



Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. 09-070.739A

Solicitud de Patente de Invención titulada: "DERIVADOS DE N4-FENILPIRIMIDINA-2,4-DIAMINA Y COMPOSICIONES DE ESTOS, ACTIVOS COMO INHIBIDORES DE LA PROTEÍNA QUINASA"

Solicitante: IRM LLC

Nuestra Ref.: P2009/000099A

RESPUESTA AL OFICIO No. 17424, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 439
DE FECHA 02 DE OCTUBRE DE 2012
(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 de prórroga 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 presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad el Capítulo Reivindicatorio presentado al momento de radicar presente solicitud divisional.

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

- se elimina la Reivindicación 2;
- en la Reivindicación 1 se limitó el significado de los radicales R^3 , R^6 , R^8 , R^9 , X e Y, y se elimina el radical R^{12} junto con los subíndices p y q;
- en la nueva Reivindicación 2 (antigua Reivindicación 3) se eliminaron los Ejemplos 219 a 222 y 244, de acuerdo con las limitaciones realizadas en la Reivindicación 1;

2

- en la nueva Reivindicación 4 (antigua Reivindicación 5) se eliminaron los Ejemplos 245 y 246, de acuerdo con las limitaciones realizadas en la Reivindicación 1;
- se introducen las nuevas Reivindicaciones 6 y 7, que reclaman específicamente los compuestos de los Ejemplos 230 y 231, respectivamente.

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, por el contrario, éstas corresponden a una franca limitación de la materia reclamada.

2. a- El Examinador solicita que el título sea modificado de manera que defina de forma más precisa el objeto de la invención.

b- En atención a la anterior objeción, me permito modificar el título de la siguiente manera:

“DERIVADOS DE N4-FENILPYRIMIDINA-2,4-DIAMINA Y COMPOSICIONES DE ESTOS, ACTIVOS COMO INHIBIDORES DE LA PROTEÍNA QUINASA”

3. a- El Examinador señala que la Reivindicación 1 es excesivamente amplia, puesto que se refiere a compuestos de Fórmula 1, donde W es benceno, R⁶ no corresponde a halo o alquilo, y X y R¹² no aplican dentro de esta Reivindicación. El Examinador sugiere corregir el significado de R⁶, omitiendo los sustituyentes X y R¹², y limitar los sustituyentes de W de acuerdo con lo soportado en el Capítulo Descriptivo, de acuerdo con la siguiente tabla:

Sustituyente	Capítulo Descriptivo
R ¹ y R ²	Unidos forman anillo carbocíclico (benceno) o heterociclo (pirrol, imidazol o pirazol) todos opcionalmente sustituidos
R ³	Metilsulfonil o isopropilsulfonil
R ⁴	H
R ⁶	Isopropoxi
R ⁸	(CR ₂) _q Y donde R ² es H y q es 0
R ⁹	H y CH ₃
Y	Piperidin-2-il, piperidin-3-il y piperidin-4-il (opcionalmente N-sustituidas)

Finalmente, el Examinador señala que la Reivindicación 2 también es excesivamente amplia, porque el significado de R^{12} abarca compuestos que van más allá de lo divulgado en el Capítulo Descriptivo. El Examinador sugiere limitar la materia reclamada de acuerdo con lo soportado en el Capítulo Descriptivo.

b- i) En primer lugar, llamo respetuosamente la atención del Examinador sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, donde se ha limitado particularmente la definición de R^3 , R^6 , R^8 , R^9 , X e Y, de acuerdo con una generalización razonable de los compuestos ejemplificados, como a continuación se resume:

- se eliminó la Reivindicación 2;
- R^3 ahora solamente significa alquilo C_{1-6} -SO₂ y R^6 ahora solamente significa alquilo C_{1-6} . Esta modificación encuentra sustento en la antigua Reivindicación 2 y en el Capítulo Descriptivo, página 3, párrafo 10;
- se limitó el significado de R^8 y R^9 , así ahora uno de entre R^8 y R^9 es X, y el otro significa alquilo C_{1-6} ;
- se limitó el significado de X, así ahora es Y. Esta modificación encuentra sustento en el Capítulo Descriptivo cuando X es $(CR_2)_qY$ con $q=0$;
- se limitó el significado de Y, así ahora es ciclohexilo, piperidinilo o isoxazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por alquilo C_{1-6} , hidroxilo-alquilo C_{1-8} , alcoxi C_{1-8} -alquilo C_{1-8} , amino, carbamoilo, alquilcarbamoilo C_{1-8} , ó anillo heterocíclico el cual es insustituido o sustituido por alquilo C_{1-6} ;
- se eliminó el radical R^{12} y los subíndices p y q;
- en la nueva Reivindicación 2 (antigua Reivindicación 3) se eliminaron los Ejemplos 219 a 222 y 244, de acuerdo con las limitaciones realizadas en la Reivindicación 1;
- en la nueva Reivindicación 4 (antigua Reivindicación 5) se eliminaron los Ejemplos 245 y 246, de acuerdo con las limitaciones realizadas en la Reivindicación 1;
- Por último, en las Reivindicaciones 6 y 7 se reclaman específicamente los compuestos de los Ejemplos 230 y 231, respectivamente.

ii) En este punto, vale la pena considerar 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.

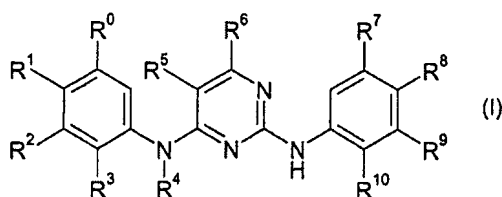
En atención a lo anterior, no existe ningún requerimiento que determine que los Ejemplos deban ilustrar todos y cada uno de los compuestos que se encuentran dentro del alcance de la invención, ya que lo fundamental es que el Capítulo Descriptivo proporcione la información necesaria para que la persona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

En el presente caso, el Capítulo Descriptivo incluye más de 200 ejemplos de síntesis, ilustrando por ejemplo en los Ejemplos 210 a 246 la configuración de los compuestos de la invención, los cuales permiten de manera clara e inequívoca reproducir la invención a cualquier persona medianamente versada en la materia.

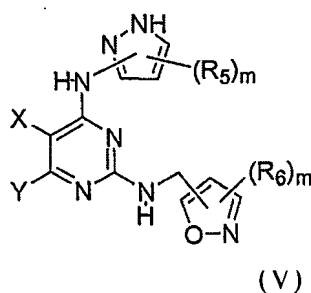
Así, y de acuerdo con las limitaciones realizadas, considero respetuosamente que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto corresponde a una generalización razonable de la materia ilustrada en los Ejemplos.

4. a- El Examinador señala que las patentes WO2006021454 (D1) y WO2006074057 (D2), afectan el nivel inventivo de la presente invención.

El Examinador argumenta que D1 divulga compuestos derivados de 2,4-pirimidiamina, los cuales tienen actividad como inhibidores o moduladores de Tirosin Quinasa:



De otra parte, el Examinador señala que D2 también divulga compuestos que presentan actividad como inhibidores o moduladores de Tirosin Quinasas:



El Examinador presenta un cuadro comparando las características estructurales de los compuestos aquí reclamados con los compuestos divulgados en D1 y D2, y concluye que las diferencias entre la presente invención y el arte previo son las siguientes:

- los sustituyentes R^1 y R^2 unidos al anillo de pirimidina se unen formando un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros con 1 a 3 átomos de nitrógeno (preferiblemente pirrol, pirazol o imidazol), en lugar de halógeno (Cl o Br) y H, sustituyentes R^5 y R^6 unidos al anillo de piridina de los compuestos de D1;
- los sustituyentes de los grupos amino unidos al anillo de pirimidina son grupos fenilo, en lugar de anillos heterocíclicos de oxazol y pirazol de D2;

La Examinadora concluye que una persona medianamente versada en la materia siguiendo las enseñanzas del arte previo, fácilmente podría haber producido los compuestos de la invención. Adicionalmente, concluye que debido a la carencia de datos de actividad para inhibir Tirosin Quinasa de los compuestos de la invención, no hay evidencia de algún efecto técnico sorprendente o inesperado.

b- i) En primer lugar, llamo respetuosamente la atención de la Examinadora sobre las limitaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en donde específicamente se reclaman compuestos de Fórmula (1), cuyos sustituyentes se han limitado drásticamente tal y como se indicó en los puntos 1 y 3.b del presente memorial.

ii) Ahora bien, respecto al arte previo citado por el Examinador, me permito resaltar lo siguiente:

- D1 divulga pirimidinas 2,4-disustituídas, en cuyas posiciones 5 y 6 se encuentran los sustituyentes R^5 =halógeno y R^6 =H, respectivamente, mientras que en la presente invención los compuestos reclamados son pirimidinas 2,4-disustituídas, en cuyas posiciones 5 y 6 se encuentran los sustituyentes R^1 y R^2 , que no corresponden a halógeno o hidrógeno, sino que forman entre ellos un fenilo fusionado, un grupo heteroarilo fusionado de 5 a 6 miembros, o un grupo heterociclilo con 1 a 3 heteroátomos;
- D2 divulga pirimidinas 2,6-disustituídas que abarca de manera muy general y amplia los compuestos de Fórmula I cuyos ejemplos también presentan numerosas alternativas de sustitución;
- en D2 no hay nada que enseñe o sugiera que X y V (en las posiciones 5 y 6 del anillo de pirimidina) juntos formen un fenilo fusionado, un grupo

heteroarilo fusionado o un grupo heterociclilo, ni tampoco que Z e Y (en las posiciones 2 y 4 del anillo de pirimidina) sean específicamente grupos fenilaminos sustituidos;

- en una extensa lista de realizaciones preferidas de la Fórmula II de D2, X e Y son sustituyentes monovalentes, es decir, dichas enseñanzas están fuera de la formación de anillos de pirimidina fusionados (ver D2, página 13);
- en una realización preferida de la Fórmula III de D2, R¹ es un anillo pirazol, mientras que en la invención reclamada se requiere un anillo fenilo; además, X e Y también son sustituyentes monovalentes;
- en la Fórmula IV de D2, R¹ es un anillo oxazol y en las Fórmulas V y VI, cada grupo amino en el anillo de pirimidina está respectivamente sustituido por un anillo pirazol y uno oxazol, respectivamente;
- los compuestos 210, 242, 281 a 283, y 336 a 358, si bien tienen anillos fusionados, no poseen dos grupos fenilamino sustituidos tal como se requiere en la invención reclamada, y los compuestos 336 a 358 ni siquiera poseen un grupo amino (-NH-).
- D1 ni D2 mencionan actividad alguna sobre ALK.

De acuerdo con lo anterior, la persona medianamente versada en la materia, no encontraría de manera objetiva ninguna sugerencia en el arte previo como para lograr las combinaciones específicas de sustituyentes de los compuestos reclamados, menos aún, cuando ni siquiera están relacionados con la inhibición ALK.

Nada en D1 y/o D2, solos o en combinación habría guiado a la persona medianamente versada en la materia a incluir en las posiciones 5 y 6 un fenilo fusionado, un heteroarilo fusionado o un anillo heterocíclico, y a la vez grupos fenilamino sustituidos en las posiciones 2 y 4 del anillo de pirimidina, tal como en los compuestos de la presente invención.

iii) Así las cosas, me permito afirmar que el Examinador simplemente encuentra elementos aislados en D1 y D2, y los combina de manera arbitraria para encajar en la presente invención, sin considerar el arte previo y la presente invención como un todo.

No es aceptable a quien examina una patente simplemente desglosar sus elementos separadamente y luego buscar referencias coincidentes en el estado del arte que los incluyan, como si de armar un rompecabezas con piezas aisladas, o una cocha de retazos, se tratara. La única forma en que una persona medianamente versada en la materia podría llegar a todas las



sustituciones que menciona el Examinador en su examen de fondo sería al realizar un análisis en retrospectiva una vez conoce la invención aquí reclamada.

Por el contrario, si se analizan las enseñanzas reales de D1 y D2, se concluiría que una persona del oficio normalmente versada en la materia produciría compuestos estructuralmente muy diferentes a los de la presente invención.

iv) Con respecto a los efectos técnicos inesperados de la invención reclamada, me permito llamar la atención del Examinador sobre el Capítulo Descriptivo de la presente solicitud, donde se señala que los compuestos de la invención pueden inhibir la actividad de tirosina quinasa de la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) y de la proteína de fusión de NPM-ALK. Además, los compuestos de la invención pueden inhibir potentemente el crecimiento de células murinas BaF3 humanas que sobreexpresan NPM-ALK.

En el Capítulo Descriptivo también se presentan detalles sobre el ensayo de viabilidad de inhibición de células Ba/F3, el ensayo celular Kapas 299, el ensayo enzimático HTRF y el ensayo reportero en células U2OS usando RE1-pGL3 por IGF1-S3-5 o INSR-S3-5. Estas pruebas fueron realizadas con el fin de determinar la actividad en la inhibición ALK de los compuestos de la invención (ver Capítulo Descriptivo, páginas 139 a 141).

Los resultados indican que en general, los compuestos de la invención presentaron valores de IC_{50} desde 1 nM a 10 μ M. En particular, en algunos ejemplos, los compuestos de la invención presentaron valores de IC_{50} de 0,01 μ M a 5 μ M. En otros, los valores de IC_{50} fueron de 0,01 μ M a 1 μ M, o más particularmente a partir de 1 nM a 1 μ M. También en otros ejemplos, los compuestos de la invención presentaron valores de IC_{50} de 1 nM o más de 10 μ M. Los compuestos de la invención presentaron un porcentaje de inhibición superiores al 50%, o en otras modalidades, presentaron un mayor porcentaje de inhibición de aproximadamente el 70%, contra ALK a 10 μ M (ver Capítulo Descriptivo, página 19, párrafos 45 y 46).

Lo anterior, demuestra la actividad sorprendente de los compuestos de las presentes reivindicaciones, lo cual no podría predecirse a partir de D1 o D2, solos o en combinación.

A la luz de lo anterior, y según los lineamientos del Manual Andino de Patentes (MAP), debe reconocerse que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando tienen una estructura inesperada (no derivable por la persona medianamente versada en la materia), o



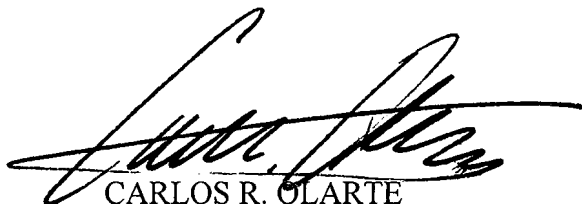
presenten un efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo.¹ En el presente caso, no solo la estructura de los compuestos es inesperada, sino también la actividad proporcionada por las mismas, lo que es una clara evidencia de nivel inventivo.

5. Finalmente, me permito informar que para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud, ha sido otorgado hasta el momento el privilegio de patente en Estados Unidos (US No. 13/048,636), Australia y Nueva Zelanda.

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.

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

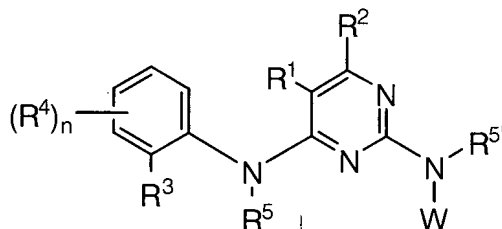
¹ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.8.1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>)

9

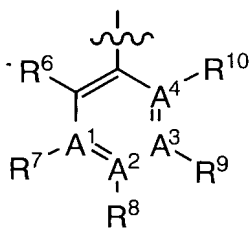
CAPÍTULO REIVINDICATORIO

SOLICITUD DIVISIONAL A

1. Un compuesto que tiene la Fórmula (1):



o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde



W es

A¹ y A⁴ son independientemente C;

cada A² y A³ es C;

R¹ y R² juntos forman un anillo de 5-6 miembros arílico, o heteroarílico o heterocíclico opcionalmente sustituido que comprende 1-3 átomos de nitrógeno.

R³ es (CR₂)₀₋₂SO₂R¹², (CR₂)₀₋₂SO₂NRR¹², (CR₂)₀₋₂C(O)O₀₋₁R¹², (CR₂)₀₋₂CONRR¹², CO₂NH₂, o ciano;

R⁴, R⁷ y R¹⁰ son independientemente H;

R, R⁵ y R^{5'} son independientemente H o alquilo C₁₋₆;

R⁶ es halo o (C₁₋₆ alquil);

R⁸ y R⁹ son independientemente alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, halo o X, o uno de R⁸ y R⁹ es H; y siempre que uno de R⁸ y R⁹ es X;

X es (CR₂)_qY, ciano, C(O)O₀₋₁R¹², CONR(R¹²), CONR(CR₂)_pNR(R¹²), CONR(CR₂)_pOR¹², CONR(CR₂)_pSR¹², CONR(CR₂)_pS(O)₁₋₂R¹² o (CR₂)₁₋₆NR(CR₂)_pOR¹²;

Y es un anillo carbocíclico de 3-12 miembros opcionalmente sustituido, un aril de 5-12 miembros, o un anillo heteroaril de 5-12 miembros o heterocíclico que comprende N, O y/o S, y unido a A² o A³ o ambos a través de un átomo de carbono de dicho heteroarilo o un anillo heterocíclico donde q en (CR₂)_qY es 0;

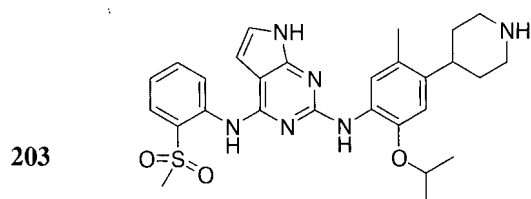
R¹² es un anillo carbocíclico de 3-7 miembros saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido, o un anillo heterocíclico de 5-7 miembros que comprende N, O y/o S; aril o heteroaril; o R¹² es H, alquilo C₁₋₆; y

n es 0; y

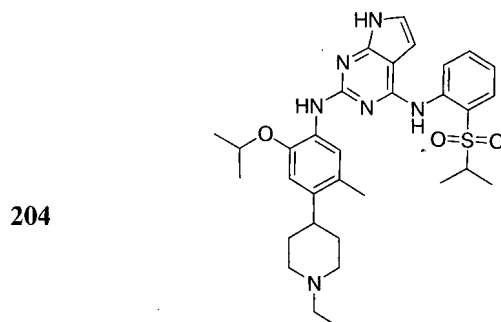
p y q son independientemente 0 a 4.

2. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde R^3 es SO_2R^{12} , SO_2NH_2 , SO_2NRR^{12} , CO_2NH_2 , $CONRR^{12}$, $C(O)O_{0-1}R^{12}$, o ciano; y R^{12} es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalqueno C_{3-7} , pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo o morfolinilo, opcionalmente sustituidos.

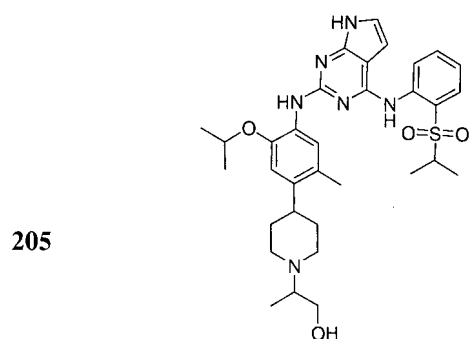
3. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde dicho compuesto se selecciona del grupo que comprende



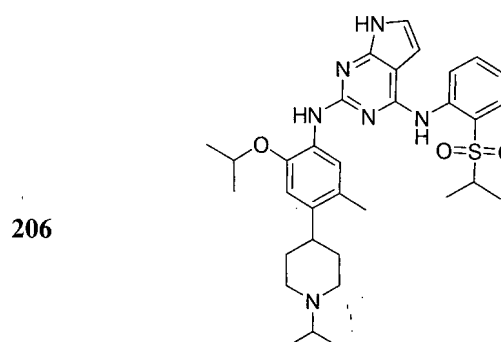
N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(metilsulfonil)fenil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina;



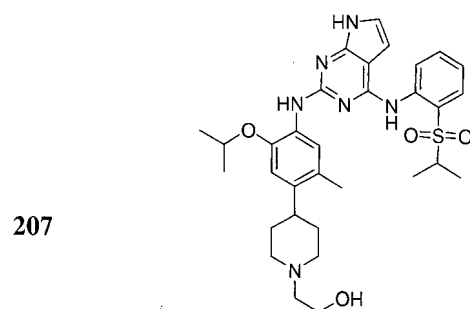
N2-(4-(1-etilpiperidin-4-il)-2-isopropoxi-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina;



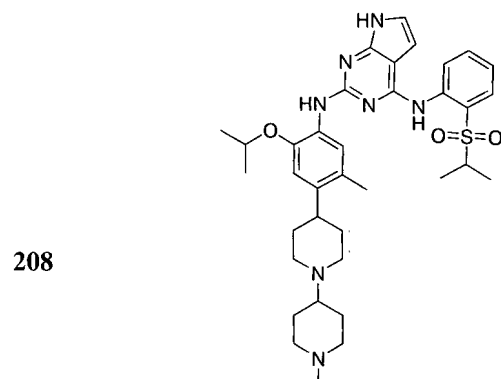
2-(4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)piperidin-1-il)propan-1-ol;



N2-(2-isopropoxi-4-(1-isopropilpiperidin-4-il)-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina;



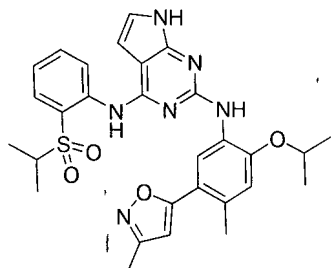
2-(4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)piperidin-1-il)etanol;



N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1'-metil-1,4'-bipiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina;

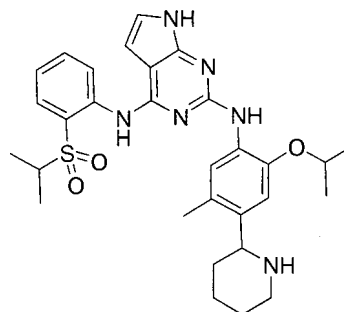
16

215



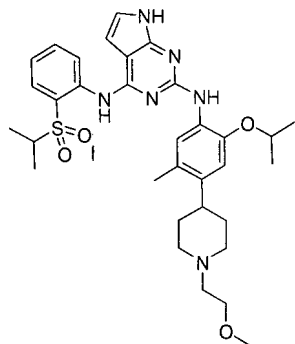
N2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(3-metilisoxazol-5-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina;

216



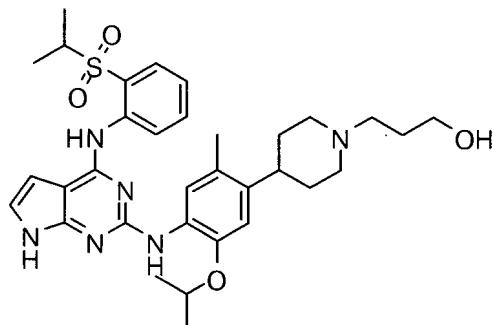
N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-2-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina;

217



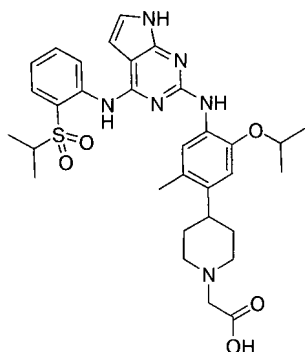
N2-(2-isopropoxi-4-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina;

218



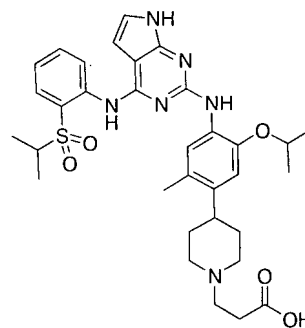
3-(4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)piperidin-1-il)propan-1-ol;

219



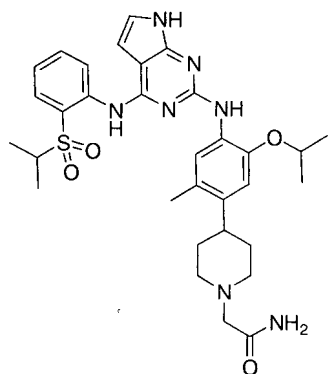
ácido 2-(4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)piperidin-1-il)acético;

220



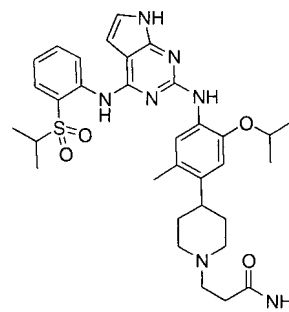
ácido 3-(4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)piperidin-1-il)propanoico;

221

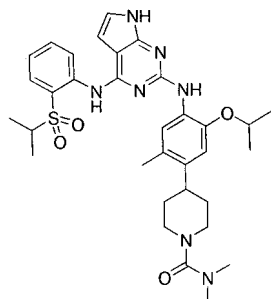


2-(4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)piperidin-1-il)acetamida;

222

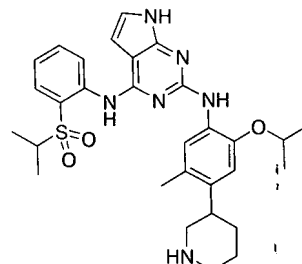


3-(4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)piperidin-1-il)propanamida;



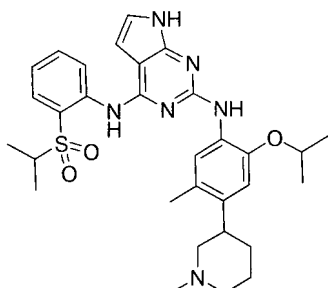
223

4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-N,N-dimetilpiperidina-1-carboxamida;



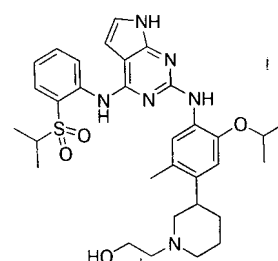
224

N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-3-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina;



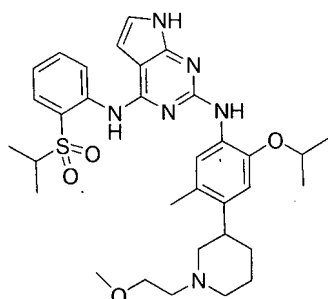
225

N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-3-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina;



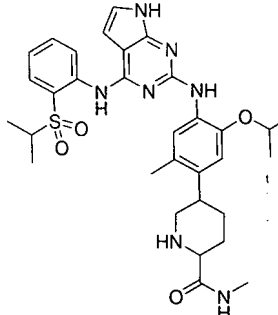
226

2-(3-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)piperidin-1-il)etanol;



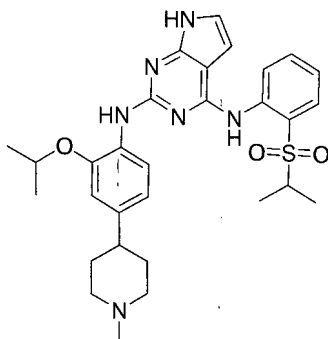
227

N2-(2-isopropoxi-4-(1-(2-metoxietil)piperidin-3-il)-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina;



228

5-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil)-N-metilpiperidina-2-carboxamida; y



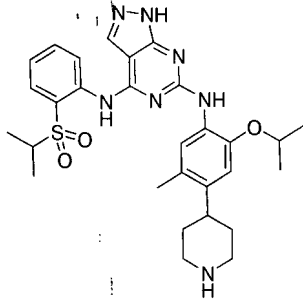
244

N2-(2-isopropoxi-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

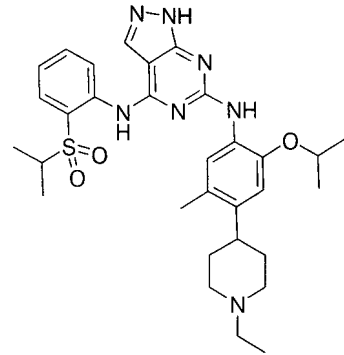
4. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde dicho compuesto se selecciona del grupo que comprende:

229



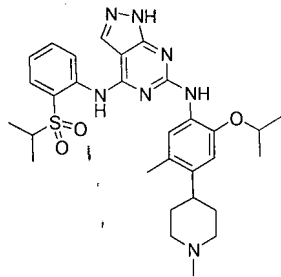
N6-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4,6-diamina;

230



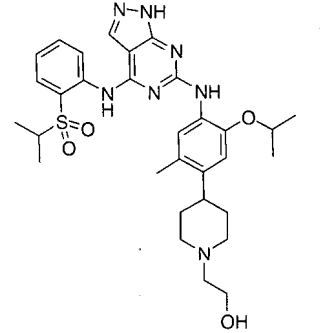
N6-(4-(1-etilpiperidin-4-il)-2-isopropoxi-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4,6-diamina;

231



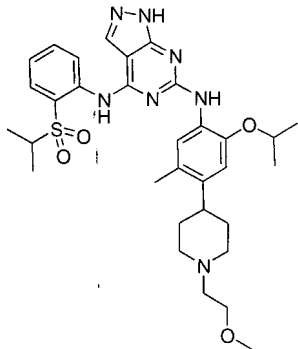
N6-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4,6-diamina;

232



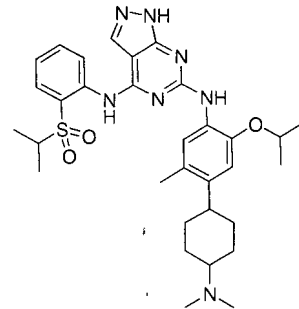
2-(4-(5-isopropoxi-4-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilamino)-2-metilfenil)piperidin-1-il)etanol;

233



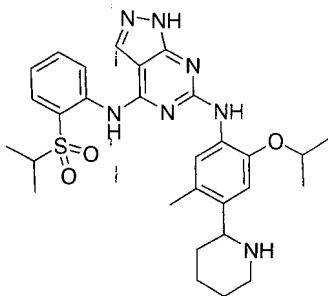
N6-(2-isopropoxi-4-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4,6-diamina;

234

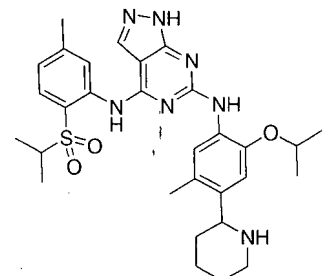


N6-(4-(4-(dimetilamino)ciclohexil)-2-isopropoxi-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4,6-diamina;

235

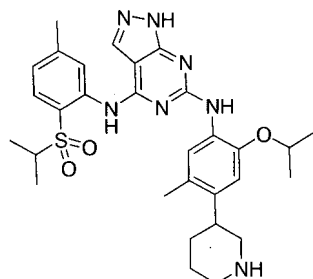


N6-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-2-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4,6-diamina;



N6-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-2-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)-5-metilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4,6-diamina; y

243

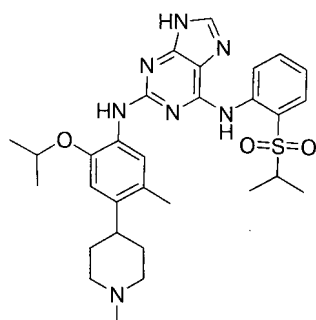


N6-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-3-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)-5-metilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4,6-diamina;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

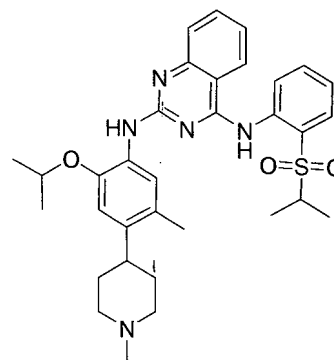
5. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde dicho compuesto se selecciona del grupo que comprende

209



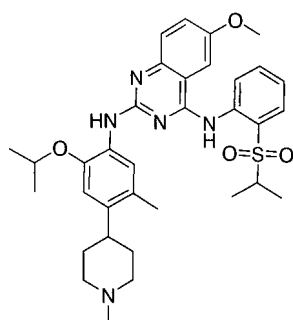
N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N6-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-9H-purina-2,6-diamina;

210



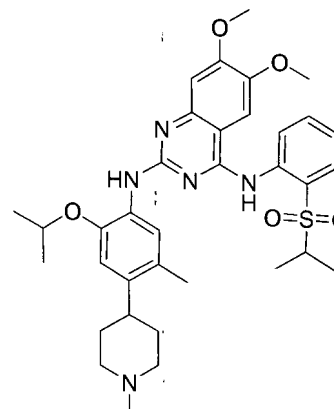
N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)quinazolina-2,4-diamina;

211



N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-6-metoxiquinazolina-2,4-diamina;

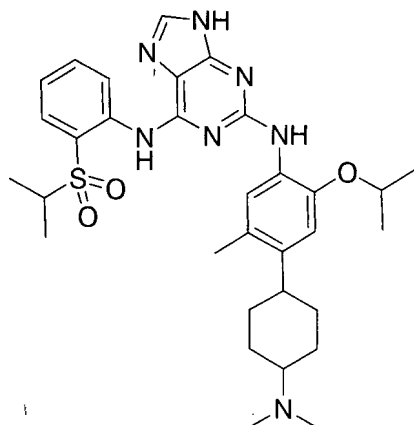
212



N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-6,7-dimetoxiquinazolina-2,4-diamina;

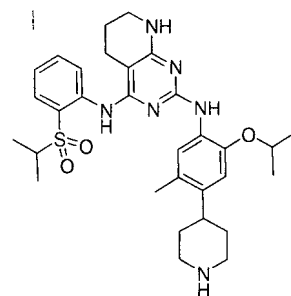
10

214



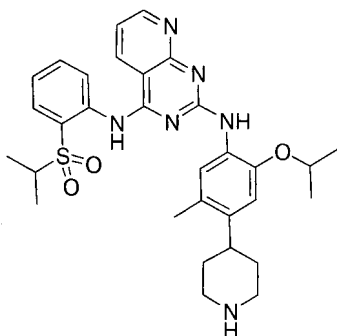
N2-(4-(4-(dimetilamino)ciclohexil)-2-isopropoxi-5-metilfenil)-N6-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-9H-purina-2,6-diamina;

237

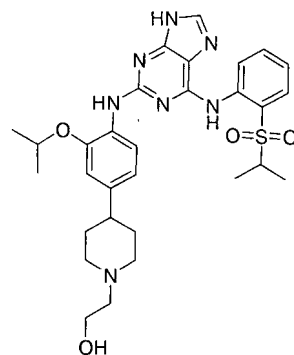


N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina;

238



N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirido[2,3-d]pirimidina-2,4-diamina;



246

N2-(2-isopropoxi-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N6-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-9H-purina-2,6-diamina;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

6. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
