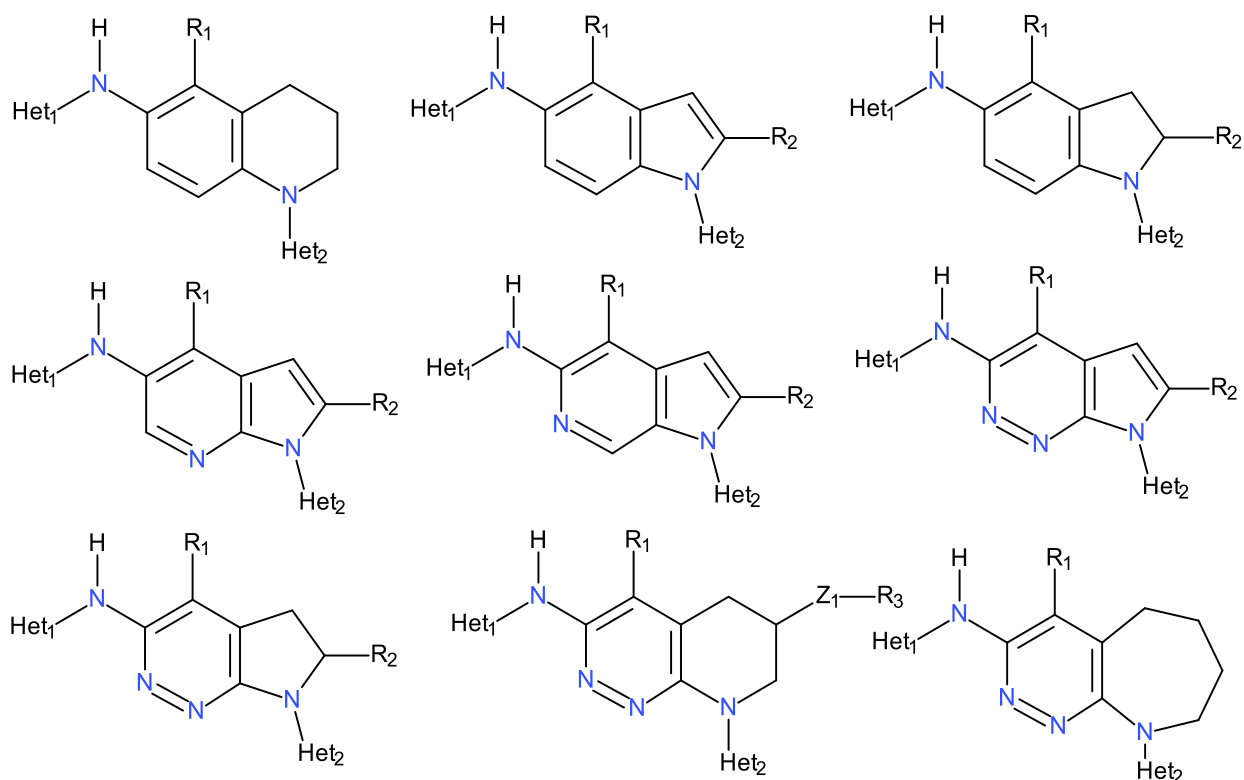
**2.** El compuesto según la reivindicación 1, en el que A<sub>4</sub> y A<sub>5</sub> representan cada uno un átomo de nitrógeno.

**3.** El compuesto según la reivindicación 1 o 2, en el que Z<sub>1</sub> representa -NH- u -O-.

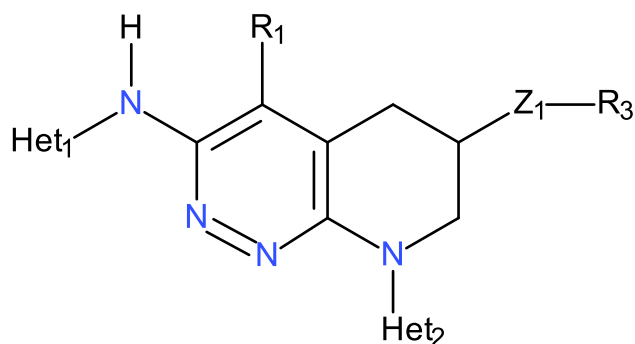
**4.** El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R<sub>3</sub> representa -  
25 X<sub>1</sub>-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>.

**5.** El compuesto según la reivindicación 4, en el que R<sub>3</sub> representa el grupo -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-NH-CH<sub>3</sub>.

**6.** El compuesto según la reivindicación 1, que se selecciona entre::



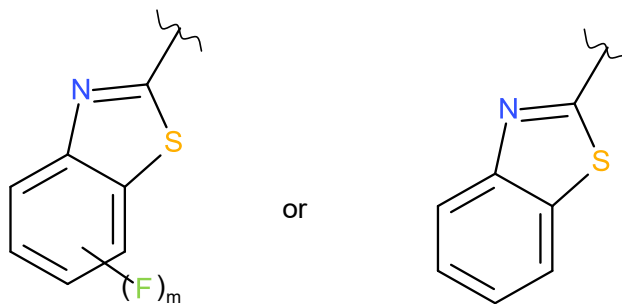
**7.** El compuesto según la reivindicación 6, que es un compuesto de fórmula (IB):



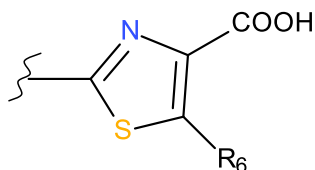
**8.** El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo ciclopropilo.

**9.** El compuesto según la reivindicación 8, en el que R<sub>1</sub> representa un metilo.

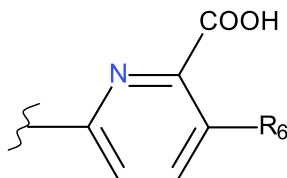
**10.** El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que Het<sub>1</sub> representa:



**11.** El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que Het<sub>2</sub> representa:

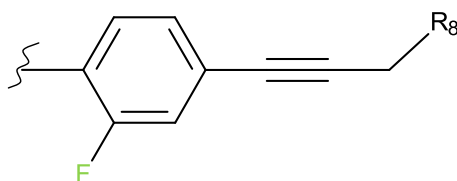


**12.** El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que Het<sub>2</sub> representa:

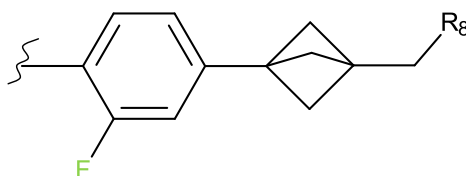


5 **13.** El compuesto según la reivindicación 11, en el que R<sub>6</sub> representa un grupo –X<sub>2</sub>–O–R<sub>7</sub>, en el que X<sub>2</sub> es un grupo propileno.

**14.** El compuesto según la reivindicación 13, en el que R<sub>7</sub> representa el siguiente grupo:

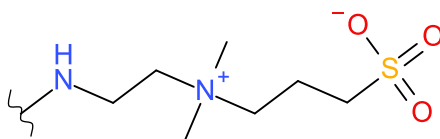


**15.** El compuesto según la reivindicación 13, en el que R<sub>7</sub> representa el siguiente grupo:



10 **16.** El compuesto según la reivindicación 14 o 15, en el que R<sub>8</sub> representa un grupo seleccionado entre: dimetilamino, dietilamino, diisopropilamino, diisobutilamino, metilamino, etilamino, etil(metil)amino, 4-metil-piperazin-1-ilo, piperazin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, azetidín-

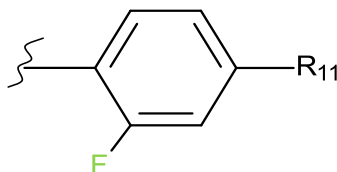
1-ilo, 1-piperidilo, 4-morfolinilo, 4,4-difluoropiperidin-1-ilo, 3,3-difluoropiperidin-1-ilo, 3-hidroxi-1-piperidilo, (1S,5R)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il, 4-(1-piperidil)-1-piperidil, 3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-il, (1S,5R)-6,6-difluoro-3-azabicyclo [3.1.0]hexan-3-ilo, 2-(dimetilamino)etilamino, 3-piperazin-1-ilo, (3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-ilo, (but-3-in-1-ilo)amino, (but-3-in-1-ilo)(metil)amino, (3-azidopropil)amino, (3-azidopropil)(metil)amino (3-aminopropil)amino, (pent-4-in-1-il)amino, metil(pent-4-in-1-il)amino, (prop-2-in-1-il)amino, (hex-5-in-1-il)amino, 3-[(hex-5-in-1-il)(metil)amino, (4-azidobutil)amino, (4-azidobutil)(metil)amino, [2-(2-hidroxietoxi)etil](metil)amino, y:



10

**17.** El compuesto según la reivindicación 14 o 15, en el que R representa un grupo seleccionado entre: bis[(3S)-3,4-dihidroxibutil]amino, amino, [(3S)-3,4-dihidroxibutil]amino, [(3R)-3,4-dihidroxibutil]amino, acetil(metil)amino, 3-hidroxipropilamino.

**18.** El compuesto según la reivindicación 13, en el que R<sub>7</sub> representa:

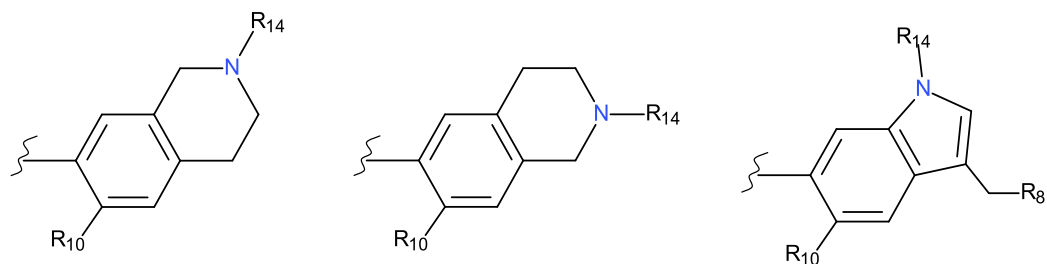


15

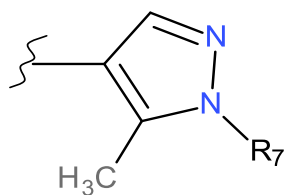
en el que R<sub>11</sub> se selecciona entre 3-(dimetilamino)propilo, 3-(metilamino)propilo, aminometilo, 2-(dimetilamino)etilo, 4-(dimetilamino)butilo, 2-(metilamino)etilo, 4-(metilamino)butilo, 3-(azetidin-1-il)propilo, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propilo, 3-pirrolidin-1-ilpropilo, 3-morfolinopropilo, 3-(1-piperidil)propilo, 3-[(1R,5S)-6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il y 3-(3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-il)propil.

20

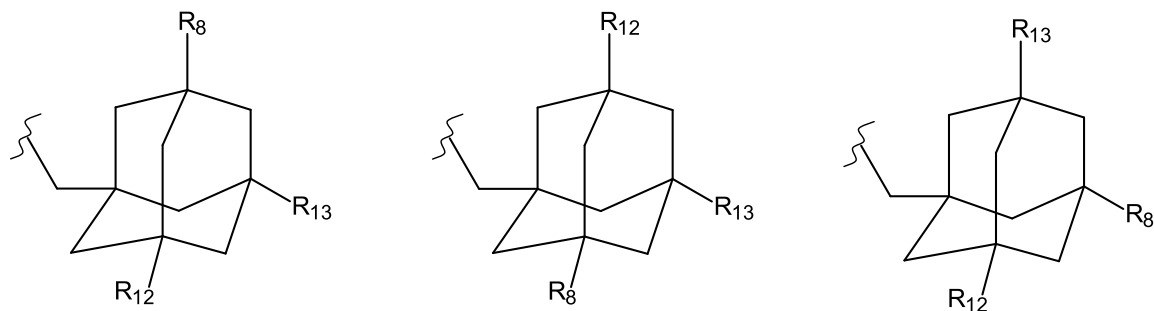
**19.** El compuesto según la reivindicación 13, en el que R<sub>7</sub> representa un grupo seleccionado entre:



**20.** El compuesto según la reivindicación 12, en el que R<sub>6</sub> representa:

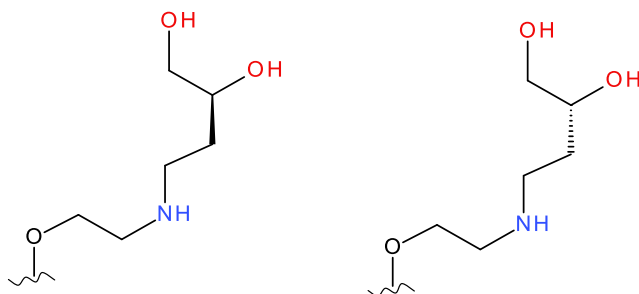


**21.** El compuesto según la reivindicación 20, en el que R<sub>7</sub> representa un grupo seleccionado entre:

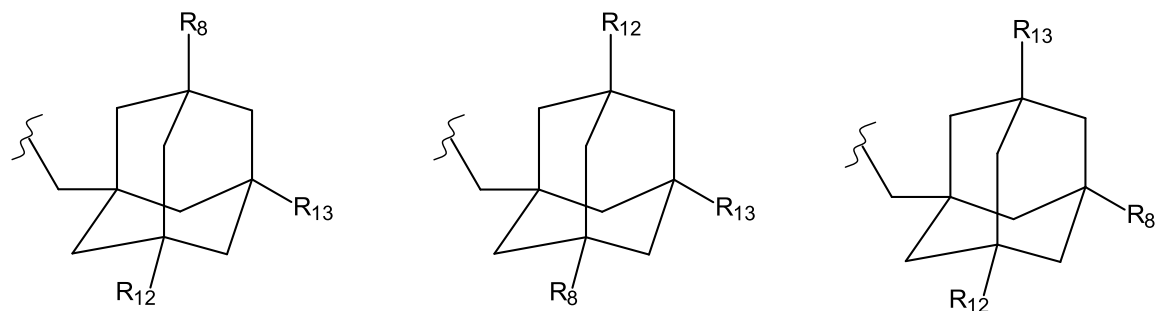


5

en el que R<sub>8</sub> representa un grupo seleccionado entre: hidrógeno, 2-(metilamino)etoxi, 2-(dimetilamino)etoxi, 2-[(2-sulfoetil)amino]etoxi, 2-[metil(2-sulfoetil)amino]etoxi, 4-metilpiperazin-1-ilo y:



10 **22.** El compuesto según la reivindicación 20, en el que R<sub>7</sub> representa un grupo seleccionado entre:



en el que  $R_8$  representa un grupo seleccionado entre: 2-pirrolidin-1-iletoxi, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi, 2-[[ (3R)-3,4-dihidroxibutil]-metil-amino]etoxi, 2-(4-hidroxibutilamino)etoxi, 2-[[3-hidroxi-2-(hidroximetil)propil]amino]etoxi, 2-[bis(2-hidroxietyl)amino]etoxi, 2-[[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]amino]etoxi, 2-[2-(2-hidroxietyl)etilamino]etoxi, 2-[bis(3-hidroxi-2-(hidroximetil)propil)amino]etoxi, 2-(3-hidroxi-2-(hidroximetil)propilamino)etoxi, 2-[bis(4-hidroxibutil)amino]etoxi, 2-morfolinoetoxi, 2-(1-piperidil)etoxi, 2-piperazin-1-iletoxi, 2-(azepan-1-il)etoxi, 2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi, 2-[(4-hidroxifenil)metilamino]etoxi, 2-[2-hidroxietyl(metil)amino]etoxi, 2-[3-metoxipropil(metil)amino]etoxi, 2-[4-hidroxibutil(metil)amino]etoxi, 3-pirrolidin-1-ilpropilo, 3-(dimetilamino)propilo, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propilo, 3-morfolinopropilo, 3-(3-hidroxi-2-(hidroximetil)propilamino)propilo, 3-(4-hidroxibutilamino)propilo, 3-[[ (3S)-3,4-dihidroxibutil]amino]propilo, 3-hidroxi-2-(hidroximetil)propilamino]propilo, 3-[4-hidroxibutil(metil)amino]propilo, 3-[3-hidroxi-2-(hidroximetil)propil(metil)amino]propilo, 3-[3-bis(3-hidroxi-2-(hidroximetil)propil)amino]propilo, 3-piperazin-1-ilpropilo.

**23.** El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 6, en el que  $R_3$  representa  $-X_1-PO(OH)_2$ ,  $-X_1-SO_2(OH)$ ,  $-X_1-NR_aR_b$ ;  $-X_1-N+R_aR_bR_c$ , donde  $R_a$  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- $PO(OH)_2$ .

**24.** El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 7, en el que  $R_8$  representa  $-NR'_aR'_b$ ;  $-N+R'_aR'_bR'_c$ ;  $-NH-X'_2-N+R'_aR'_bR'_c$ , donde  $R'_a$  y  $R'_b$ , o ambos, representan un grupo seleccionado entre  $C_1-C_6$ alquilenos- $SO_2OH$  y  $C_1-C_6$ alquilenos- $PO(OH)_2$ .

**25.** Un compuesto según la reivindicación 1 seleccionado del siguiente grupo:

- Ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[4-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-

carboxílico,

- Ácido 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il}-5-(3-{2-fluoro-4-[3-(metilamino)prop-1-yn-1-il]fenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico,
- 5 - Ácido 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il}-5-(3-{4-[3-(dimetilamino)propil]-2-fluorofenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico,
- Ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(4-metilpiperazin-1-il)but-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-
- 10 carboxílico,
- Ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluoro-4-(3-pirrolidin-1-ilprop-1-inil)fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico,
- Ácido 5-(3-{4-[3-(Azetidin-1-il)prop-1-yn-1-il]-2-fluorofenoxi}propil)-2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il}-1,3-tiazol-
- 15 4-carboxílico,
- Ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(4-metilpiperazin-1-il)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico,
- Ácido 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il}-5-(3-{4-[3-(4,4-difluoropiperidin-1-il)prop-1-yn-1-il]-2-
- 20 fluorofenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico,
- Ácido 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il}-5-(3-{4-[3-(3,3-difluoropiperidin-1-il)prop-1-yn-1-il]-2-
- fluorofenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico,
- 25 - Ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]decan-8-il)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico,
- Ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[4-[3-[(1S,5R)-6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il]prop-1-inil]-2-
- 30 fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico,
- Ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluoro-4-(3-piperazin-1-ilprop-1-inil)fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico,
- Ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[4-[3-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]prop-1-inil]-2-fluoro-

fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico,

- Ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[4-[3-(dietilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico,
- Ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[4-[3-(diisopropilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico,
- Ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[4-[3-[2-(dimetilamino)etilamino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico,
- Ácido 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6-[2-(metilamino)etoxi]-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il}-5-(3-{4-[3-(dimetilamino)prop-1-yn-1-il]-2-fluorofenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico,
- Ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[4-[1-[(dimetilamino)metil]-3-biciclo[1.1.1]pentanil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico,
- Ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-metil-3-(metilamino)but-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico,
- Ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(prop-2-inilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico,
- Ácido 6-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidropirido[2,3-c]piridazin-8(5H)-il}-3-[1-(3-[2-(dimetilamino)etoxi]-5,7-dimetiladamantan-1-il}metil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico,
- Ácido 6-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidropirido[2,3-c]piridazin-8(5H)-il}-3-[1-(3,5-dimetil-7-[2-(metilamino)etoxi]adamantan-1-il}metil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico,
- Ácido 2-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidropirido[2,3-c]piridazin-8(5H)-il}-5-(3-{4-[3-(etilamino)-3-metilbut-1-yn-1-il]-2-fluorofenoxi}propil)-1,3-tiazol-4-carboxílico,
- Ácido 3-{1-[(Adamantan-1-il)metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}-6-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-5H,6H,7H,8H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il}piridina-2-carboxílico,

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

**26.** Un compuesto según la reivindicación 1 seleccionado del siguiente grupo:

- Ácido 6-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidropirido[2,3-c]piridazin-8(5H)-il}-3-[1-({3-[2-(dimetilamino)etoxi]-5,7-dimetiladamantan-1-il}metil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico,
- 5 - Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3,5-dimetil-7-(2-pirrolidin-1-iletoxi)-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico,
- Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3,5-dimetil-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-1-adamantil]metil]-5-metil-
- 10 pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico,
- Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3-[2-(3-hidroxiopropilamino)etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico,
- Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-
- 15 8-il]-3-[1-[[3-[2-(4-hidroxibutilamino)etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico,
- Ácido 6-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidropirido[2,3-c]piridazin-8(5H)-il}-3-(1-{[3-(2-{[(3S)-3,4-dihidroxiutil]amino}etoxi)-5,7-dimetiladamantan-1-il]metil}-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico,
- 20 - Ácido 6-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidropirido[2,3-c]piridazin-8(5H)-il}-3-(1-{[3-(2-{[(3R)-3,4-dihidroxiutil]amino}etoxi)-5,7-dimetiladamantan-1-il]metil}-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico,
- Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-
- 25 8-il]-3-[1-[[3-[2-[2-hidroxietil(metil)amino]etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico,
- Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-
- 30 8-il]-3-[1-[[3-[2-[[3-(3R)-3,4-dihidroxiutil]-metil-amino]etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico,
- Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-
- 8-il]-3-[1-[[3,5-dimetil-7-(2-piperazin-1-iletoxi)-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-

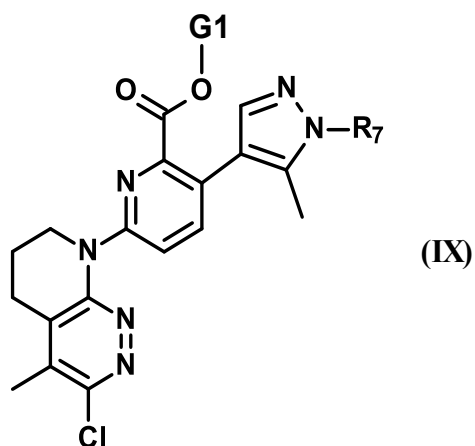
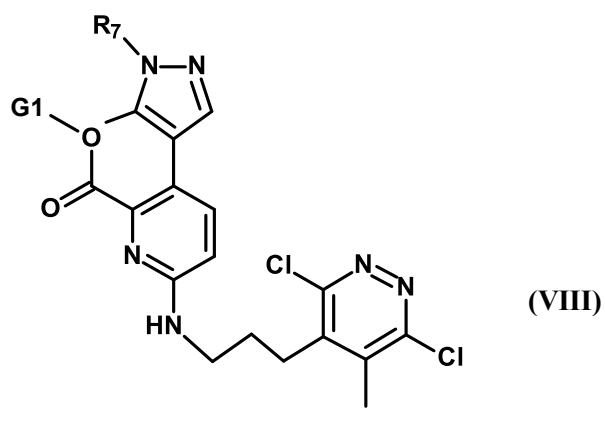
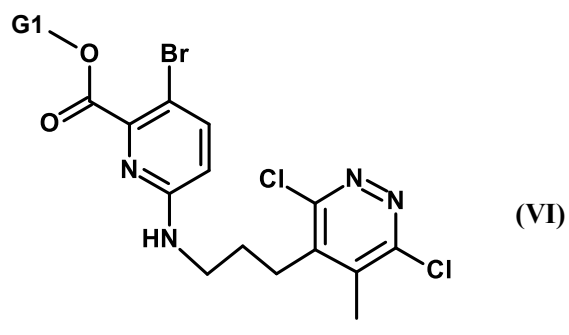
- il]piridina-2-carboxílico,
- 5 - Ácido 6-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidropirido[2,3-c]piridazin-8(5H)-il}-3-[1-({3,5-dimetil-7-[2-(metilamino)etoxi]adamantan-1-il}metil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico,
- Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3,5-dimetil-7-[2-(1-piperidil)etoxi]-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico,
- 10 - Ácido 3-[1-[[3-[2-(azepan-1-il)etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]-6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]piridina-2-carboxílico,
- Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3-[2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico,
- 15 - Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3,5-dimetil-7-(2-morfolinoetoxi)-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico,
- Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3-[2-[3-metoxipropil(metil)amino]etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico,
- 20 - Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3-[2-[2-(2-hidroxietoxi)etilamino]etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico,
- Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3-[2-[[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]amino]etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico,
- 25 - Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3-[2-[[3-hidroxi-2-(hidroximetil)propil]amino]etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico,
- Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3-[2-[bis(2-hidroxietil)amino]etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico,
- 30 - Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[[3-[2-[bis(3-hidroxiopropil)amino]etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico,

- Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[3-[2-[bis(4-hidroxibutil)amino]etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico,
- Ácido 6-{3-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-metil-6,7-dihidropirido[2,3-c]piridazin-8(5H)-il}-3-{1-[(3,5-dimetil-7-{2-[(2-sulfoetil)amino]etoxi}adamantan-1-il)metil]-5-metil-1H-pirazol-4-il}piridina-2-carboxílico,
- Ácido 6-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-3-[1-[3-[2-[(4-hidroxifenil)metilamino]etoxi]-5,7-dimetil-1-adamantil]metil]-5-metil-pirazol-4-il]piridina-2-carboxílico,
- Ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico,
- Ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[4-[3-[(3S)-3,4-dihidroxibutil]amino]prop-1-inil]-2-fluoro-fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico,
- Ácido 2-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-4-metil-6,7-dihidro-5H-pirido[2,3-c]piridazin-8-il]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(3-hidroxipropilamino)prop-1-inil]fenoxi]propil]tiazol-4-carboxílico,

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

- 20 **27.** Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, o una sal de adición del mismo con un ácido o base farmacéuticamente aceptable en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

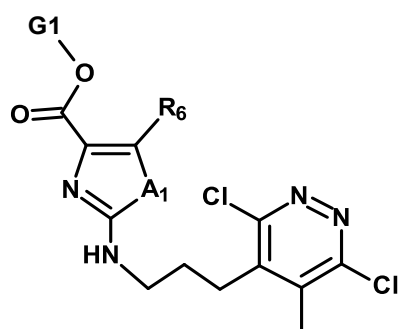
**28.** Intermedio de síntesis seleccionado del siguiente grupo:



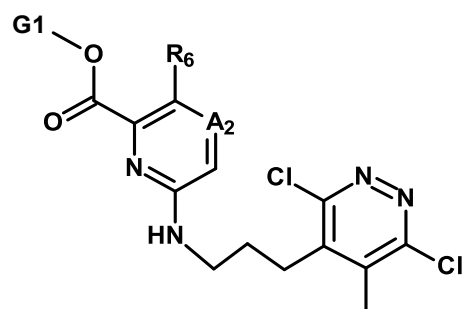
5 en la que  $R_7$  es tal como se define en la reivindicación 1 y G1 representa un grupo alquilo  $C_1$ - $C_6$ .

**29.** Intermedio de síntesis según la reivindicación 30, en el que G1 representa un grupo metilo o un grupo (4-metoxifenil)metilo.

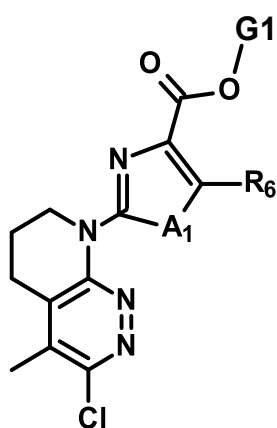
**30.** Intermedio de síntesis seleccionado del siguiente grupo:



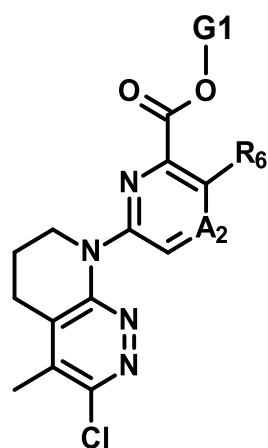
(XIV-a) ;



(XIV-b) ;



(XV-a) ;



(XV-b)

en la que R<sub>6</sub> es tal como se define en la reivindicación 1 y G1 representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

**31.** Intermedio de síntesis según la reivindicación 32, en el que G1 representa un grupo metilo o un grupo (4-metoxifenil)metilo.



Superintendencia de  
Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2025/0011461

Recibo: 25-177886

Fecha: 26/08/2025

CLAUDETTE VERNOT HERNANDEZ

CC: 51.722.517

Pago PSE No: 1152582

CUS: 1728101546

NC Modificación a las reivindicaciones  
Request on Patente PCT NC2022/0000612

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: NC2025/0011461**  
**Recibo: 25-177894**  
**Fecha: 26/08/2025**

**CLAUDETTE VERNOT HERNANDEZ**  
**CC: 51.722.517**  
**Pago PSE No: 1152588**  
**CUS: 1728118327**

NC Modificación a las reivindicaciones  
Solicitado en Patente NC2022/0000612

**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 |