

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-008053-00014-0000

Fecha: 2014-04-11 16:42:54
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 523 RESPUESTA

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 19

Carlos R. Olarte
Juan G. Moura

Alexander Agudelo
Carlos A. Parra
Juan F. Acosta
Andrés Rincón
Mónica Guevara
Andrés Alvarado
María C. Calderón
Mauricio Ávila
José J. Dangond
Gina Cáceres
Isabella Herrera
Zaava Ravid
Alejandro Moura
Miguel F. Porras
Catalina Amaya
Laura M. Escobar
Lorena Andrade
Santiago Uribe
Sergio Arboleda
Carolina Celis
Catalina Jiménez

Medellín

María C. Múnera
Eddie Manotas
Adrián Santamaría

Barranquilla
Gina de Echeona

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente N° 11-008.053

Solicitud de Patente de Invención titulada: "DERIVADOS DE PIRIMIDINA COMO
INHIBIDORES DE CINASA"

Solicitante: IRM LLC

Nuestra Ref.: P2011/000017

RESPUESTA AL OFICIO No. 00282, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 003

DE FECHA 21 DE ENERO DE 2014

(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito adjuntar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio Modificado radicado el 11 de noviembre de 2011.

Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado contiene los siguientes cambios:

- se eliminan las Reivindicaciones 1 a 5 y 11 a 13;

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

- la nueva Reivindicación 1 corresponde a la antigua Reivindicación 6, en la cual se limitó la definición de R^6 , y se incluyeron las definiciones de E, L, R, R^1 , R^3 , R^4 , R^8 , L, R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} y R^5 a partir de la antigua Reivindicación 1;
- las nuevas Reivindicaciones 2 a 5 y 8 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 7 a 10 y 14;
- de la nueva Reivindicación 3 (antigua Reivindicación 8) se eliminó la alternativa donde R^6 es alquilo C_{1-6} ;
- se eliminaron los compuestos de la nueva Reivindicación 5 (antigua Reivindicación 10) que están por fuera del alcance limitado de la invención;
- se incluyeron las nuevas Reivindicaciones 6 y 7, las cuales reclaman específicamente los compuestos 5-cloro-N2-(2-fluoro-5-metil-4-(1-(1,1-dioxido-3-tietanil)-piperidin-4-il)-fenil)-N4-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-pirimidin-2,4-diamina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y 5-cloro-N2-(2-fluoro-5-metil-4-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-piperidin-4-il)-fenil)-N4-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-pirimidin-2,4-diamina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

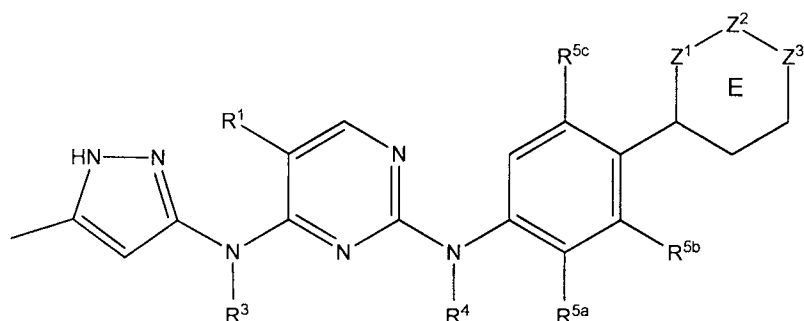
Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial, sino por el contrario, corresponden a una drástica limitación de la materia reclamada.

2. a- La Examinadora argumenta que las Reivindicaciones 1 y 11 no son concisas por el gran número de definiciones del anillo "E", el cual es piperidina, en la mayor parte de los ejemplos, y es piperidin-2-ona, piperazina, morfolino, piperazin-2-ona, oxazolidin-2-ona y piran-2-ona en otros ejemplos. Adicionalmente, se encuentra en las reivindicaciones un gran número de definiciones del radical R^2 , el cual es 5-metil-1H-pirazol en los ejemplos. Se sugiere restringir la solicitud a una generalización razonable de los ejemplos.

b- En primer lugar, llamo respetuosamente la atención de la Examinadora sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en donde se ha limitado drásticamente el alcance de la invención como se señaló en el punto 1 del presente memorial. En particular, las Reivindicaciones 1 a 5 fueron eliminadas, y así, la nueva Reivindicación 1 (antigua Reivindicación 6) presente la formula Markush principal corresponde a la Fórmula (3):

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.



adicionalmente, el anillo E ahora sólo contiene opcionalmente un doble enlace, y Z^1 y Z^2 son CH_2 , y Z^3 es NR^6 o $\text{N}(\text{R}^6)^+-\text{O}^-$, así, dicho anillo solo representa el grupo piperidina que opcionalmente puede tener un doble enlace en el anillo, y en el cual el nitrógeno está sustituido con R^6 , que representa un radical seleccionado entre (a), (b), (c) o (d). Finalmente, al haberse restringido la fórmula Markush el grupo R^2 se limitó al grupo 5-metil-1H-pirazol.

Teniendo en cuenta las drásticas modificaciones introducidas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, considero respetuosamente que éste cumple con los requisitos de claridad y concisión establecidos en la Decisión 486, y a la luz del Manual Andino de Patentes (MAP) y el Instructivo de la SIC, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia comprender inequívocamente el alcance de la materia reclamada.

3. a- La Examinadora señala que las patentes WO2008/005538 (D1) y WO2005/026130 (D2), afectan el nivel inventivo de la presente invención.

La Examinadora argumenta que al comparar los compuestos divulgados en D1 y la presente invención (como se muestra en la Tabla 1 del Oficio No. 00282), se puede concluir que D1, que divulga compuestos que tienen la estructura pirazolil-N-pirimidinil-N-fenil-N-morfolinil útiles para el tratamiento del cáncer al ser inhibidores de quinasas (IGF1R y ABL) difieren en el grupo piperidinil (anillo E) de la presente invención.

No hay evidencia de que el incluir específicamente el sustituyente piperidinil (o demás grupos comprendidos en el anillo E) proporcione compuestos con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaban los compuestos del documento D1, puesto que los compuestos del documento D1 ya reportaban actividad sobre la proteína quinasa y se sabía que eran útiles para el tratamiento del cáncer. Así, los compuestos 13, 17, 23, 60 y 61 divulgados en el documento D1 presentan una $\text{IC}_{50} < 50 \text{ nM}$ en la inhibición de la quinasa del IGF- 1R y en la inhibición de la quinasa BLK y FLK (D1, Págs. 30 y 33 y Párr. [0006], [0007] y [0017]) y los compuestos de la solicitud presentan IC_{50} en la inhibición de la quinasa del IGF-1R, así: el primer compuesto de la Pág. 150

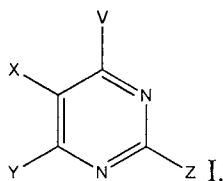
presenta una $IC_{50} = 104$ nM, el último compuesto de la Pág. 150 presenta una $IC_{50} = 805$ nM y el primer compuesto de la Pág. 152 presenta una $IC_{50} = 1930$ nM.

De otra parte, D2 divulga compuestos que tienen la estructura fenil-N-pirimidinil-N- fenil-N-piperidinil inhibidores de la actividad de ALK.

De acuerdo con la Examinadora, una persona medianamente versada en la materia incluiría el sustituyente piperidinil (o demás grupos comprendidos en el anillo E) en los compuestos que se conocen en el documento D1 con la expectativa de que los compuestos mantuviesen su actividad, teniendo en cuenta que la estructura continúa manteniendo la misma distribución estérica de las cargas porque los grupos químicos son muy semejantes. Además, la persona versada esperaría que debido a la semejanza con los compuestos del estado de la técnica, los compuestos alternativos reivindicados tuviesen actividad inhibidora de la proteína quinasa del IGF-1R y de ALK.

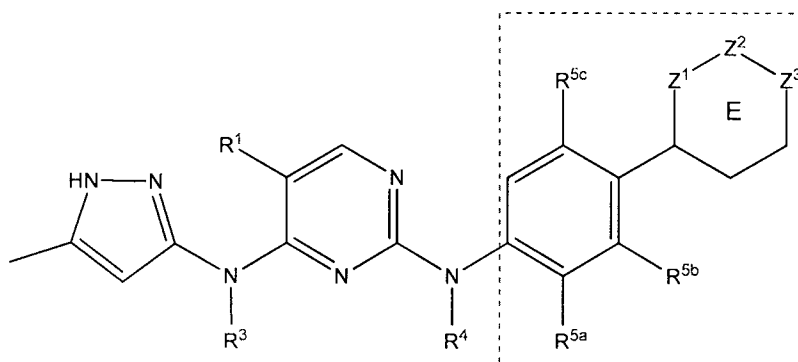
b- En primer lugar, llamo nuevamente la atención de la Examinadora sobre las limitaciones introducidas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en particular, que la presente invención ahora reclama compuestos de **Formula (3)**, en los al hacer las sustituciones de Z^1 y Z^2 y Z^3 en el anillo E, éste representa un grupo piperidina que opcionalmente puede tener un doble enlace en el anillo, y en el cual el nitrógeno está sustituido con R^6 , que representa un radical seleccionado entre (a), (b), (c) o (d).

i) Ahora bien, D1 divulga de manera general compuestos de fórmula I:



Ninguno de los 663 componentes ilustrados en los Ejemplos de D1 (Tabla 1) incluye una fracción fenilo tetra sustituido, en el que el anillo E sea una piperidina o un oxido N de piperidina sustituido (1-sustituido-piperidina-N-oxido), como lo presentan los compuestos de la presente invención.

Es decir, los ejemplos de D1 no presentan o sugieren la presencia de un grupo **fenilo tetra-sustituido con un anillo E como sustituyente** como éste está definido en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto:



Las anteriores diferencias estructurales aplican para los compuestos 13, 17, 23, 60 y 61 de D1 citados específicamente por la Examinadora, los cuales tampoco muestran un grupo fenilo tetra-sustituido. Adicionalmente, todos los compuestos citados presentan un grupo fenilo sustituido por un grupo morfolinilo, mientras que en el presente caso, el grupo fenilo tetra-sustituido está sustituido por un grupo piperidina (anillo E) que opcionalmente contiene un doble enlace.

De hecho, me permito llamar la atención de la Examinadora sobre los compuestos 334, 553, y 566 de D1, los cuales presentan un grupo fenilo sustituido por un grupo piperidina, por lo que corresponden a los compuestos del estado de la técnica más cercanos a la presente invención.. Sin embargo, dichos estos compuestos **exhiben los niveles más bajos de actividad de inhibición de quinasa** como se muestra en la Tabla 2, página 113, de D1. Así, el Ejemplo 334 tiene un **IC₅₀ mayor de 5000 nM** (nivel D en la Tabla 2) y Ejemplos 553 y 566 tienen un IC₅₀ mayor que 500nM (nivel C en la Tabla 2). Es decir, los compuestos de D1 más cercanos a la presente invención, presentan los niveles más bajos de inhibición de quinasas.

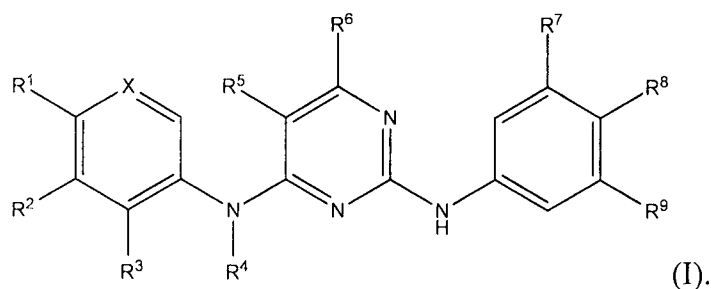
Teniendo en cuenta la información anterior, una persona medianamente versada en la materia, siguiendo las enseñanzas de D1 se inclinaría por los compuestos con mayor actividad, es decir, los que presentarían un IC₅₀ menor que 50 nM o mayor que 50nM (clasificados nivel A o B), los cuales difieren estructuralmente de los compuestos de la presente invención. De hecho, los compuestos 334, 553, y 566 alejarían a dicha persona medianamente versada en la materia de incluir un grupo fenilo sustituido por una piperidina puesto que reportan los niveles más **bajos de inhibición de quinasa**. Ahora bien, dicha persona no encontraría motivación alguna en D1, ninguno de sus ejemplos, para incluir **un fenilo tetra-sustituido**.

Así las cosas, la única razón para considerar que la invención podría derivarse de las enseñanzas de D1 es que se esté partiendo de la información suministrada en la presente solicitud y se pretenda demostrar que teóricamente los compuestos reivindicados podrían haber sido producidos, lo cual corresponde a un análisis en retrospectiva.

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

ii) De otra parte, D2 divulga compuestos de Fórmula (I) útiles en el tratamiento de enfermedades proliferativas, al ser activos como **inhibidores de ALK**:



Ninguno de los compuestos divulgados en D2 comprenden: i) un grupo fenilo tetrasustituido, en particular en posición 2 por un anillo pirimidina y en posición 4 por un anillo piperidina; ii) un grupo amino (imidazol-3-il) en la posición 4 del anillo de pirimidina; iii) un grupo 5-metil-1-pirazolilo en la posición del fenilo/piridina (dependiendo del significado de X) unido a N(R⁴).

De hecho, solamente dos (2) compuestos de los 241 componentes ilustrados en D2 (Tablas 1-14) comprenden una fracción piperidina en la cuarta posición de la fracción de fenilo (Compuesto 46 en Tabla 1). Sin embargo, dicho grupo piperidina no está sustituida con sustituyente R⁶ como se reclama en la Reivindicación 1 de la presente invención. Así, en el mejor de los casos, D2 conduciría a la persona medianamente versada en la materia a producir derivados de N2-(mono-di- o tri- alcoxifenilo),N4-(fenilo/pirimidinilo)pirimidina-2,4-diamina, los cuales difieren estructuralmente de los compuestos de la presente invención.

iii) Ahora bien, llamo respetuosamente la atención de la Examinadora a los resultados de los ensayos biológicos de la Tabla 1 y a la información del final de la página 302 y el primer párrafo de la página 303, donde se indica: “*En general, los compuestos de la invención tienen valores IC₅₀ desde **1nM hasta 10μM**. En algunos ejemplos, los compuestos de la invención tienen valores IC₅₀ desde 0.01 μM hasta 5 μM. En otros ejemplos, los compuestos de la invención tienen valores IC₅₀ desde 0.01 μM hasta 1 μM, o más en particular desde 1 nM hasta 1 μM. En todavía otros ejemplos, los compuestos de la invención tienen valores IC₅₀ de menos de 1 nM o más de 10 μM. Los compuestos de la invención pueden exhibir un porcentaje de inhibición mayor del 50 por ciento, o en otras modalidades, pueden exhibir un porcentaje de inhibición mayor de aproximadamente el 70 por ciento, contra IGF-1R a 10 μM*”.

Como la Examinadora habrá de reconocer, estos valores son significativa menores a los reportados para los compuestos divulgados en D1, y ciertamente aún menores al compararlos con los resultados para los compuestos 334, 553, y 566 que son estructuralmente cercanos a la

presente invención. Adicionalmente, los componentes de D2 son activos (inhiben) un receptor diferente al receptor que inhiben los compuestos de la presente invención.

En este orden de ideas, es evidente que nada en el arte previo citado enseñaba o incluso motivaba a la persona medianamente versada en la materia a producir los compuestos de la presente invención con alguna expectativa de obtener un IC_{50} 500 veces menor que las IC_{50} de los compuestos más cercanos de D1. Siendo así, es claro que estamos ante un efecto sorprendente e inesperado, que de ninguna manera podía derivarse de la información de D1 y D2 por separado o en conjunto, por lo que la presente invención reviste nivel inventivo.

4. Finalmente, me permito informar que para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud, ha sido otorgada la patente US8519129, frente al mismo arte previo citado en el presente caso. De hecho, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto al presente memorial corresponde al concedido en Estados Unidos.

Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, considero que dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para concluir la aceptación de dichas patentes resultan equivalentes a los que la SIC debe emplear.

5. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por la Examinadora en su primer examen de fondo, han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

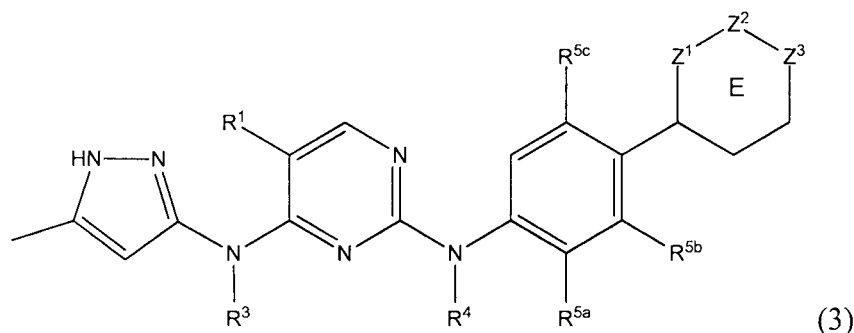
T.P. 74.295

Anexo: Capítulo Reivindicatorio Modificado

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Primer Examen de Fondo)

1. Un compuesto de la Fórmula (3):



o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un tautómero del mismo;

en donde el anillo E puede contener opcionalmente un doble enlace;

en donde R^{5b} es H; y R^{5a} y R^{5c} son independientemente halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con un halógeno, ciano o $C(O)O_{0-1}R^8$;

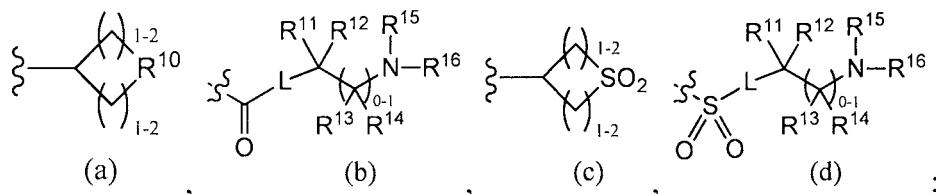
Z^1 y Z^2 son CH_2 ;

Z^3 es NR^6 o $N(R^6)^+-O^-$;

R^1 es halógeno o un alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado;

R^3 y R^4 son cada uno H;

R^6 es un radical seleccionado de formula (a), (b), (c) o (d):



L es $(CR_2)_{1-4}$ o un enlace; en donde R es independientemente H o un alquilo C_{1-6} ;

R^{10} es O, S, NR^{17} , donde R^{17} es H, alquilo C_{1-6} , SO_2R^{8a} o CO_2R^{8a} y R^{8a} es alquilo C_{1-6} ;

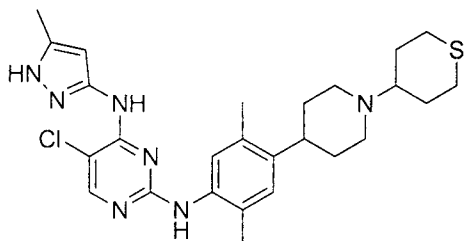
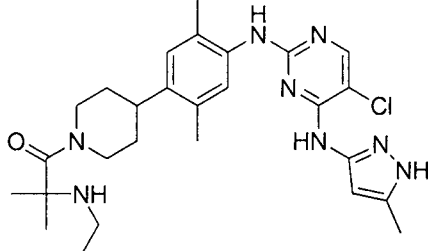
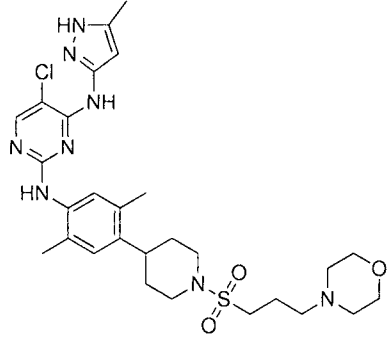
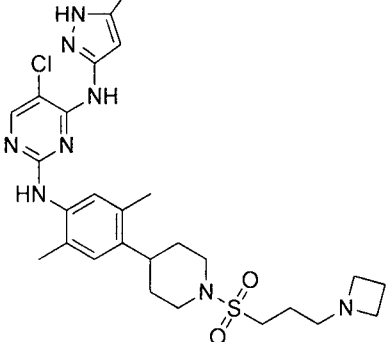
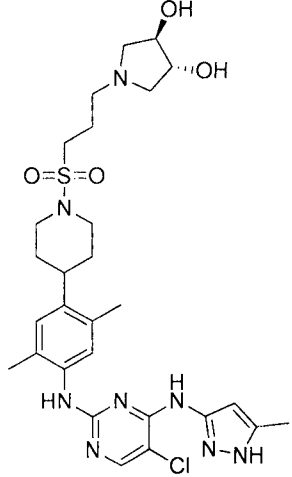
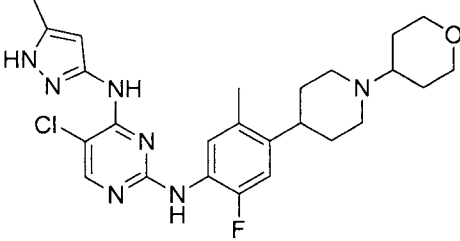
R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} se seleccionan independientemente entre H; alcoxilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , o alquinilo C_{2-6} , cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con grupos halógeno, amino, o hidroxilo;

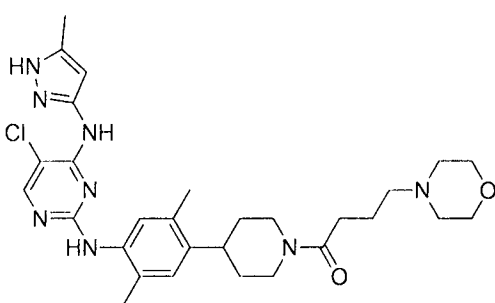
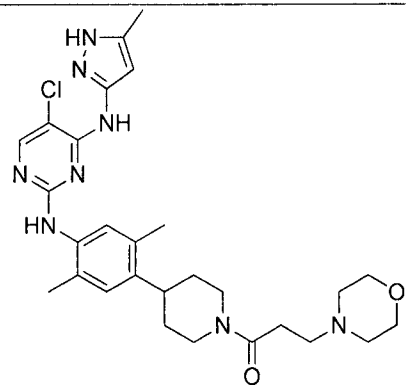
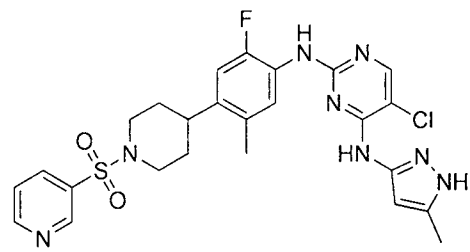
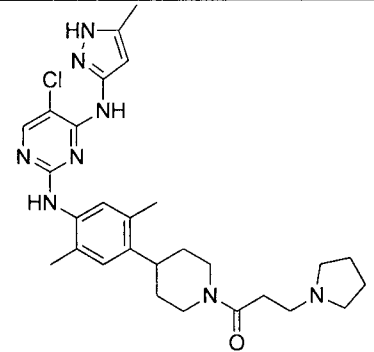
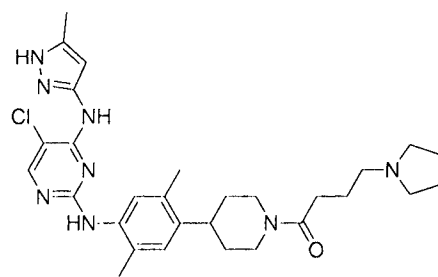
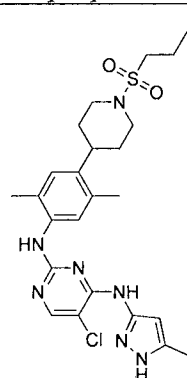
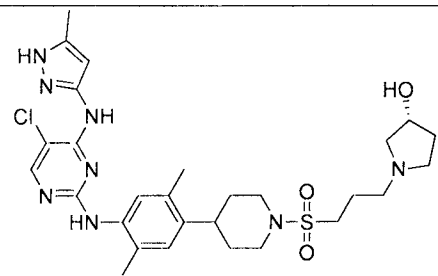
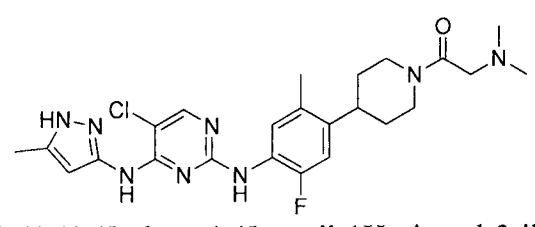
o R^{11} y R^{12} , R^{12} y R^{15} , R^{15} y R^{16} , R^{13} y R^{14} , o R^{13} y R^{15} , junto con los átomos con los que están unidos, pueden formar un anillo de 3 a 7 miembros, saturado, insaturado, o parcialmente insaturado que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, y opcionalmente sustituido con oxo y de 1 a 3 grupos R^5 ;

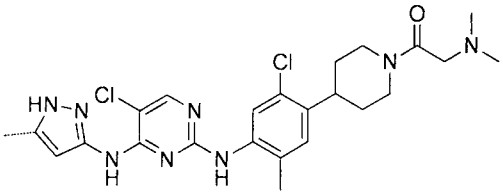
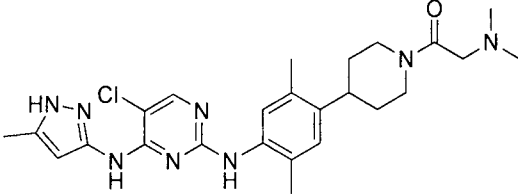
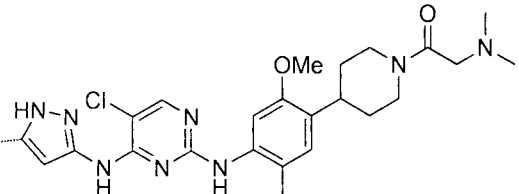
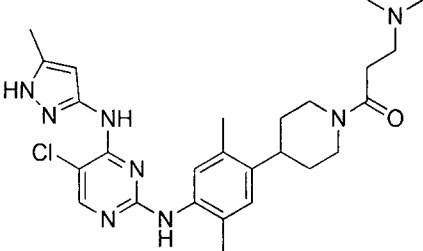
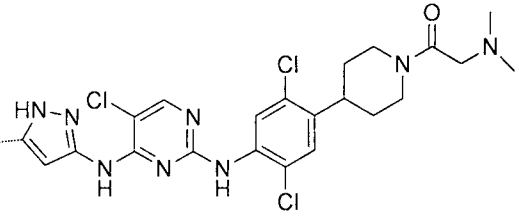
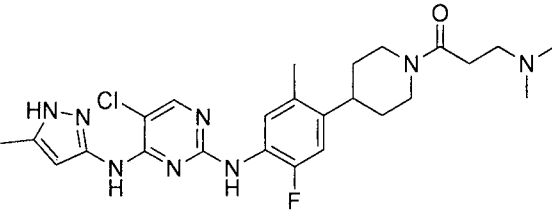
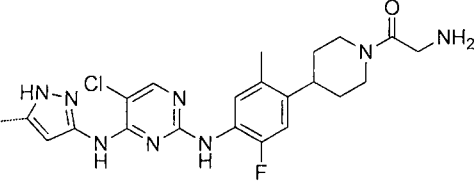
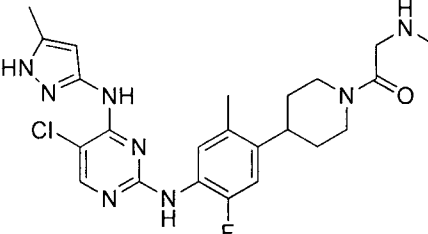
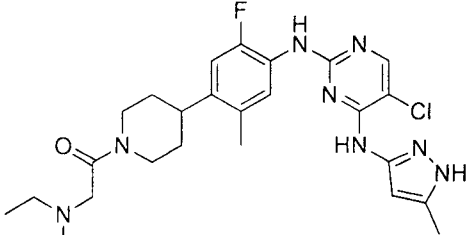
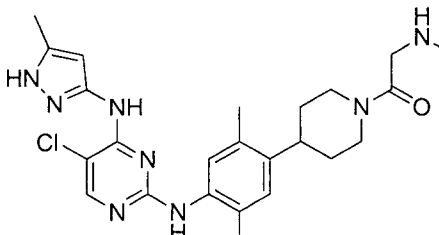
en donde R^5 es halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con halógeno, alcoxilo C_{1-6} sustituido con halógeno, ciano o $C(O)O_{0-1}R^8$; y

R^8 es alquilo C_{1-6} .

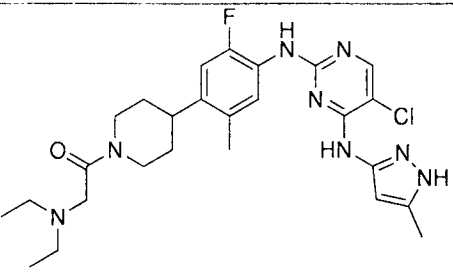
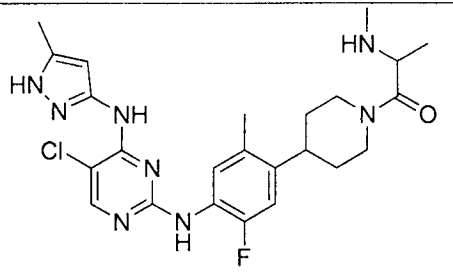
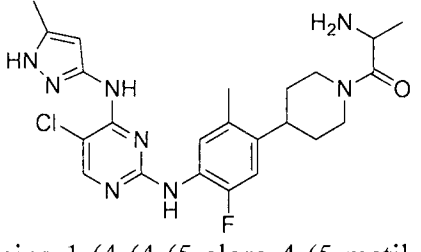
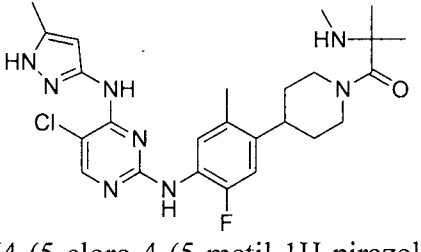
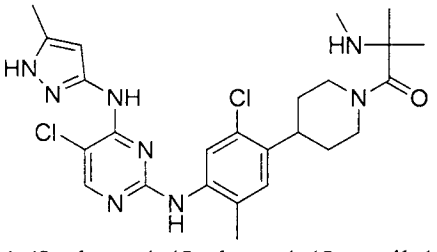
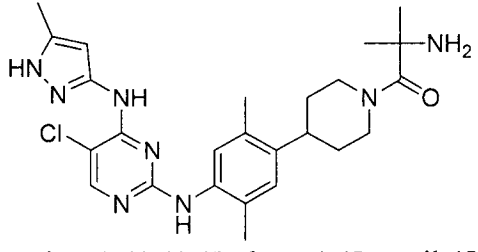
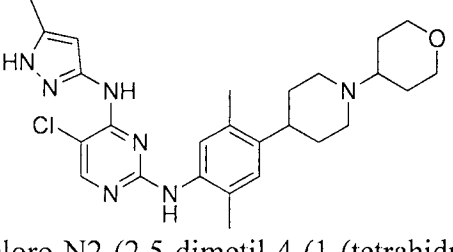
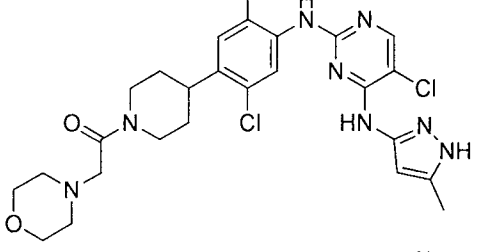
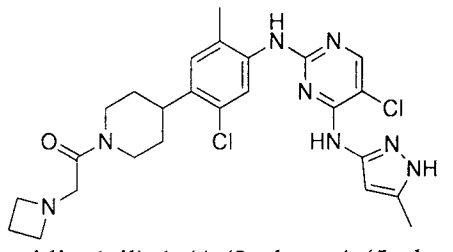
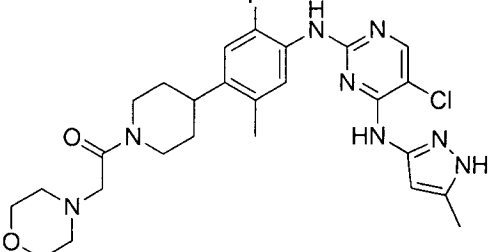
2. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde R^{5a} es halógeno y R^{5c} es alquilo C_{1-6} .
3. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde R^6 es un radical de fórmula (a) o (c); y R^{10} es O.
4. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde R^1 es un halógeno.
5. Un compuesto o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, en donde dicho compuesto es seleccionado a partir del grupo:

 5-cloro-N2-(2,5-dimetil-4-(1-(tetrahydro-2H-tiopiran-4-il)-piperidin-4-il)-fenil)-N4-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-pirimidin-2,4-diamina	 1-(4-(4-(5-cloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-il-amino)-pirimidin-2-il-amino)-2,5-dimetil-fenil)-piperidin-1-il)-2-(etil-amino)-2-metil-propan-1-ona
 5-cloro-N2-(2,5-dimetil-4-(1-(3-morfolinopropil-sulfonil)-piperidin-4-il)-fenil)-N4-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-pirimidin-2,4-diamina	 N2-(4-(1-(3-(azetidin-1-il)-propil-sulfonil)-piperidin-4-il)-2,5-dimetil-fenil)-5-cloro-N4-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-pirimidin-2,4-diamina
 (3R,4R)-1-(3-(4-(4-(5-cloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-il-amino)-pirimidin-2-il-amino)-2,5-dimetil-fenil)-piperidin-1-il-sulfonil)-2,5-dimetil-4-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-piperidin-4-il)-fenil)-N4-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-pirimidin-2,4-diamina	 5-cloro-N2-(2-fluoro-5-metil-4-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-piperidin-4-il)-fenil)-N4-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-pirimidin-2,4-diamina

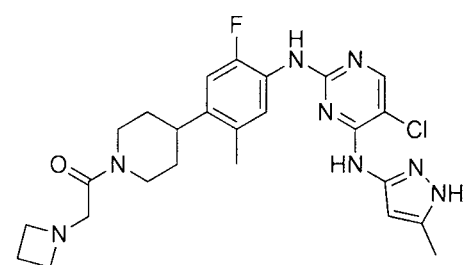
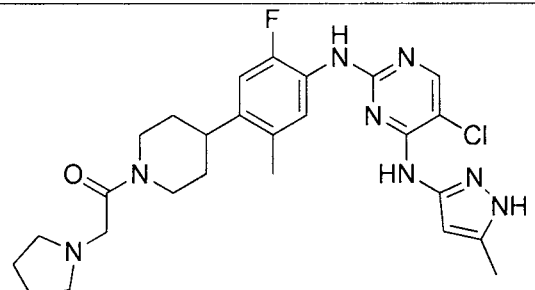
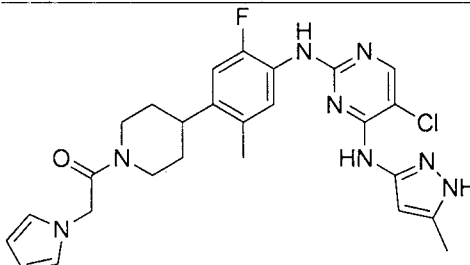
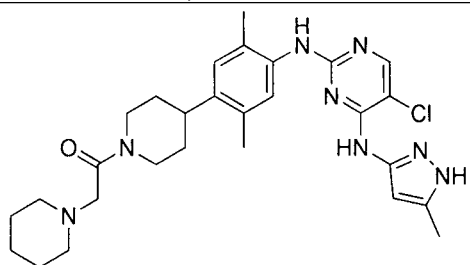
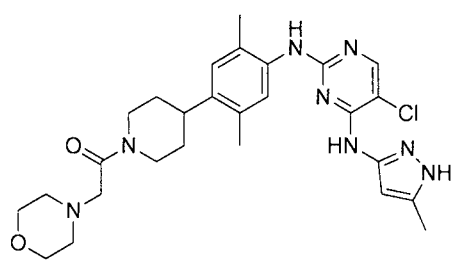
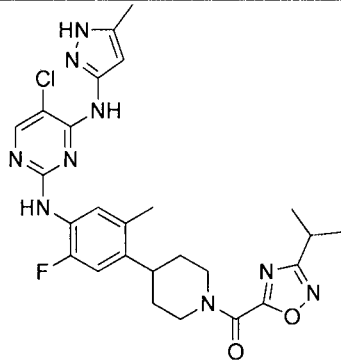
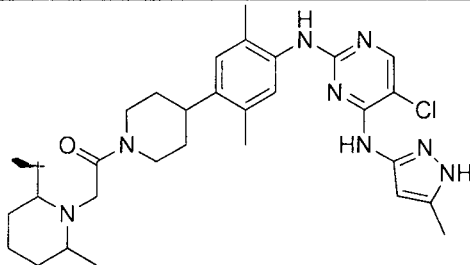
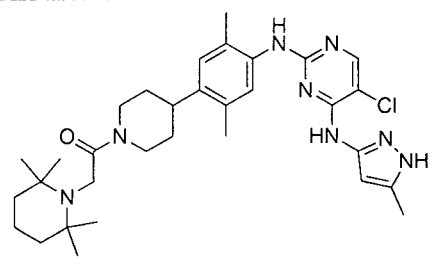
propil)-pirrolidin-3,4-diol  1-(4-(4-(5-cloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-il-amino)-pirimidin-2-il-amino)-2,5-dimetil-fenil)-piperidin-1-il)-4-morfolinobutan-1-ona	 1-(4-(4-(5-cloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-il-amino)-pirimidin-2-il-amino)-2,5-dimetil-fenil)-piperidin-1-il)-3-morfolino-propan-1-ona
 5-cloro-N2-(2-fluoro-5-metil-4-(1-(piridin-3-il-sulfonil)-piperidin-4-il)-fenil)-N4-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-pirimidin-2,4-diamina	 1-(4-(4-(5-cloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-il-amino)-pirimidin-2-il-amino)-2,5-dimetil-fenil)-piperidin-1-il)-3-(pirrolidin-1-il)-propan-1-ona
 1-(4-(4-(5-cloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-il-amino)-pirimidin-2-il-amino)-2,5-dimetil-fenil)-piperidin-1-il)-4-(pirrolidin-1-il)-butan-1-ona	 5-cloro-N2-(2,5-dimetil-4-(1-(3-(pirrolidin-1-il)-propil-sulfonil)-piperidin-4-il)-fenil)-N4-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-pirimidin-2,4-diamina
 (R)-1-(3-(4-(4-(5-cloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-il-amino)-pirimidin-2-il-amino)-2,5-dimetil-fenil)-piperidin-1-il-sulfonil)-propil)-pirrolidin-3-ol	 1-(4-(4-(5-cloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-il-amino)-pirimidin-2-il-amino)-5-fluoro-2-metil-fenil)-piperidin-1-il)-2-(dimetil-amino)-etanona

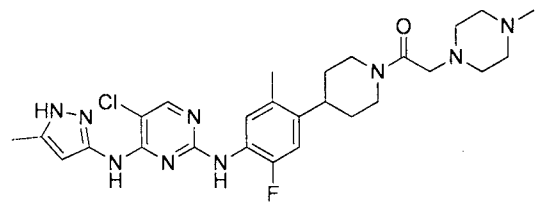
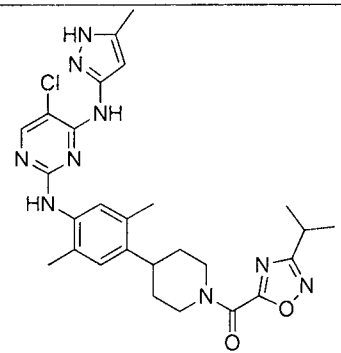
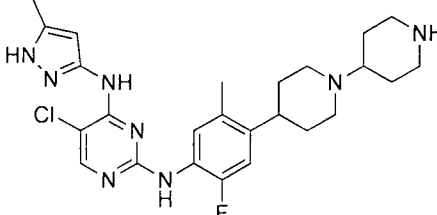
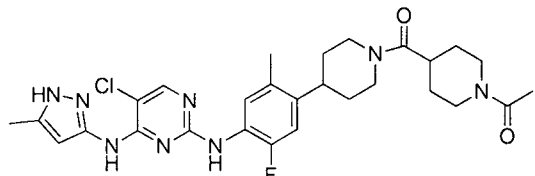
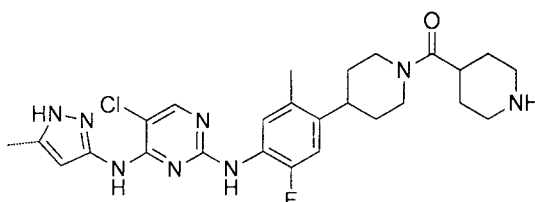
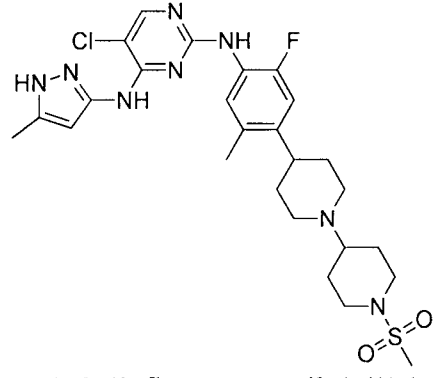
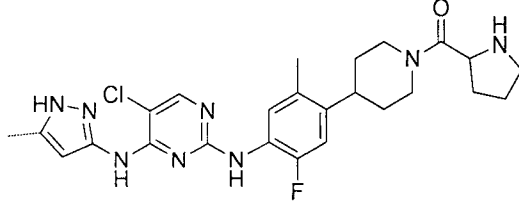
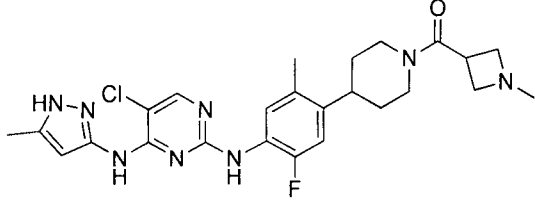
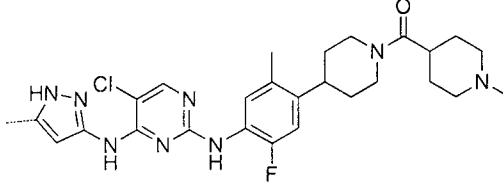
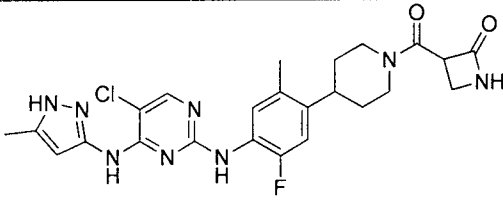
 1-(4-(2-cloro-4-(5-cloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-il-amino)-pirimidin-2-il-amino)-5-metil-fenil)-piperidin-1-il)-2-(dimetil-amino)-etanona	 1-(4-(4-(5-cloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-il-amino)-pirimidin-2-il-amino)-2,5-dimetil-fenil)-piperidin-1-il)-2-(dimetil-amino)-etanona
 1-(4-(4-(5-cloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-il-amino)-pirimidin-2-il-amino)-2-metoxi-5-metil-fenil)-piperidin-1-il)-2-(dimetil-amino)-etanona	 1-(4-(4-(5-cloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-il-amino)-pirimidin-2-il-amino)-2,5-dimetil-fenil)-piperidin-1-il)-3-(dimetil-amino)-propan-1-ona
 1-(4-(2,5-dicloro-4-(5-cloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-il-amino)-pirimidin-2-il-amino)-5-metil-fenil)-piperidin-1-il)-2-(dimetil-amino)-etanona	 1-(4-(4-(5-cloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-il-amino)-pirimidin-2-il-amino)-5-fluoro-2-metil-fenil)-piperidin-1-il)-3-(dimetil-amino)-propan-1-ona
 2-amino-1-(4-(4-(5-cloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-il-amino)-pirimidin-2-il-amino)-5-fluoro-2-metil-fenil)-piperidin-1-il)-etanona	 1-(4-(4-(5-cloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-il-amino)-pirimidin-2-il-amino)-5-fluoro-2-metil-fenil)-piperidin-1-il)-2-(metil-amino)-etanona
 1-(4-(4-(5-cloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-il-amino)-pirimidin-2-il-amino)-5-fluoro-2-metil-fenil)-piperidin-1-il)-2-(di-etil-amino)-etanona	 1-(4-(4-(5-cloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-il-amino)-pirimidin-2-il-amino)-5-fluoro-2-metil-fenil)-piperidin-1-il)-2-(metil-amino)-etanona

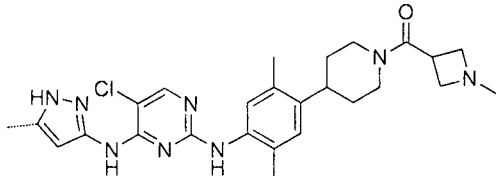
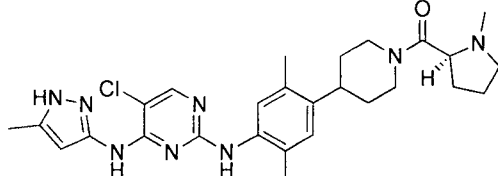
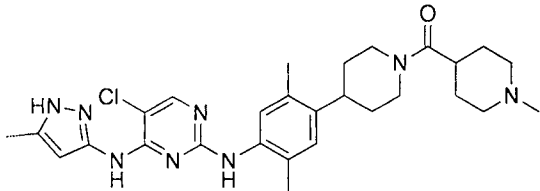
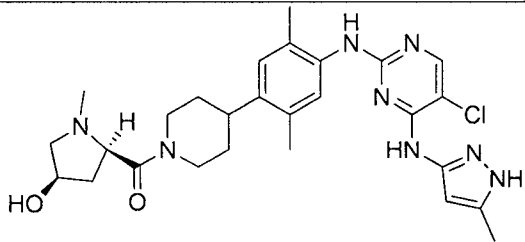
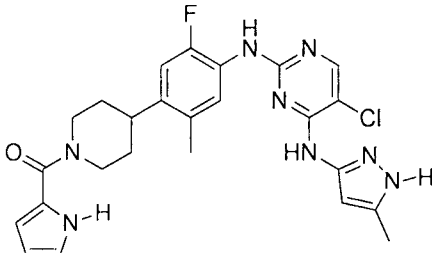
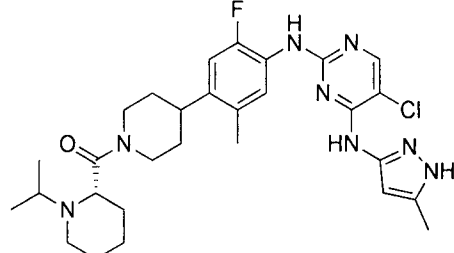
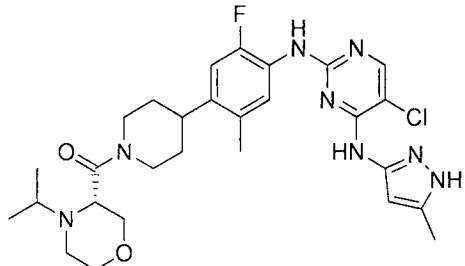
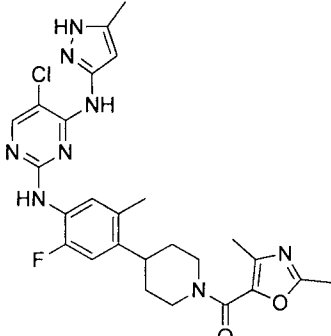
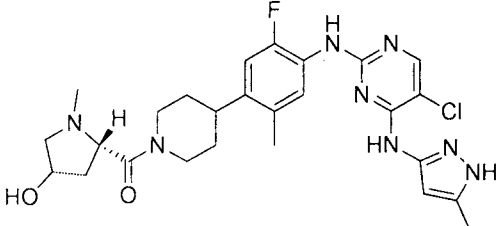
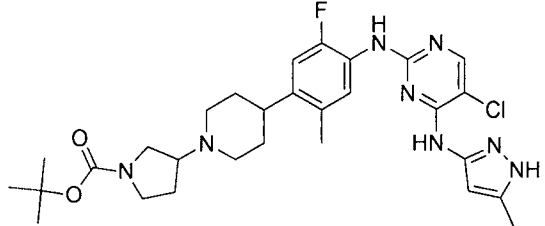
12

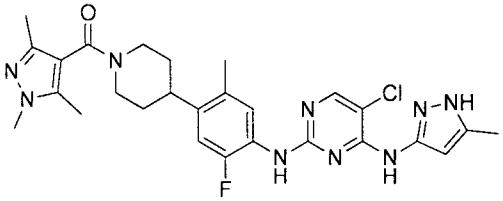
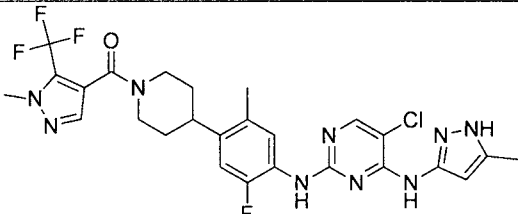
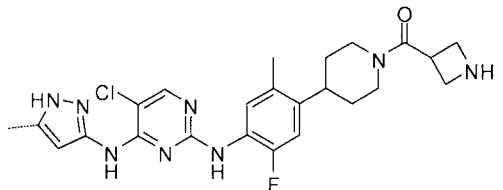
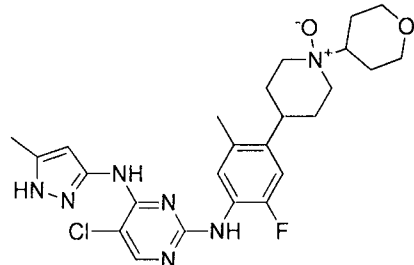
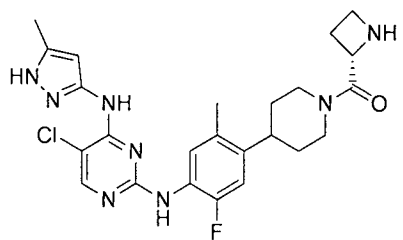
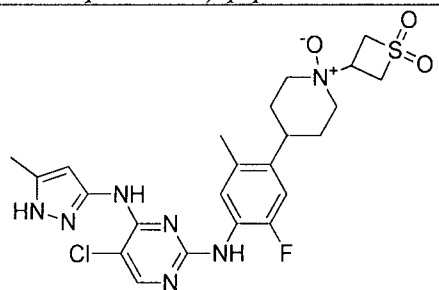
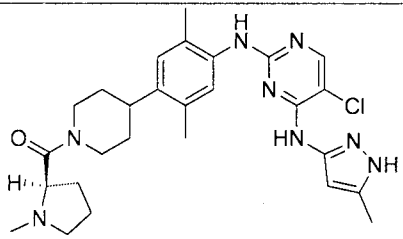
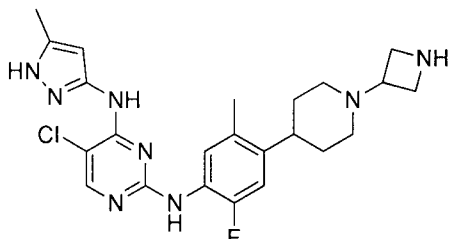
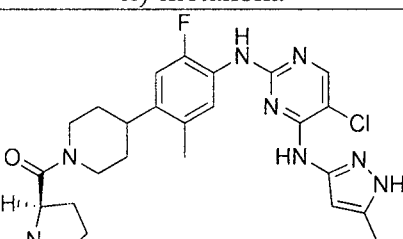
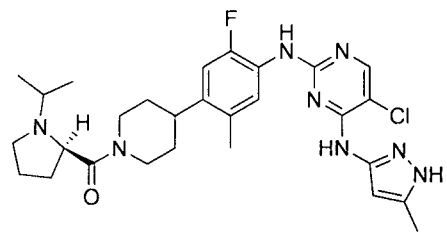
 1-(4-(4-(5-cloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-il-amino)-pirimidin-2-il-amino)-5-fluoro-2-metil-fenil)-piperidin-1-il)-2-(dietil-amino)-etanona	 1-(4-(4-(5-cloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-il-amino)-pirimidin-2-il-amino)-5-fluoro-2-metil-fenil)-piperidin-1-il)-2-(metil-amino)-propan-1-ona
 2-amino-1-(4-(4-(5-cloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-il-amino)-pirimidin-2-il-amino)-5-fluoro-2-metil-fenil)-piperidin-1-il)-propan-1-ona	 1-(4-(4-(5-cloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-il-amino)-pirimidin-2-il-amino)-5-fluoro-2-metil-fenil)-piperidin-1-il)-2-metil-2-(metil-amino)-propan-1-ona
 1-(4-(2-cloro-4-(5-cloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-il-amino)-pirimidin-2-il-amino)-5-metil-fenil)-piperidin-1-il)-2-metil-2-(metil-amino)-propan-1-ona	 2-amino-1-(4-(4-(5-cloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-il-amino)-pirimidin-2-il-amino)-2,5-dimetil-fenil)-piperidin-1-il)-2-metil-propan-1-ona
 5-cloro-N2-(2,5-dimetil-4-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-piperidin-4-il)-fenil)-N4-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-pirimidin-2,4-diamina	 1-(4-(2-cloro-4-(5-cloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-il-amino)-pirimidin-2-il-amino)-5-metil-fenil)-piperidin-1-il)-2-morfolino-etanona
 2-(azetidin-1-il)-1-(4-(2-cloro-4-(5-cloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-il-amino)-pirimidin-2-il-amino)-5-metil-fenil)-piperidin-1-il)-etanona	 1-(4-(4-(5-cloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-il-amino)-pirimidin-2-il-amino)-5-fluoro-2-metil-fenil)-piperidin-1-il)-2-morfolino-etanona

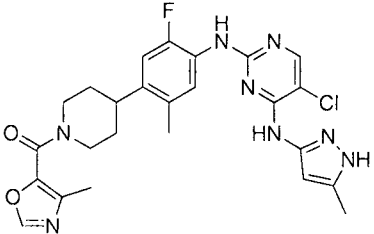
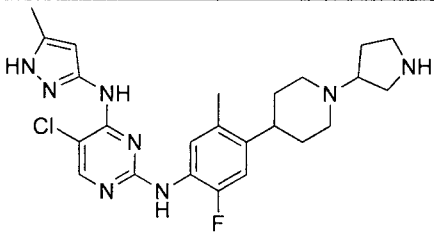
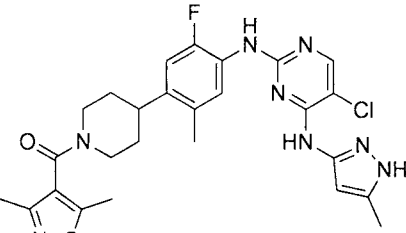
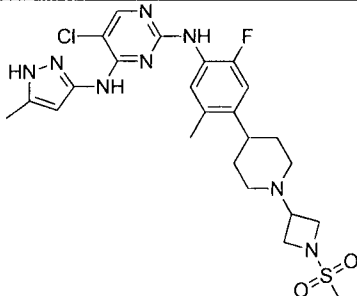
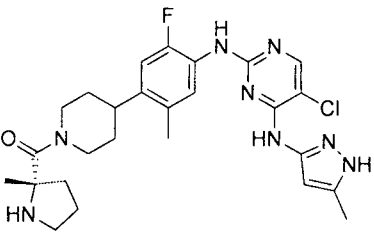
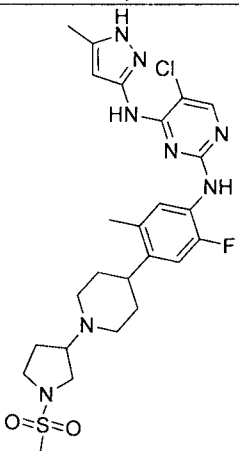
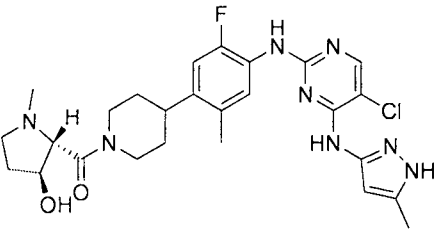
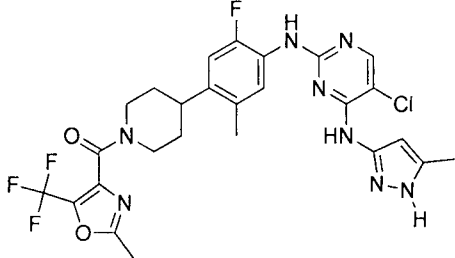
13

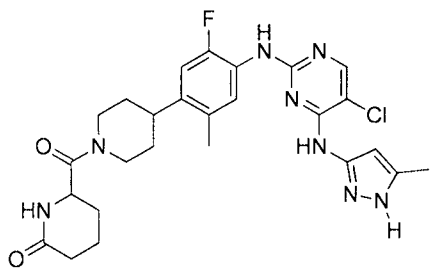
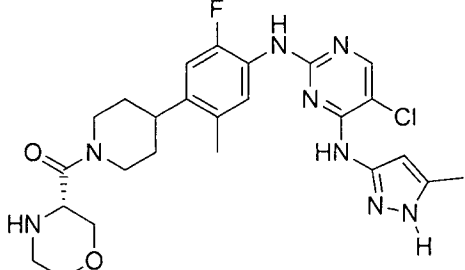
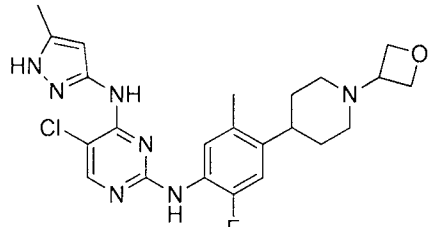
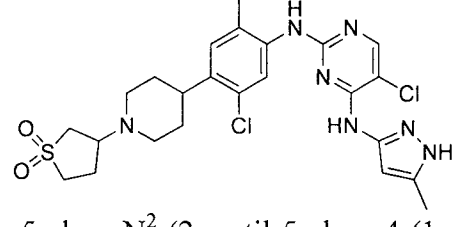
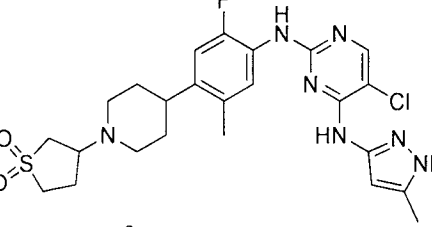
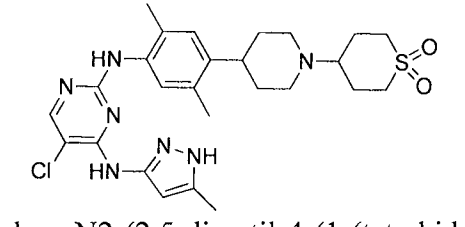
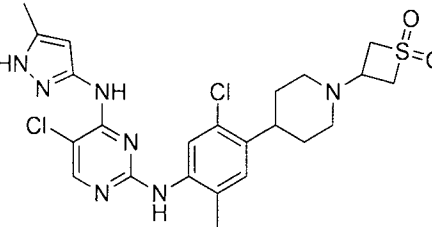
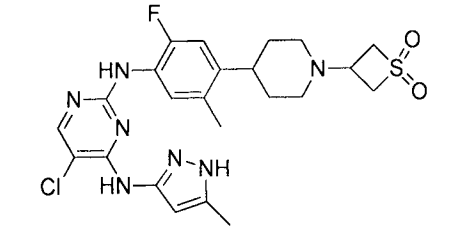
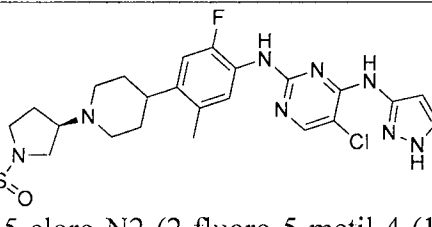
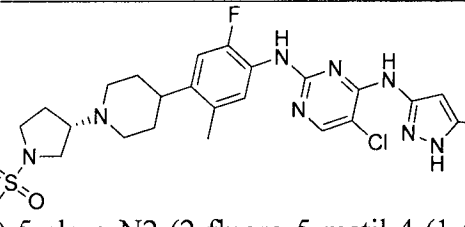
 2-(azetidin-1-il)-1-(4-(4-(5-cloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-il-amino)-pirimidin-2-il-amino)-5-fluoro-2-metil-fenil)-piperidin-1-il)-etanona	 1-(4-(4-(5-cloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-il-amino)-pirimidin-2-il-amino)-5-fluoro-2-metil-fenil)-piperidin-1-il)-2-(pirrolidin-1-il)-etanona
 1-(4-(4-(5-cloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-il-amino)-pirimidin-2-il-amino)-5-fluoro-2-metil-fenil)-piperidin-1-il)-2-(1H-pirrol-1-il)-etanona	 1-(4-(4-(5-cloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-il-amino)-pirimidin-2-il-amino)-2,5-dimetil-fenil)-piperidin-1-il)-2-(piperidin-1-il)-etanona
 1-(4-(4-(5-cloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-il-amino)-pirimidin-2-il-amino)-2,5-dimetil-fenil)-piperidin-1-il)-2-morfolino-etanona	 (4-(4-(5-cloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-il-amino)-pirimidin-2-il-amino)-5-fluoro-2-metil-fenil)-piperidin-1-il)-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-metanona
 1-(4-(4-(5-cloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-il-amino)-pirimidin-2-il-amino)-2,5-dimetil-fenil)-piperidin-1-il)-2-(2,6-dimetil-piperidin-1-il)-etanona	 1-(4-(4-(5-cloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-il-amino)-pirimidin-2-il-amino)-2,5-dimetil-fenil)-piperidin-1-il)-2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-il)-etanona

 1-(4-(4-(5-cloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-il-amino)-pirimidin-2-il-amino)-5-fluoro-2-metil-fenil)-piperidin-1-il)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona	 (4-(4-(5-cloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-il-amino)-pirimidin-2-il-amino)-2,5-dimetil-fenil)-piperidin-1-il)-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-metanona
 N2-(4-(1,4'-bipiperidin-4-il)-2-fluoro-5-metil-fenil)-5-cloro-N4-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-pirimidin-2,4-diamina	 1-(4-(4-(5-cloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-il-amino)-pirimidin-2-il-amino)-2,5-dimetil-fenil)-piperidin-1-il)-2-metoxi-etanona
 (4-(4-(5-cloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-il-amino)-pirimidin-2-il-amino)-5-fluoro-2-metil-fenil)-piperidin-1-il)-(piperidin-4-il)-metanona	 5-cloro-N2-(2-fluoro-5-metil-4-(1'-(metil-sulfonil)-1,4'-bipiperidin-4-il)-fenil)-N4-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-pirimidin-2,4-diamina
 (S)-(4-(4-(5-cloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-il-amino)-pirimidin-2-il-amino)-5-fluoro-2-metil-fenil)-piperidin-1-il)-(pirrolidin-2-il)-metanona	 (4-(4-(5-cloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-il-amino)-pirimidin-2-il-amino)-5-fluoro-2-metil-fenil)-piperidin-1-il)-(1-metilazetidín-3-il)-metanona
 (4-(4-(5-cloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-il-amino)-pirimidin-2-il-amino)-5-fluoro-2-metil-fenil)-piperidin-1-il)-(1-metil-piperidin-4-il)-metanona	 3-(4-(4-(5-cloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-il-amino)-pirimidin-2-il-amino)-5-fluoro-2-metil-fenil)-piperidin-1-carbonil)-azetidín-2-ona

 (4-(4-(5-cloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-il-amino)-pirimidin-2-il-amino)-2,5-dimetil-fenil)-piperidin-1-il)-(1-metilazetidin-3-il)-metanona	 (S)-(4-(4-(5-cloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-il-amino)-pirimidin-2-il-amino)-2,5-dimetil-fenil)-piperidin-1-il)-(1-metil-pirrolidin-2-il)-metanona
 (4-(4-(5-cloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-il-amino)-pirimidin-2-il-amino)-2,5-dimetil-fenil)-piperidin-1-il)-(1-metil-piperidin-4-il)-metanona	 (4-(4-(5-cloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-il-amino)-pirimidin-2-il-amino)-2,5-dimetil-fenil)-piperidin-1-il)-((2R,4R)-4-hidroxi-1-metil-pirrolidin-2-il)-metanona
 (4-(4-(5-cloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-il-amino)-pirimidin-2-il-amino)-5-fluoro-2-metil-fenil)-piperidin-1-il)-(1H-pirrol-2-il)-metanona	 (S)-(4-(4-(5-cloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-il-amino)-pirimidin-2-il-amino)-5-fluoro-2-metil-fenil)-piperidin-1-il)-(1-isopropil-piperidin-2-il)-metanona
 (S)-(4-(4-(5-cloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-il-amino)-pirimidin-2-il-amino)-5-fluoro-2-metil-fenil)-piperidin-1-il)-(4-isopropil-morfolin-3-il)-metanona	 (4-(4-(5-cloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-il-amino)-pirimidin-2-il-amino)-5-fluoro-2-metil-fenil)-piperidin-1-il)-(2,4-dimetil-oxazol-5-il)-metanona
 (4-(4-(5-cloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-il-amino)-pirimidin-2-il-amino)-5-fluoro-2-metil-fenil)-piperidin-1-il)-((2S)-4-hidroxi-1-metil-pirrolidin-2-il)-metanona	 3-(4-(4-(5-cloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-il-amino)-pirimidin-2-il-amino)-5-fluoro-2-metil-fenil)-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo

 (4-(4-(5-cloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-il-amino)-pirimidin-2-il-amino)-5-fluoro-2-metil-fenil)-piperidin-1-il)-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-metanona	 (4-(4-(5-cloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-il-amino)-pirimidin-2-il-amino)-5-fluoro-2-metil-fenil)-piperidin-1-il)-(1-metil-5-(trifluoro-metil)-1H-pirazol-4-il)-metanona
 azetidin-3-il-(4-(4-(5-cloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-il-amino)-pirimidin-2-il-amino)-5-fluoro-2-metil-fenil)-piperidin-1-il)-metanona	 1-óxido de 4-(4-(5-cloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-il-amino)-pirimidin-2-il-amino)-5-fluoro-2-metil-fenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-piperidina
 (S)-azetidin-2-il-(4-(4-(5-cloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-il-amino)-pirimidin-2-il-amino)-5-fluoro-2-metil-fenil)-piperidin-1-il)-metanona	 5-cloro-N2-{4-[1-(1,1-dioxo-1λ6-tietan-3-il)-1-óxido-piperidin-4-il]-2-fluoro-5-metil-fenil}-N4-(5-etil-1H-pirazol-3-il)-pirimidin-2,4-diamina
 (R)-(4-(4-(5-cloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-il-amino)-pirimidin-2-il-amino)-2,5-dimetil-fenil)-piperidin-1-il)-(1-metil-pirrolidin-2-il)-metanona	 N2-(4-(1-(azetidin-3-il)-piperidin-4-il)-2-fluoro-5-metil-fenil)-5-cloro-N4-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-pirimidin-2,4-diamina
 (R)-(4-(4-(5-cloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-il-amino)-pirimidin-2-il-amino)-5-fluoro-2-metil-fenil)-piperidin-1-il)-(1-metil-pirrolidin-2-il)-metanona	 (R)-(4-(4-(5-cloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-il-amino)-pirimidin-2-il-amino)-5-fluoro-2-metil-fenil)-piperidin-1-il)-(1-isopropil-pirrolidin-2-il)-metanona

 (4-(4-(5-cloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-il-amino)-pirimidin-2-il-amino)-5-fluoro-2-metil-fenil)-piperidin-1-il)-(4-metil-oxazol-5-il)-metanona	 5-cloro-N2-(2-fluoro-5-metil-4-(1-(pirrolidin-3-il)-piperidin-4-il)-fenil)-N4-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-pirimidin-2,4-diamina
 (4-(4-(5-cloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-il-amino)-pirimidin-2-il-amino)-5-fluoro-2-metil-fenil)-piperidin-1-il)-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-metanona	 5-cloro-N2-(2-fluoro-5-metil-4-(1-(1-(metil-sulfonil)-azetidin-3-il)-piperidin-4-il)-fenil)-N4-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-pirimidin-2,4-diamina
 (S)-(4-(4-(5-cloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-il-amino)-pirimidin-2-il-amino)-5-fluoro-2-metil-fenil)-piperidin-1-il)-(2-metil-pirrolidin-2-il)-metanona	 5-cloro-N2-(2-fluoro-5-metil-4-(1-(1-(metil-sulfonil)-pirrolidin-3-il)-piperidin-4-il)-fenil)-N4-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-pirimidin-2,4-diamina
 (4-(4-(5-cloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-il-amino)-pirimidin-2-il-amino)-5-fluoro-2-metil-fenil)-piperidin-1-il)-((2S,3R)-3-hidroxi-1-metil-pirrolidin-2-il)-metanona	 (4-(4-(5-cloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-il-amino)-pirimidin-2-il-amino)-5-fluoro-2-metil-fenil)-piperidin-1-il)-(2-metil-5-(trifluoro-metil)-oxazol-4-il)-metanona

 6-(4-(4-(5-cloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-il-amino)-pirimidin-2-il-amino)-5-fluoro-2-metil-fenil)-piperidin-1-carbonil)-piperidin-2-ona	 (S)-(4-(4-(5-cloro-4-(5-metil-1H-pirazol-3-il-amino)-pirimidin-2-il-amino)-5-fluoro-2-metil-fenil)-piperidin-1-il)-(morfolin-3-il)-metanona
 5-cloro-N²-(2-fluoro-5-metil-4-(1-(oxetan-3-il)-piperidin-4-il)-fenil)-N⁴-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-pirimidin-2,4-diamina	 5-cloro-N²-(2-metil-5-cloro-4-(1-(tetrahydro-1,1-dioxido-3-tienil)-piperidin-4-il)-fenil)-N⁴-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-pirimidin-2,4-diamina
 5-cloro-N²-(2-fluoro-5-metil-4-(1-(tetrahydro-1,1-dioxido-3-tienil)-piperidin-4-il)-fenil)-N⁴-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-pirimidin-2,4-diamina	 5-cloro-N²-(2,5-dimetil-4-(1-(tetrahydro-1,1-dioxido-2H-tiopiran-4-il))-piperidin-4-il)-fenil)-N⁴-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-pirimidin-2,4-diamina
 5-cloro-N²-(2-cloro-5-metil-4-(1-(1,1-dioxido-3-tietanil)-piperidin-4-il)-fenil)-N⁴-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-pirimidin-2,4-diamina	 5-cloro-N²-(2-fluoro-5-metil-4-(1-(1,1-dioxido-3-tietanil)-piperidin-4-il)-fenil)-N⁴-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-pirimidin-2,4-diamina
 (R)-5-cloro-N²-(2-fluoro-5-metil-4-(1-(1-(metil-sulfonil)-pirrolidin-3-il)-piperidin-4-il)-fenil)-N⁴-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-pirimidin-2,4-diamina	 (S)-5-cloro-N²-(2-fluoro-5-metil-4-(1-(1-(metil-sulfonil)-pirrolidin-3-il)-piperidin-4-il)-fenil)-N⁴-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-pirimidin-2,4-diamina

6. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde dicho compuesto es 5-cloro-N2-(2-fluoro-5-metil-4-(1-(1,1-dioxido-3-tietanil)piperidin-4-il)fenil)-N4-(5-metil-1H-pirazol-3-il)pirimidin-2,4-diamina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
7. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde dicho compuesto es 5-cloro-N2-(2-fluoro-5-metil-4-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il)fenil)-N4-(5-metil-1H-pirazol-3-il)pirimidin-2,4-diamina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
8. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
