



No. 11-028419- -00009-0000

Fecha: 2013-10-22 16:49:08
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 523 RESPUESTA

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 21

Carlos R. Olarte
Juan G. Moure

Alexander Agudelo
Carlos A. Parra
Juan Felipe Acosta
Andrés Rincón
Mónica Guevara
Andrés Alvarado
Ella Ponce
Liliana Galindo
María Clara Calderón
Mauricio Ávila
José Jairo Dangond
Gina Cáceres
Isabella Herrera
Zaava Ravid
Miguel Felipe Porras
Catalina Amaya
Laura M. Escobar

Medellín

María Clara Múnera
Eddie Manotas
Adrián Santamaría

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. 11-028.419

Solicitud de patente de invención titulada: “DERIVADOS DE
PICOLINAMIDA COMO INHIBIDORES DE QUINASA”

Solicitante: NOVARTIS AG

Nuestra Ref.: P2011/000048

RESPUESTA AL OFICIO No. 13434, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 030

DE FECHA 30 DE JULIO DE 2013

(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:

En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad el Capítulo Reivindicatorio Modificado voluntariamente el 13 de enero de 2013. Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:

- se elimina la Reivindicación 2;
- en la nueva Reivindicación 1 se incluyen las limitaciones de la antigua Reivindicación 2, definiendo así los grupos sustituyentes de Y;
- la nueva Reivindicación 4 corresponde a la antigua Reivindicación 6, definiendo así el número de carbonos para el grupo alcoxilo;

- la nueva Reivindicación 11 corresponde a la antigua Reivindicación 13, donde se incluyen algunos compuestos de los Cuadros I y II y se elimina la referencia a dichos cuadros;
- en la nueva Reivindicación 7 (antigua Reivindicación 8) se reemplazó el sustituyente R₁ por el sustituyente R₅, lo cual encuentra soporte en la Reivindicación 1 y en la página 23, línea 10;
- las nuevas Reivindicaciones 2 a 20, corresponden a las antiguas Reivindicaciones 3 a 21.

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.

2. a- El Examinador señala que la Reivindicación 13 no es clara, ya que hace referencia a los cuadros I y II, y de acuerdo con el artículo 30 de la Decisión 486, las reivindicaciones deben definir de forma clara y concisa por si solas el objeto de la materia a reclamar.

b- Considero superada la anterior objeción, en tanto la nueva Reivindicación 13 incluye las estructuras y nombres de algunos de los compuestos de los Cuadros I y II, y se ha eliminado la referencia a dichos cuadros.

3. a- El Examinador menciona que las Reivindicaciones 1-7 y 14 no son concisas, porque las definiciones de Y, R₁, R₅ y R₁₂ son generales. El Examinador sugiere restringir la solicitud a una generalización razonable del tipo de sustituyentes que han sido probados y se encuentran debidamente sustentados, de acuerdo con la siguiente tabla:

Sustituyente	Ejemplo
Y	Ciclohexil sustituido con hidróxi, amino, acetato, trifluorometil y metil, piperidin sustituido con hidróxi, amino y metil
R ₁	Hidrógeno, flúor, amino
R ₅	Fenil sustituido con fluor, hidróxido, amino, etil, metoxi, propoxi Ciclohexil sustituido con hidróxi Ciclohexil no sustituido Piridilo no sustituido Piridilo sustituido con fluor
R ₁₂	Hidrógeno, fluor

En cuanto a las Reivindicaciones 10-12 y 20-21 el Examinador argumenta que no son concisas, porque reclaman una composición que contiene compuestos derivados de la fórmula I con o sin agente anticancerígeno, y las composiciones deben definir todos los ingredientes que los conforman incluyendo su nombre común internacional y las proporciones. Adicionalmente, el Examinador señala que las composiciones no se encuentran sustentadas en el Capítulo Descriptivo.

En cuanto a las Reivindicación 9 el Examinador señala que no es concisa ya que reclama una serie de compuestos y sugiere limitar la reivindicación a los compuestos: 3-amino-N-(4-((1R,3R,4S,5S)-3-amino-4-hidroxi-5-metil-ciclohexil)-piridin-3-il)-6-(2,6-difluoro-fenil)-picolinamida; N-(4-((3R,4R,5S)-3-amino-4-hidroxi-5-metil-piperidin-1-il)-piridin-3-il)-6-(2,6-difluoro-fenil)-5-fluoro-picolinamida; y 3-amino-N-(4-((1R,3S)-3-amino-ciclohexil)-piridin-3-il)-6-(2,6-difluoro-fenil)-5-fluoro-picolinamida.

Finalmente, el Examinador señala que las Reivindicaciones 8, 17 y 18 no son concisas, ya que repiten materia al reclamar el sustituyente difluorofenilo.

b- i) En primer lugar, llamo respetuosamente la atención del Examinador sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en el cual se limitaron los sustituyentes de Y a hidroxilo, amino, alquilo C₁₋₄ y halo-alquilo C₁₋₄, de acuerdo con la antigua Reivindicación 2.

Ahora bien, en cuanto a las definiciones de los sustituyentes R₁, R₅ y R₁₂ me permito señalar que las mismas se encuentran completamente sustentadas en el Capítulo Descriptivo y corresponden a una generalización razonable de la presente invención. R₁ se define como hidrógeno, -NH₂, o halógeno. De la misma forma, tanto R₅ como sus sustituyentes y R₁₂ (que se define independientemente como hidrógeno y halógeno) se encuentran enteramente soportados por el Capítulo Descriptivo así como dentro de lo señalado por el Examinador en la tabla anteriormente mencionada. Es decir, difiero respetuosamente de la posición del Examinador, pues considero que la Reivindicación 1 reclama una generalización razonable de los compuestos ejemplificados. En este punto me permito señalar que un inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando se conserve el principio de unidad de invención y no haya arte previo que afecte su patentabilidad. Es decir, una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado y no solamente las modalidades preferidas o específicamente ejemplificadas en la solicitud.

En lo referente a las Reivindicaciones 9-11, 19 y 20 (antiguas Reivindicaciones 10 a 12, 20 y 21, respectivamente), dirigidas a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la presente invención, me permito señalar que dicho tipo de reivindicaciones corresponden también al derecho del inventor de reclamar la totalidad del concepto inventivo desarrollado, que en este caso corresponde a los compuestos reclamados y a las composiciones que los contienen. Adicionalmente, la patentabilidad de las composiciones generales que contienen los compuestos de la invención se deriva de la novedad y el nivel inventivo de dichos compuestos.

En atención a lo anterior, no existe requerimiento alguno que determine que los ejemplos deban ilustrar todos y cada uno de los compuestos que se encuentran dentro del alcance de la invención, o que las reivindicaciones sólo pueden reclamar lo ilustrado en los ejemplos, ya que lo fundamental es que el Capítulo Descriptivo proporcione la información necesaria para que la persona medianamente versada en la materia pueda reproducir la invención, sin tener que acudir a experimentación adicional excesiva.

Así, considero respetuosamente que las Reivindicaciones 1, 9-12 y 20-21 corresponden a una generalización razonable de la materia ilustrada en los ejemplos, y delimita claramente el alcance de la presente invención.

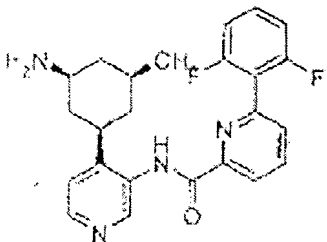
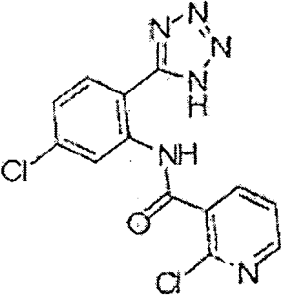
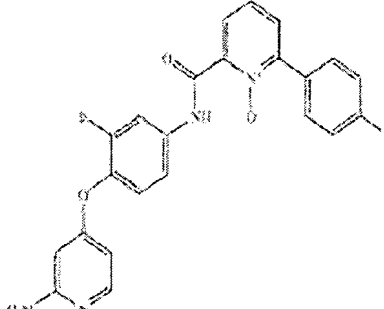
ii) En cuanto a la falta de claridad de las Reivindicaciones 7, 16 y 17 (antiguas Reivindicaciones 8, 17 y 18), me permito señalar que de acuerdo con las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, la Reivindicación 7 reclama la definición del radical R₅ y depende de la Reivindicación 1, en la cual Y corresponde a un grupo ciclohexilo. De otra parte, la Reivindicación 16, que depende de la Reivindicación 13 (en la que Y es un grupo piperidinilo) define R₅ como un grupo **difluorofenilo**, mientras que la Reivindicación 17 se refiere a R₅ como **2,6-difluorofenilo**. En este sentido, no se presenta una repetición de materia, ya que las Reivindicaciones 7 y 16 dependen de diferentes reivindicaciones, las cuales están dirigidas a compuestos de Fórmula II donde Y es un grupo ciclohexilo o piperidinilo. Adicionalmente, la Reivindicación 17 corresponde a una limitación más específica de dicho grupo difluorofenilo, pues establece las posiciones de los dos átomos de flúor en el anillo fenilo.

Teniendo en cuenta lo anterior, considero superada la objeción del Examinador respecto de este punto, por lo que las Reivindicaciones 7, 16 y 17 cumplen con el requisito de claridad y no se presenta una repetición de materia.

4. a- i) El Examinador señala que las patentes WO2007/044724 (D1) y US2005/0245530 (D2), afectan el nivel inventivo de las Reivindicaciones 1 a 21 de la presente invención.

El Examinador señala que D1 divulga compuestos inhibidores de piridopirimidona de fórmula (I), los cuales inhiben, regulan y modulan la señal de transducción de la PIM-I y/o PIM 3-, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, las cuales son usadas para tratar la proliferación anormal de células como las del cáncer. En cuanto a D2, el Examinador señala que dicho documento divulga compuestos que inhiben la actividad de la proteína tirosina quinasa de fórmula (I) y (II), al igual que composiciones farmacéuticas de los mismos usados como agentes anti cáncer.

El Examinador compara las características esenciales de la fórmula (II) de la presente invención con los compuestos divulgados en D1 y D2, y adicionalmente compara un compuesto de la Reivindicación 9 de la presente invención de la siguiente manera:

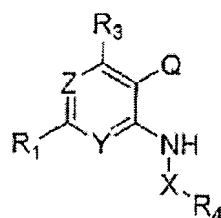
Características esenciales	D1	D2
N-(4-((3S,5S)-3-amino-5-metil-ciclohexil)-piridin-3-il)-6-(2,6-difluoro-fenil)-5-fluoro-picolamida	2-Cloro-N-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridina-3-carboxamida	N-(4-(2-Aminopirimidin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-6-(4-fluorofenil)piridil-N-oxido-amida
		
	(Pág. 79, Ej. 53)	(Pág. 65, Ej. 58)

A partir de los tablas comparativas, el Examinador concluye que la diferencia entre la Reivindicación 1 de la presente invención y D1, es que los compuestos de D1 presentan un radical Q que corresponde a un tetrazoilo. El Examinador plantea que el efecto que se logra al incluir un ciclohexilo sustituido para la definición de Y, consiste en que la actividad inhibitoria IC₅₀ de las moléculas Pim1, Pim2 t Pim3 se encuentra entre 0.001µM – 1.947 µM. El Examinador argumenta que aunque los compuestos de D1 no tienen un grupo ciclohexilo

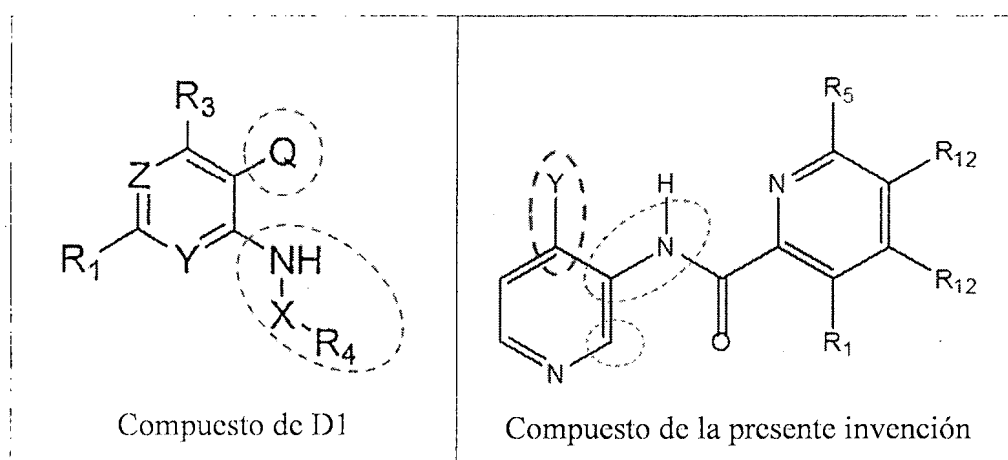
sustituido con uno a tres sustituyentes para la definición de Y, D2 divulga compuestos que presentan un grupo cicloalquilo sustituido para la definición de R₂ en la misma posición.

Posteriormente, el Examinador argumenta que los compuestos de la presente invención tienen una actividad inhibitoria IC₅₀ de las moléculas Pim1, Pim2 y Pim3 que se encuentra entre 0.001 μM-1.947 μM, sin embargo, los compuestos de D1 evidencian que la actividad es superior pues los valores de IC₅₀ para las moléculas Pim1, Pim2, Pim3 <1 μM. De lo anterior el Examinador concluye que la persona medianamente versada en el arte, incluiría el grupo cicloalquilo sustituido de D2 dentro de la estructura del compuesto de D1 para así llegar al objeto de la presente invención, por lo cual la considera obvia.

b- i) En primer lugar, me permito resaltar que D1 divulga compuestos de fórmula (I):



en donde el núcleo de picolinamida es formado cuando X=O, y R₄ es un anillo piridilo. Adicionalmente, el anillo unido al átomo de nitrógeno de la picolinamida formada, puede ser un anillo de piridina cuando uno de Y o Z es N y el otro es CR₅ o CR₂ respectivamente. Así, aunque los compuestos de D1 puedan formar un núcleo N-(piridin)picolinamida, los compuestos de la presente invención difieren significativamente de los compuestos de D1, como se ilustran a continuación:



Es decir, D1 difiere estructuralmente de los compuestos de la presente invención en lo siguiente:

- la presencia de un sustituyente ciclohexilo/piperidina en la posición 4 del anillo piridilo, mientras que la posición 4 del anillo de piridina de D1 se

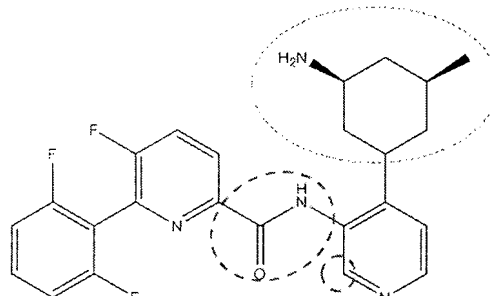
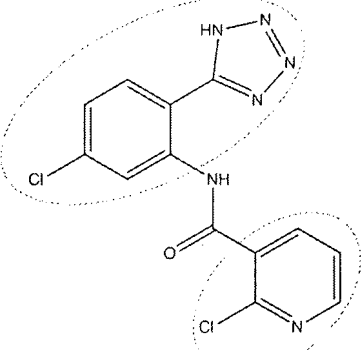
- encuentra sustituido por R_3 que no se define como un cicloalquilo o un heterocicloalquilo;
- en la presente invención el anillo de piridina se une al núcleo picolinamida por la posición 3, mientras que en D1 el anillo de piridina se une por la posición 2;
 - la posición 2 del anillo de piridina de la presente invención no se encuentra sustituida, mientras que la posición 2 de D1 se encuentra unido el anillo de piridina;
 - la posición 3 del anillo de D1 está sustituida por el grupo Q, que representa los grupos tetrazolilo, carboxilo o ácido hidroxámico, mientras que en la presente invención en dicha posición se encuentra la unión al núcleo picolinamida.

Evidentemente, la única diferencia entre los compuestos de D1 y la presente invención no es el sustituyente Q, tal y como lo concluye erróneamente el Examinador. D1 difiere sustancialmente de los compuestos de la presente invención, ya que, con las enseñanzas de D1 solo se podrían desarrollar derivados de N-(piridin-2-il)picolinamida, cuando el anillo de piridina es sustituido en la posición 3 por un grupo tetrazol, carboxilo o ácido hidroxámico, y es sustituido en la posición 4 con un grupo diferente de cicloalquilo o heterocicloalquilo. Es decir, los compuestos de D1 son estructuralmente diferentes de la presente invención.

En este sentido, nada en D1 proporciona enseñanzas o sugerencias que permitan a una persona medianamente versada en el arte sintetizar compuestos derivados de N-(piridin-3-il)picolinamida, específicamente sustituidos en la posición 4 con un anillo ciclohexil/piperidina. Incluso, la misma comparación que realiza el Examinador con los compuestos de la Reivindicación 9 muestra que las diferencias estructurales de los compuestos de la presente invención van más allá del sustituyente Q, y que los derivados obtenidos bajo las enseñanzas de D1 son estructuralmente diferentes de los de la presente invención, como se muestra a continuación:

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Presente invención N-(4-((3s,5s-3-amino-5-metil-ciclohexil)-piridin-3-il)-6-(2,6-difluoro-fenil)-5-fluoro-picolamida	D1 2-cloro-N-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridina-3-carboxamida
	

De hecho, el Examinador está comparando dos núcleos estructurales que son completamente diferentes como salta a la vista en la tabla anterior, el núcleo de la presente invención que es N-(piridin-3-il)picolinamida, con el grupo N-(fenil)piridina-3-carboxamida. De esta forma, contrario a lo que plantea el Examinador, con la comparación de los compuestos específicos, los compuestos de D1 resultan completamente diferentes y no relacionados con los compuestos de la presente invención.

Así, la persona medianamente versada en la materia, siguiendo las enseñanzas y sugerencias de D1, hubiera estado inclinada necesariamente a desarrollar y producir compuestos estructuralmente diferentes a los de la presente invención.

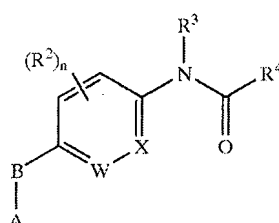
Adicionalmente, aunque los compuestos divulgados en D1 están relacionados con la actividad inhibidora de las quinasas Pim1, Pim2 y Pim3, dicho documento no sugiere que esta disposición estructural particular aquí reclamada podría proporcionar compuestos activos como inhibidores de las mencionadas quinasas. Por lo tanto, resulta completamente inesperado que los compuestos de la presente invención, con la configuración estructural específica reclamada, pudieran proporcionar la actividad farmacológica aquí mencionada.

El hecho de que la estructura específica de los compuestos reivindicados no pueda predecirse a partir de las enseñanzas del arte previo, es completamente concordante con los principios fundamentales del nivel inventivo como lo establece el Manual Andino de Patentes (MAP), ya que las invenciones en el campo de la química deben considerarse como inventivas cuando los compuestos tienen una estructura inesperada (no previsible por una persona medianamente

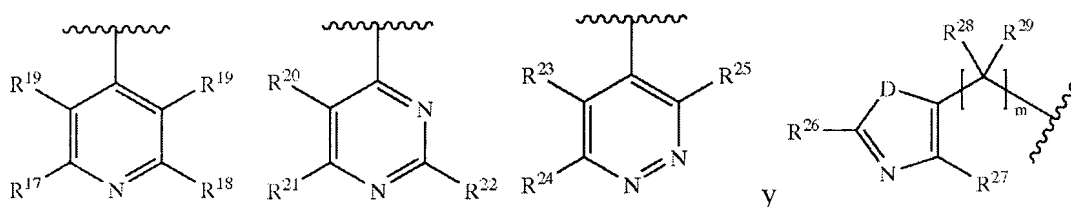
versada en la materia) con efectos sorprendentes o mejorados, impredecibles en el estado del arte¹.

En resumen, nada en D1 proporciona enseñanzas o sugerencias que lleven a la persona medianamente versada en la materia a producir los compuestos aquí reclamados, puesto que dicho documento muestra compuestos estructuralmente distintos, de los cuales no se puede derivar que tengan la misma actividad que los reivindicados por la presente invención.

ii) En relación con D2, este documento describe compuestos de fórmula II:



en donde un núcleo de picolinamida puede ser formado cuando el grupo heteroarilo de R_4 es un anillo de piridina. Adicionalmente, la posición 3 del anillo piridina puede estar unida al átomo de nitrógeno en el puente amida si W es N y X es C. Sin embargo, la posición 6 de dicho anillo piridina se encuentra sustituido con un resto B-A, en donde B es O, NR^8 , NR^8CH_2 , S, SO, SO_2 o CR^9R^{10} y A se seleccionado entre:

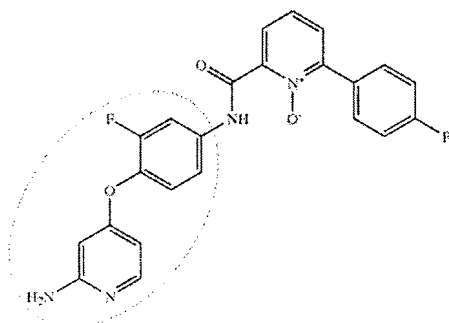


Teniendo en cuenta lo anterior, los compuestos descritos por D2 incluyen una sustitución en la posición 6, que no se presenta en los compuestos de la presente invención. De hecho, la posición 6 de los compuestos de la presente invención **no está sustituida**, por lo que el patrón de sustitución de los compuestos aquí reivindicados no estaría siquiera sugerido dentro de las enseñanzas de D2.

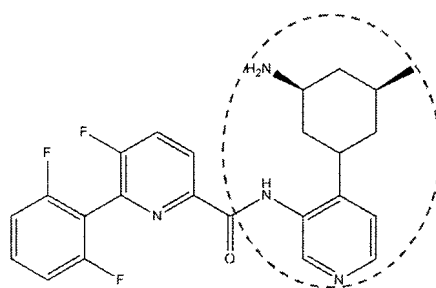
Al analizar detalladamente la comparación que el Examinador realiza del compuesto de la Reivindicación 9 de la presente invención con, el compuesto de D2 se evidencia que los

¹ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.8.1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

compuestos de D2 no se encuentran relacionados estructuralmente de ninguna manera, como se muestra a continuación:



N-(4-(2-aminopirimidin-4-iloxy)-3-fluorofenil)-6-(4-fluorofenil)piridil-N-oxido-amida



N-(4-((3S,5S)-3-amino-5-metil-ciclohexil)-piridin-3-il)-6-(2,6-difluoro-fenil)-5-fluoro-picolinamida

De la comparación anterior salta a la vista que el compuesto de D2, comparado por el Examinador, solo describe el núcleo **picolinamida**, pero de ninguna manera dentro de esta estructura se encuentra el núcleo N-(**piridin-3-il**)picolinamida, característica estructural necesaria para los compuestos de la presente invención.

Adicionalmente, aunque D2 se encuentra dirigido al tratamiento del cáncer, no sugiere de ninguna forma la conformación estructural de los compuestos de la presente invención y que éstos puedan proporcionar actividad inhibidora sobre las quinasas Pim1, Pim2 y Pim3. En este sentido, la persona medianamente versada en el arte que tiene la tarea de desarrollar inhibidores de quinasas Pim1, Pim2 y Pim3, no tendría ninguna razón para dirigirse a las enseñanzas de D2, ya que este documento no hace referencia a la actividad biológica específica de interés en la presente invención.

iii) Teniendo en cuenta el análisis estructural realizado anteriormente, se puede concluir que nada en D2 guiaría a la persona medianamente versada en el arte a usar los compuestos de D1 para llegar a obtener los compuestos de la presente invención, pero incluso si una persona medianamente versada en el arte lograra combinar las enseñanzas de D1 y D2 se

17

obtendrían compuestos estructuralmente diferentes a los de la presente invención, por lo que la presente invención reviste nivel inventivo.

5. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su 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

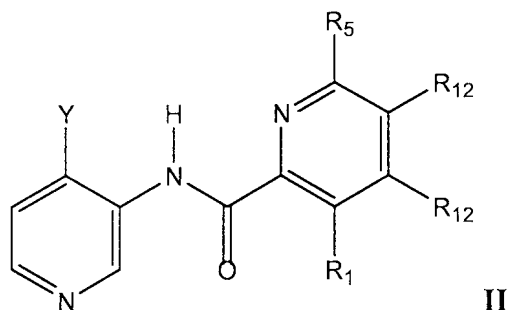
T.P. 74.295

Anexo: Capítulo Reivindicatorio Modificado

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Primer Examen de Fondo)

1. Un compuesto de la Fórmula II, o un estereoisómero, tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde:

Y es ciclohexilo sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados a partir de hidroxilo, amino, alquilo C₁₋₄, y halo-alquilo C₁₋₄;

R₁ es hidrógeno, -NH₂, o halógeno;

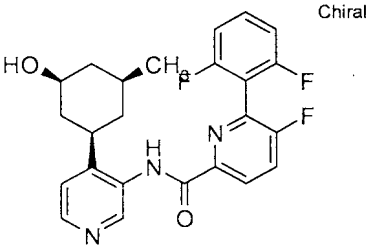
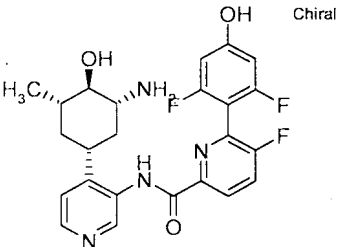
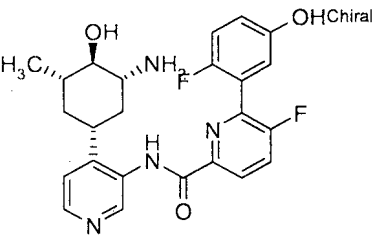
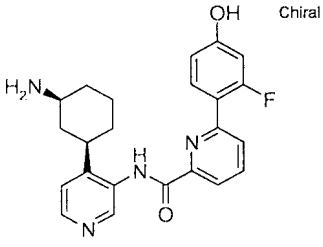
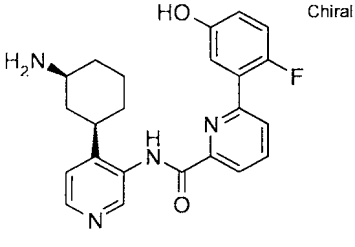
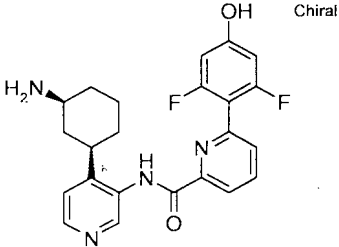
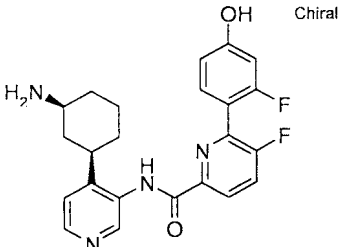
R₁₂, independientemente en cada presentación, se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno y halógeno; y

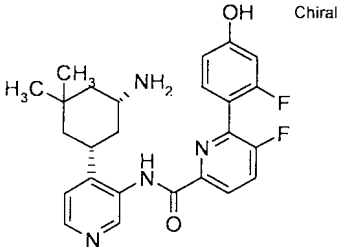
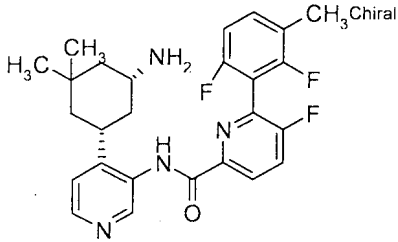
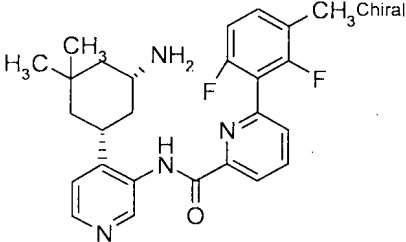
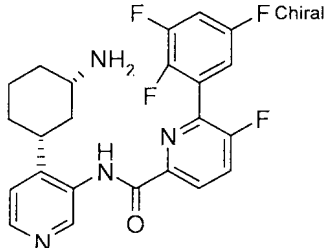
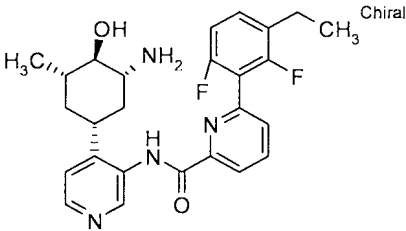
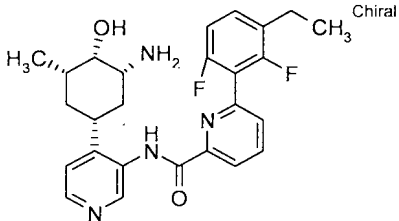
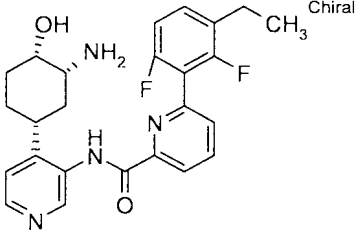
R₅ se selecciona a partir de ciclohexilo, fenilo, y piridilo, en donde este ciclohexilo, este fenilo, y este piridilo están cada uno independientemente sustituidos con hasta tres sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, y O-alquilo C₁₋₄.

2. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde Y está sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados a partir de metilo, hidroxilo, amino, y CF₃.
3. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde R₁ es hidrógeno, amino, o flúor.
4. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde R₅ es piridilo o fenilo.
5. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 4, en donde R₅ es fenilo sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁₋₄, y alquilo C₁₋₄.
6. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 4, en donde Y está sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados a partir de metilo, hidroxilo, amino, y CF₃; R₁ es hidrógeno; y R₅ es fenilo sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados a partir de flúor, hidroxilo, metilo, etilo, metoxilo, y propoxilo.

7. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 6, en donde R₅ es 2,6-difluoro-fenilo.
8. Un compuesto de la Reivindicación 1, seleccionado a partir del grupo que consiste en:
- N-(4-((3S,5S)-3-amino-5-metil-ciclohexil)-piridin-3-il)-6-(2,6-difluoro-fenil)-5-fluoro-picolinamida;
- 3-amino-N-(4-((1R,3R,4S,5S)-3-amino-4-hidroxi-5-metil-ciclohexil)-piridin-3-il)-6-(2,6-difluoro-fenil)-picolinamida;
- N-(4-((3R,4R,5S)-3-amino-4-hidroxi-5-metil-piperidin-1-il)-piridin-3-il)-6-(2,6-difluoro-fenil)-5-fluoro-picolinamida;
- 3-amino-N-(4-((1R,3S)-3-amino-ciclohexil)-piridin-3-il)-6-(2,6-difluoro-fenil)-5-fluoro-picolinamida; y
- N-(4-((3S)-3-amino-ciclohexil)-piridin-3-il)-6-(2,6-difluoro-fenil)-5-fluoro-picolinamida,
- o un estereoisómero, tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.
9. Una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de cualquiera de la Reivindicación 1 a la Reivindicación 8, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
10. Una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de cualquiera de la Reivindicación 1 a la Reivindicación 8, en donde esta composición farmacéutica comprende un agente adicional para el tratamiento de cáncer.
11. Una composición farmacéutica de la Reivindicación 10, en donde el agente adicional se selecciona a partir de irinotecano, topotecano, gemcitabina, 5-fluoro-uracilo, leucovorina, carboplatina, cisplatina, taxanos, tezacitabina, ciclofosfamida, alcaloides vinca, imatinib (Gleevec), antraciclinas, rituximab, y trastuzumab.
12. Un compuesto de la Reivindicación 1 que se selecciona a partir del grupo que consiste en:

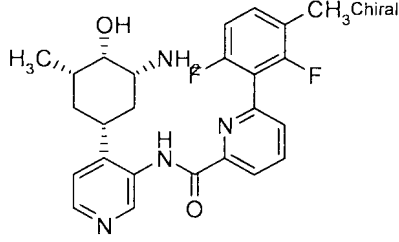
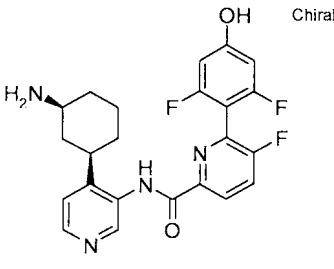
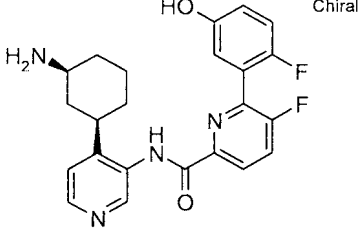
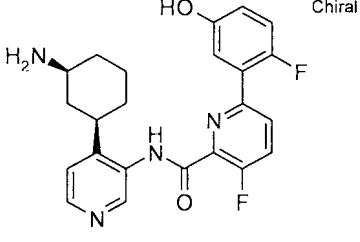
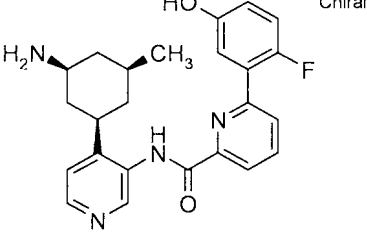
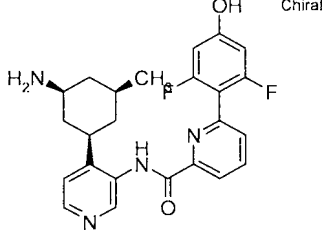
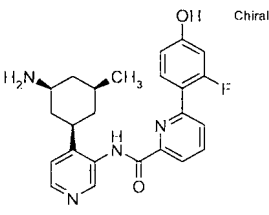
13

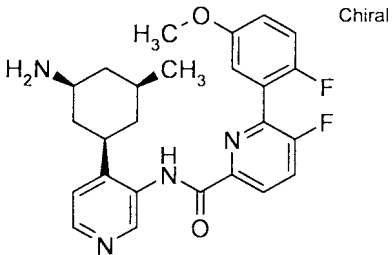
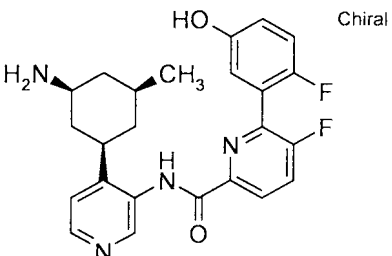
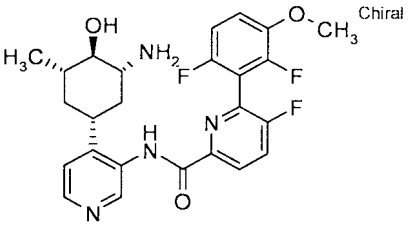
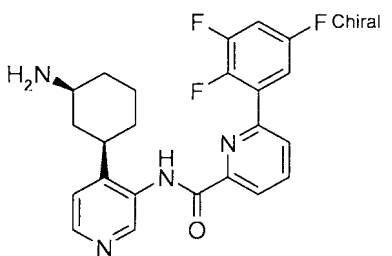
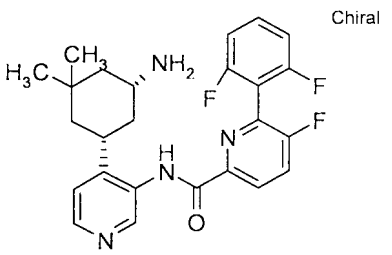
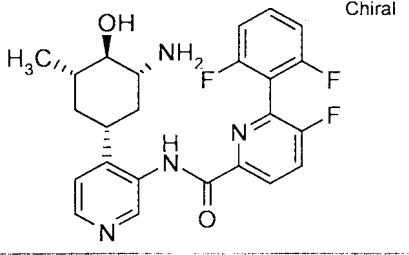
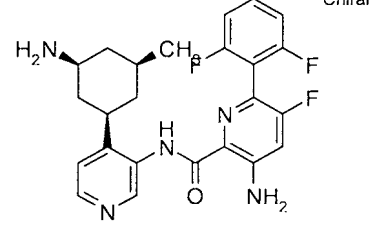
1	 Chiral	6-(2,6-difluoro-fenil)-5-fluoro-N-(4-((1R,3S,5S)-3-hidroxi-5-metil-ciclohexil)-piridin-3-il)-picolinamida
4	 Chiral	N-(4-((1R,3R,4R,5S)-3-amino-4-hidroxi-5-metil-ciclohexil)-piridin-3-il)-6-(2,6-difluoro-4-hidroxi-fenil)-5-fluoro-picolinamida
5	 Chiral	N-(4-((1R,3R,4R,5S)-3-amino-4-hidroxi-5-metil-ciclohexil)-piridin-3-il)-5-fluoro-6-(2-fluoro-5-hidroxi-fenil)-picolinamida
6	 Chiral	N-(4-((1R,3S)-3-amino-ciclohexil)-piridin-3-il)-6-(2-fluoro-4-hidroxi-fenil)-picolinamida
7	 Chiral	N-(4-((1R,3S)-3-amino-ciclohexil)-piridin-3-il)-6-(2-fluoro-5-hidroxi-fenil)-picolinamida
8	 Chiral	N-(4-((1R,3S)-3-amino-ciclohexil)-piridin-3-il)-6-(2,6-difluoro-4-hidroxi-fenil)-picolinamida
9	 Chiral	N-(4-((1R,3S)-3-amino-ciclohexil)-piridin-3-il)-5-fluoro-6-(2-fluoro-4-hidroxi-fenil)-picolinamida

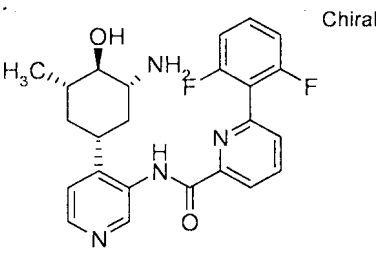
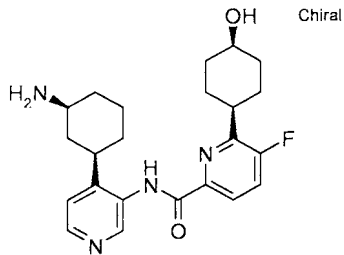
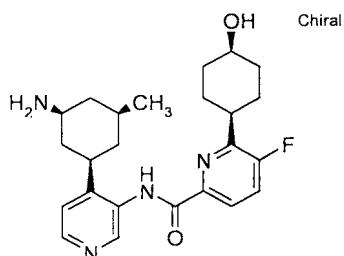
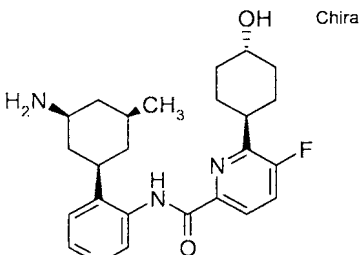
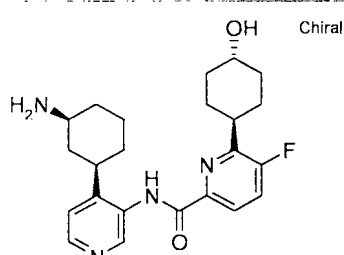
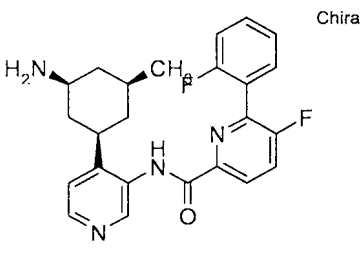
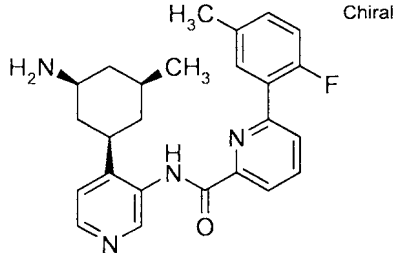
10		N-(4-((1R,5R)-5-amino-3,3-dimetil-ciclohexil)-piridin-3-il)-5-fluoro-6-(2-fluoro-4-hidroxi-fenil)-picolinamida
11		N-(4-((1R,5R)-5-amino-3,3-dimetil-ciclohexil)-piridin-3-il)-6-(2,6-difluoro-3-metilfenil)-5-fluoro-picolinamida
12		N-(4-((1R,5R)-5-amino-3,3-dimetil-ciclohexil)-piridin-3-il)-6-(2,6-difluoro-3-metilfenil)-picolinamida
14		N-(4-((1R,3S)-3-amino-ciclohexil)-piridin-3-il)-5-fluoro-6-(2,3,5-trifluoro-fenil)-picolinamida
15		N-(4-((1R,3R,4R,5S)-3-amino-4-hidroxi-5-metil-ciclohexil)-piridin-3-il)-6-(3-ctil-2,6-difluoro-fenil)-picolinamida
17		N-(4-((1R,3R,4S,5S)-3-amino-4-hidroxi-5-metil-ciclohexil)-piridin-3-il)-6-(3-ctil-2,6-difluoro-fenil)-picolinamida
18		N-(4-((1R,3R,4S)-3-amino-4-hidroxi-ciclohexil)-piridin-3-il)-6-(3-ctil-2,6-difluoro-fenil)-picolinamida

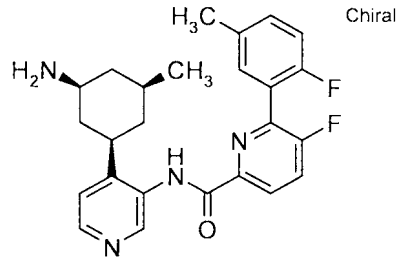
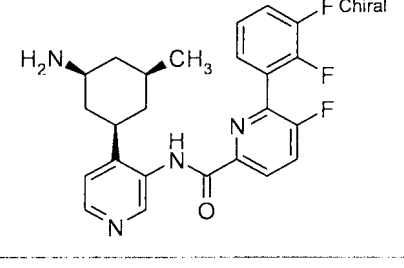
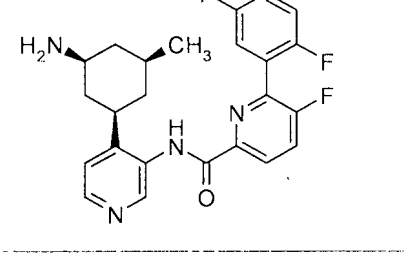
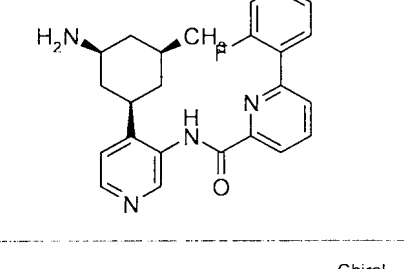
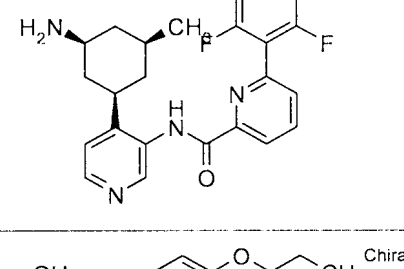
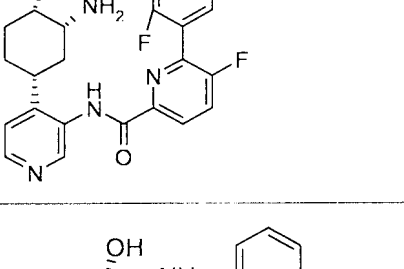
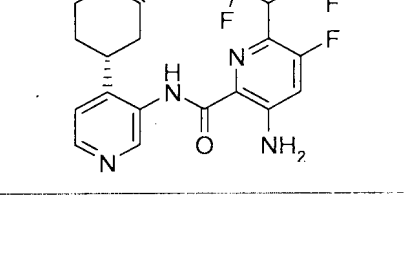
74

19		N-(4-((1R,3S)-3-amino-ciclohexil)-piridin-3-il)-6-(3-ctil-2,6-difluoro-fenil)-picolinamida
20		N-(4-((1R,3S)-3-amino-ciclohexil)-piridin-3-il)-6-(2,6-difluoro-3-metilfenil)-5-fluoro-picolinamida
21		N-(4-((1R,3S,5S)-3-amino-5-metil-ciclohexil)-piridin-3-il)-6-(3-etil-2,6-difluoro-fenil)-picolinamida
27		N-(4-((1R,3S,5S)-3-amino-5-metil-ciclohexil)-piridin-3-il)-6-(2,6-difluoro-3-metilfenil)-5-fluoro-picolinamida
28		N-(4-((1R,3S)-3-amino-ciclohexil)-piridin-3-il)-6-(2,6-difluoro-3-metilfenil)-picolinamida
29		N-(4-((1R,3S,5S)-3-amino-5-metil-ciclohexil)-piridin-3-il)-6-(2,6-difluoro-3-metilfenil)-picolinamida
30		N-(4-((1R,3R,4R,5S)-3-amino-4-hidroxi-5-metil-ciclohexil)-piridin-3-il)-6-(2,6-difluoro-3-metilfenil)-picolinamida

31		N-(4-((1R,3R,4S,5S)-3-amino-4-hidroxi-5-metil-ciclohexil)-piridin-3-il)-6-(2,6-difluoro-3-metilfenil)-picolinamida
32		N-(4-((1R,3S)-3-amino-ciclohexil)-piridin-3-il)-6-(2,6-difluoro-4-hidroxi-fenil)-5-fluoro-picolinamida
33		N-(4-((1R,3S)-3-amino-ciclohexil)-piridin-3-il)-5-fluoro-6-(2-fluoro-5-hidroxi-fenil)-picolinamida
34		N-(4-((1R,3S)-3-amino-ciclohexil)-piridin-3-il)-3-fluoro-6-(2-fluoro-5-hidroxi-fenil)-picolinamida
35		N-(4-((1R,3S,5S)-3-amino-5-metil-ciclohexil)-piridin-3-il)-6-(2-fluoro-5-hidroxi-fenil)-picolinamida
36		N-(4-((1R,3S,5S)-3-amino-5-metil-ciclohexil)-piridin-3-il)-6-(2,6-difluoro-4-hidroxi-fenil)-picolinamida
37		N-(4-((1R,3S,5S)-3-amino-5-metil-ciclohexil)-piridin-3-il)-6-(2-fluoro-4-hidroxi-fenil)-picolinamida

45	 Chiral	N-(4-((1R,3S,5S)-3-amino-5-metil-ciclohexil)-piridin-3-il)-5-fluoro-6-(2-fluoro-5-metoxi-fenil)-picolinamida
46	 Chiral	N-(4-((1R,3S,5S)-3-amino-5-metil-ciclohexil)-piridin-3-il)-5-fluoro-6-(2-fluoro-5-hidroxi-fenil)-picolinamida
47	 Chiral	N-(4-((1R,3R,4R,5S)-3-amino-4-hidroxi-5-metil-ciclohexil)-piridin-3-il)-6-(2,6-difluoro-3-metoxi-fenil)-5-fluoro-picolinamida
48	 Chiral	N-(4-((1R,3S)-3-amino-ciclohexil)-piridin-3-il)-6-(2,3,5-trifluoro-fenil)-picolinamida
49	 Chiral	N-(4-((1R,5R)-5-amino-3,3-dimetil-ciclohexil)-piridin-3-il)-6-(2,6-difluoro-fenil)-5-fluoro-picolinamida
50	 Chiral	N-(4-((1R,3R,4R,5S)-3-amino-4-hidroxi-5-metil-ciclohexil)-piridin-3-il)-6-(2,6-difluoro-fenil)-5-fluoro-picolinamida
51	 Chiral	3-amino-N-(4-((1R,3S,5S)-3-amino-5-metil-ciclohexil)-piridin-3-il)-6-(2,6-difluoro-fenil)-5-fluoro-picolinamida

52	 Chiral	N-(4-((1S,3S,4S,5R)-3-amino-4-hidroxi-5-metil-ciclohexil)-piridin-3-il)-6-(2,6-difluoro-fenil)-picolinamida
53	 Chiral	N-(4-((1R,3S)-3-amino-ciclohexil)-piridin-3-il)-5-fluoro-6-((1S,4S)-4-hidroxi-ciclohexil)-picolinamida
54	 Chiral	N-(4-((1R,3S,5S)-3-amino-5-metil-ciclohexil)-piridin-3-il)-5-fluoro-6-((1s,4s)-4-hidroxi-ciclohexil)-picolinamida
55	 Chiral	N-(4-((1R,3S,5S)-3-amino-5-metil-ciclohexil)-piridin-3-il)-5-fluoro-6-((1R,4R)-4-hidroxi-ciclohexil)-picolinamida
56	 Chiral	N-(4-((1R,3S)-3-amino-ciclohexil)-piridin-3-il)-5-fluoro-6-((1R,4R)-4-hidroxi-ciclohexil)-picolinamida
57	 Chiral	N-(4-((1R,3S,5S)-3-amino-5-metil-ciclohexil)-piridin-3-il)-5-fluoro-6-(2-fluoro-fenil)-picolinamida
58	 Chiral	N-(4-((1R,3S,5S)-3-amino-5-metil-ciclohexil)-piridin-3-il)-6-(2-fluoro-5-metilfenil)-picolinamida

59	 Chiral	N-(4-((1R,3S,5S)-3-amino-5-metil-ciclohexil)-piridin-3-il)-5-fluoro-6-(2-fluoro-5-metilfenil)-picolinamida
60	 Chiral	N-(4-((1R,3S,5S)-3-amino-5-metil-ciclohexil)-piridin-3-il)-6-(2,3-difluoro-fenil)-5-fluoro-picolinamida
61	 Chiral	N-(4-((1R,3S,5S)-3-amino-5-metil-ciclohexil)-piridin-3-il)-6-(2,5-difluoro-fenil)-5-fluoro-picolinamida
62	 Chiral	N-(4-((1R,3S,5S)-3-amino-5-metil-ciclohexil)-piridin-3-il)-6-(2-fluoro-fenil)-picolinamida
63	 Chiral	N-(4-((1R,3S,5S)-3-amino-5-metil-ciclohexil)-piridin-3-il)-6-(2,6-difluoro-fenil)-picolinamida
64	 Chiral	N-(4-((1R,3R,4S)-3-amino-4-hidroxi-ciclohexil)-piridin-3-il)-5-fluoro-6-(2-fluoro-5-propoxi-fenil)-picolinamida
65	 Chiral	3-amino-N-(4-((1R,3R,4S)-3-amino-4-hidroxi-ciclohexil)-piridin-3-il)-6-(2,6-difluoro-fenil)-5-fluoro-picolinamida

66		3-amino-N-(4-((1R,3R,4S)-3-amino-4-hidroxi-ciclohexil)-piridin-3-il)-5-fluoro-6-(2-fluoro-fenil)-picolinamida
67		3-amino-N-(4-((1R,3R,4S)-3-amino-4-hidroxi-ciclohexil)-piridin-3-il)-5-fluoro-6-(2-fluoro-5-propoxi-fenil)-picolinamida
68		3-amino-N-(4-((1R,3R,4S)-3-amino-4-hidroxi-ciclohexil)-piridin-3-il)-6-(2-fluoro-5-propoxi-fenil)-picolinamida
69		N-(4-((1R,3S,5S)-3-amino-5-metil-ciclohexil)-piridin-3-il)-6-(2,6-difluoro-fenil)-3-fluoro-picolinamida
70		N-(4-((1R,3S,5S)-3-amino-5-metil-ciclohexil)-piridin-3-il)-6-(2,6-difluoro-fenil)-5-fluoro-picolinamida
71		N-(4-((1S,3R,5R)-3-amino-5-metil-ciclohexil)-piridin-3-il)-6-(2,6-difluoro-fenil)-3-fluoro-picolinamida
72		N-(4-((1S,3R,5R)-3-amino-5-metil-ciclohexil)-piridin-3-il)-6-(2,6-difluoro-fenil)-5-fluoro-picolinamida

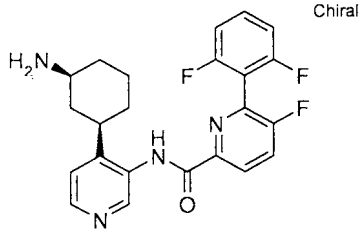
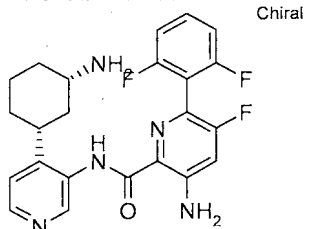
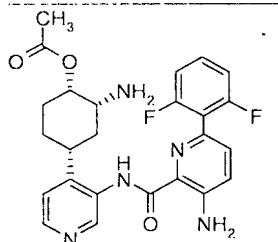
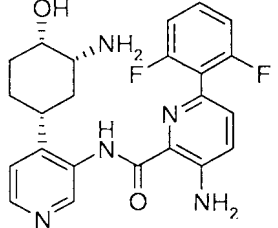
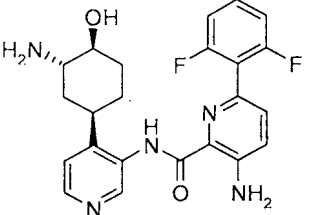
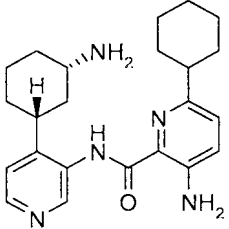
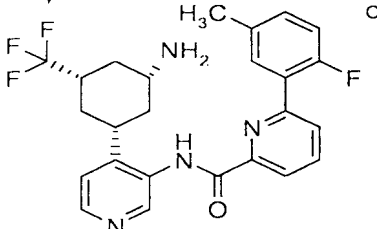
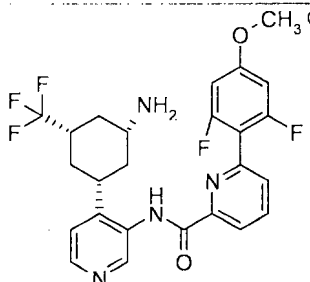
73	Chiral	N-(4-((1R,3R,4S,5S)-3-amino-4-hidroxi-5-metil-ciclohexil)-piridin-3-il)-5-fluoro-6-(2-fluoro-5-metilfenil)-picolinamida
74	Chiral	N-(4-((1R,3R,4S,5S)-3-amino-4-hidroxi-5-metil-ciclohexil)-piridin-3-il)-6-(2-fluoro-5-metilfenil)-picolinamida
75	Chiral	N-(4-((1R,3R,4S,5S)-3-amino-4-hidroxi-5-metil-ciclohexil)-piridin-3-il)-5-fluoro-6-(2-fluoro-fenil)-picolinamida
76	Chiral	N-(4-((1R,3R,4S,5S)-3-amino-4-hidroxi-5-metil-ciclohexil)-piridin-3-il)-6-(2,6-difluoro-fenil)-picolinamida
77	Chiral	N-(4-((1R,3S,5S)-3-amino-5-metil-ciclohexil)-piridin-3-il)-6-(2,4-difluoro-fenil)-5-fluoro-picolinamida
78	Chiral	N-(4-((1R,3R,4S)-3-amino-4-hidroxi-ciclohexil)-piridin-3-il)-6-(2,6-difluoro-fenil)-picolinamida
79	Chiral	N-(4-((1R,3S)-3-amino-ciclohexil)-piridin-3-il)-6-(2,3-difluoro-fenil)-5-fluoro-picolinamida

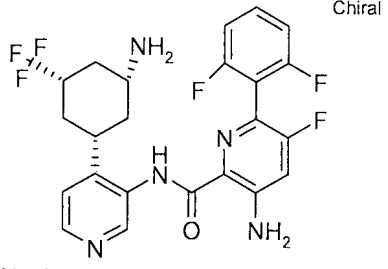
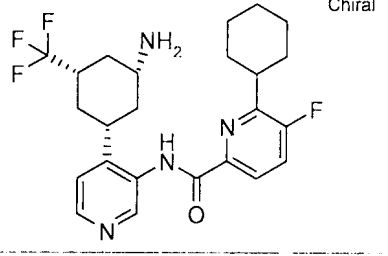
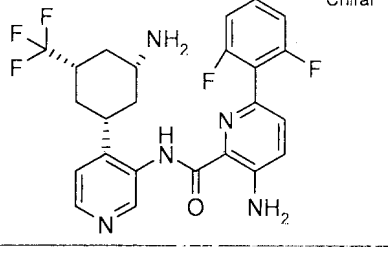
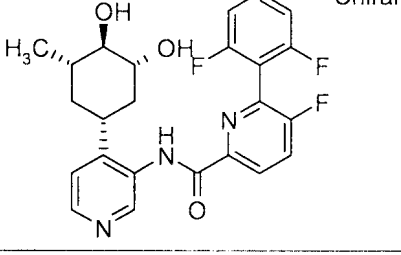
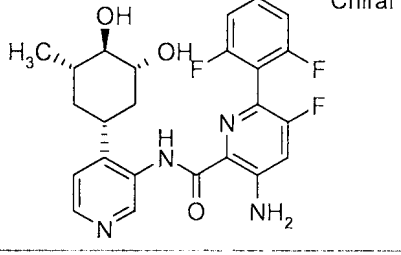
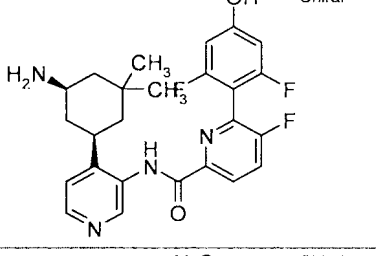
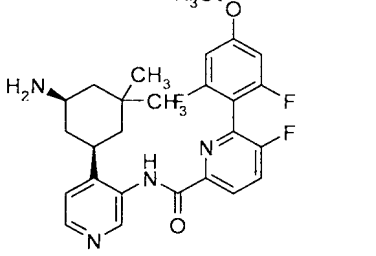
78

80	Chiral	N-(4-((1R,3S)-3-amino-ciclohexil)-piridin-3-il)-6-(2,6-difluoro-fenil)-3-fluoro-picolinamida
81	Chiral	N-(4-((1R,3S)-3-amino-ciclohexil)-piridin-3-il)-6-(2,5-difluoro-fenil)-5-fluoro-picolinamida
82	Chiral	N-(4-((1R,3S)-3-amino-ciclohexil)-piridin-3-il)-6-(2,4-difluoro-fenil)-5-fluoro-picolinamida
83	Chiral	N-(4-((1R,3R,4S)-3-amino-4-hidroxi-ciclohexil)-piridin-3-il)-6-(2-fluoro-fenil)-picolinamida
84	Chiral	N-(4-((1R,3R,4S)-3-amino-4-hidroxi-ciclohexil)-piridin-3-il)-6-(2-fluoro-5-propoxi-fenil)-picolinamida
85	Chiral	N-(4-((1R,3R,4S,5S)-3-amino-4-hidroxi-5-metil-ciclohexil)-piridin-3-il)-6-(2,6-difluoro-fenil)-5-fluoro-picolinamida
86	Chiral	N-(4-((1R,3R,4S,5S)-3-amino-4-hidroxi-5-metil-ciclohexil)-piridin-3-il)-6-(2,6-difluoro-fenil)-5-fluoro-picolinamida
87	Chiral	N-(4-((1R,3R,4S)-3-amino-4-hidroxi-ciclohexil)-piridin-3-il)-5-fluoro-6-(2-fluoro-fenil)-picolinamida

88	Chiral	N-(4-((1S,3S,4R)-3-amino-4-hidroxi-ciclohexil)-piridin-3-il)-6-(2,6-difluoro-fenil)-5-fluoro-picolinamida
89		N-(4-(3-amino-4-hidroxi-5-metil-ciclohexil)-piridin-3-il)-6-ciclohexil-5-fluoro-picolinamida
90		3-amino-N-(4-(3-amino-4-hidroxi-5-metil-ciclohexil)-piridin-3-il)-6-ciclohexil-picolinamida
91		N-(4-(3-amino-5-metil-ciclohexil)-piridin-3-il)-6-ciclohexil-5-fluoro-picolinamida
94		3-amino-N-(4-(3-amino-4-hidroxi-5-metil-ciclohexil)-piridin-3-il)-6-(2,6-difluoro-fenil)-picolinamida
95		3-amino-N-(4-(3-amino-4-hidroxi-5-metil-ciclohexil)-piridin-3-il)-6-(2,6-difluoro-fenil)-picolinamida
97	Chiral	3-amino-N-(4-(3-amino-4-hidroxi-5-metil-ciclohexil)-piridin-3-il)-6-(2,6-difluoro-fenil)-picolinamida
98	Chiral	3-amino-N-(4-(3-amino-4-hidroxi-5-metil-ciclohexil)-piridin-3-il)-6-(2,6-difluoro-fenil)-picolinamida

19

99		N-(4-((1R,3S)-3-amino-ciclohexil)-piridin-3-il)-6-(2,6-difluoro-fenil)-5-fluoro-picolinamida
100		3-amino-N-(4-((1R,3S)-3-amino-ciclohexil)-piridin-3-il)-6-(2,6-difluoro-fenil)-5-fluoro-picolinamida
101		2-amino-4-(3-(3-amino-6-(2,6-difluoro-fenil)-picolinamido)-piridin-4-il)ciclohexil acetato
102		3-amino-N-(4-(3-amino-4-hidroxi-ciclohexil)-piridin-3-il)-6-(2,6-difluoro-fenil)-picolinamida
104		3-amino-N-(4-((1R,3S,4S)-3-amino-4-hidroxi-ciclohexil)-piridin-3-il)-6-(2,6-difluoro-fenil)-picolinamida
106		3-amino-N-(4-((1R,3S)-3-amino-ciclohexil)-piridin-3-il)-6-ciclohexil-picolinamida
108		N-(4-((1R,3R,5S)-3-amino-5-(trifluorometil)-ciclohexil)-piridin-3-il)-6-(2-fluoro-5-metilfenil)-picolinamida
109		N-(4-((1R,3R,5S)-3-amino-5-(trifluorometil)-ciclohexil)-piridin-3-il)-6-(2,6-difluoro-4-metoxi-fenil)-picolinamida

110	 Chiral	3-amino-N-(4-((1R,3R,5S)-3-amino-5-(trifluorometil)-ciclohexil)-piridin-3-il)-6-(2,6-difluoro-fenil)-5-fluoro-icolinamida
111	 Chiral	N-(4-((1R,3R,5S)-3-amino-5-(trifluorometil)-ciclohexil)-piridin-3-il)-6-ciclohexil-5-fluoro-picolinamida
112	 Chiral	3-amino-N-(4-((1R,3R,5S)-3-amino-5-(trifluorometil)-ciclohexil)-piridin-3-il)-6-(2,6-difluoro-fenil)-picolinamida
117	 Chiral	6-(2,6-difluoro-fenil)-N-(4-((1R,3R,4R,5S)-3,4-dihidroxi-5-metil-ciclohexil)-piridin-3-il)-5-fluoro-picolinamida
121	 Chiral	3-amino-6-(2,6-difluoro-fenil)-N-(4-((1R,3R,4R,5S)-3,4-dihidroxi-5-metil-ciclohexil)-piridin-3-il)-5-fluoro-picolinamida
122	 Chiral	N-(4-((1R,5R)-5-amino-3,3-dimetil-ciclohexil)-piridin-3-il)-6-(2,6-difluoro-4-hidroxi-fenil)-5-fluoro-picolinamida
123	 Chiral	N-(4-((1R,5R)-5-amino-3,3-dimetil-ciclohexil)-piridin-3-il)-6-(2,6-difluoro-4-metoxi-fenil)-5-fluoro-picolinamida

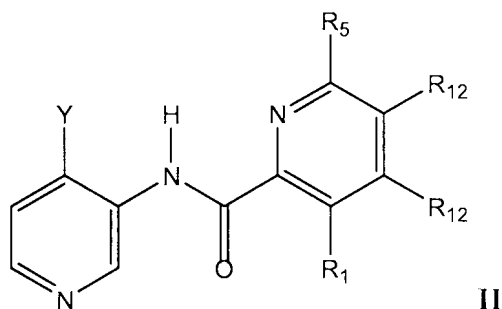
70

124		N-(4-((1R,3S)-3-amino-ciclohexil)-piridin-3-il)-6-(2,6-difluoro-3-hidroxi-fenil)-5-fluoro-picolinamida
125		N-(4-((1R,3S,5S)-3-amino-5-metil-ciclohexil)-piridin-3-il)-6-(2,6-difluoro-3-hidroxi-fenil)-5-fluoro-picolinamida
128		N-(4-((1R,3S,5S)-3-amino-5-metil-ciclohexil)-piridin-3-il)-6-(2,6-difluoro-4-hidroxi-fenil)-5-fluoro-picolinamida
129		N-(4-((1R,3S,5S)-3-amino-5-metil-ciclohexil)-piridin-3-il)-5-fluoro-6-(2,3,6-trifluoro-fenil)-picolinamida
130		3-amino-N-(4-(3-amino-4-hidroxi-5-metil-ciclohexil)-piridin-3-il)-6-(2,6-difluoro-fenil)-5-fluoro-picolinamida
131		3-amino-N-(4-(3-amino-4-hidroxi-ciclohexil)-piridin-3-il)-6-(2,6-difluoro-fenil)-5-fluoro-picolinamida
132		3-amino-N-(4-(3-amino-4-hidroxi-5-metil-ciclohexil)-piridin-3-il)-6-(2,6-difluoro-fenil)-5-fluoro-picolinamida
133		3-amino-N-(4-(3-amino-5-metil-ciclohexil)-piridin-3-il)-6-(2,6-difluoro-fenil)-5-fluoro-picolinamida

134		N-(4-(3-amino-4-hidroxi-5-metil-ciclohexil)-piridin-3-il)-6-(2,6-difluoro-fenil)-5-fluoro-picolinamida
135		N-(4-(3-amino-4-hidroxi-5-metil-ciclohexil)-piridin-3-il)-6-(2,6-difluoro-fenil)-5-fluoro-picolinamida

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Un compuesto de la Fórmula II, o un estereoisómero, tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde:

Y es piperidinilo sustituido con metilo, hidroxilo, y amino;

R₁ se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, NH₂, y flúor;

R₁₂, independientemente en cada presentación, se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno y halógeno; y

R₅ se selecciona a partir de piridilo, fluoro-piridilo, ciclohexilo, y fenilo, en donde el fenilo está sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados a partir de flúor, hidroxilo, y metilo.

14. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 13, en donde Y representa 3-amino-4-hidroxi-5-metil-piperidin-1-ilo.

15. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 13 o 14, en donde R₁ es hidrógeno.

16. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 15, en donde R₅ es difluorofenilo.

17. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 13 o la Reivindicación 14, en donde R₅ es 2,6-difluoro-fenilo.

21

18. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 13, seleccionado a partir de:

N-(4-((3R,4R,5S)-3-amino-4-hidroxi-5-metil-piperidin-1-il)-piridin-3-il)-6-(2,6-difluoro-fenil)-5-fluoro-picolinamida;

3-amino-N-(4-((3R,4R,5S)-3-amino-4-hidroxi-5-metil-piperidin-1-il)-piridin-3-il)-6-(2,6-difluoro-fenil)-5-fluoro-picolinamida; y

N-(4-((3R,4R,5S)-3-amino-4-hidroxi-5-metil-piperidin-1-il)-piridin-3-il)-6-(2,6-difluoro-3-metil-fenil)-5-fluoro-picolinamida.

19. Una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 13 o la Reivindicación 18, en donde esta composición farmacéutica comprende cuando menos un agente adicional para el tratamiento de cáncer.

20. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 19, en donde el agente adicional se selecciona a partir del grupo que consiste en irinotecano, topotecano, gemcitabina, 5-fluoro-uracilo, leucovorina, carboplatina, cisplatina, taxanos, tezacitabina, ciclofosfamida, alcaloides vinca, imatinib (Gleevec), antraciclinas, rituximab, y trastuzumab.
