



Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. 09-070.739

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.: P2009/000099

RESPUESTA AL OFICIO No. 17253, 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 Modificado voluntariamente el 15 de julio de 2011.

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

- se eliminaron las Reivindicaciones 2, 8 y 9;
- en la Reivindicación 1 se limitó el significado de los radicales R^3 , R^4 , R^8 , R^9 , Y, R^{12} y R, y se eliminaron los radicales X y R^{13} junto con el subíndice q;
- en la nueva Reivindicación 2 (antigua Reivindicación 3) se limitó el significado de R^8 y R^9 de acuerdo con las modificaciones realizadas en la Reivindicación 1;

- en la nueva Reivindicación 3 (antigua Reivindicación 4) se limitaron los compuestos de acuerdo con las modificaciones realizadas en la Reivindicación 1;
- en la nueva Reivindicación 6 (antigua Reivindicación 7) se limitó el significado de los radicales R^3 , R^4 , R^6 , R^8 , R^9 , X, Y y R^{12} , y se eliminó el radical R^{13} junto con el subíndice q;
- en la nueva Reivindicación 7 (antigua Reivindicación 10) se eliminó el Ejemplo 83 de acuerdo con las limitaciones realizadas en la Reivindicación 6.

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 drástica 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-FENILPIRIMIDINA-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, contiene términos indefinidos tales como “arilo”, “heteroarilo”, “anillo heterocíclico” cuyo número de miembros y heteroátomos no se especifican, e incluye los sustituyentes X y R^{13} que no coinciden con las definiciones de esta Reivindicación. Adicionalmente, las Reivindicaciones 2 y 8 no son concisas porque R^{12} abarca numerosos compuestos.

El Examinador también argumenta que la Reivindicación 7 no es clara porque señala compuestos de Fórmula 1, donde W puede ser benceno. En este caso, el alcance de la Reivindicación 7 es exactamente el mismo que se define en la Reivindicación 1.

El Examinador sugiere limitar la materia reclamada a una razonable generalización de los ejemplos, y remover los sustituyentes X y R^{13} que no se encuentran soportados por 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 los sustituyentes de las Fórmulas (1) y (2), de acuerdo con una generalización razonable de los compuestos ejemplificados, como a continuación se resume:

- en la Reivindicación 1, R^3 se limitó a SO_2R^{12} o $CONRR^{12}$; R^4 se limitó a H; R^8 y R^9 , se limitaron de tal manera que ahora, uno de R^8 y R^9 es Y y el otro es alquilo C_{1-6} o $CONR(R^{12})$. Y se limitó a piperidinilo, el cual está unido al anillo fenilo mediante un átomo de carbono;
- en la Reivindicación 1, R^{12} ahora significa H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalqueno C_{3-7} , pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo o morfolinilo; y n es 0 únicamente;
- en la nueva Reivindicación 6, R^3 se limitó a SO_2R^{12} , SO_2NH_2 , SO_2NRR^{12} , CO_2NH_2 , $CONRR^{12}$ o $C(O)R^{12}$; R^4 se limitó a H; R^6 se limitó a O(alquilo C_{1-6}); R^8 y R^9 , se limitaron de tal manera que ahora, R^8 y R^9 son independientemente alquilo C_{1-6} , halógeno o X; y uno de R^8 y R^9 es X; X significa Y;
- en la nueva Reivindicación 6, Y ahora solamente significa piperidinilo, el cual está opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-8} , alcoxi C_{1-8} -alquilo C_{1-8} o metilpiperidinilo; y en donde Y está unido a A^2 o A^3 o ambos, mediante un átomo de carbono de dicho anillo piperidinilo;
- en la nueva Reivindicación 6, R^{12} se limitó a H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalqueno C_{3-7} , pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo o morfolinilo; y n es 0 únicamente;
- en la nueva Reivindicación 7 (antigua Reivindicación 10) se eliminó el Ejemplo 83, de acuerdo con las limitaciones realizadas en la Reivindicación 6; y
- por último, se limitó el alcance de las demás Reivindicaciones dependientes de acuerdo con las limitaciones descritas anteriormente.

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.

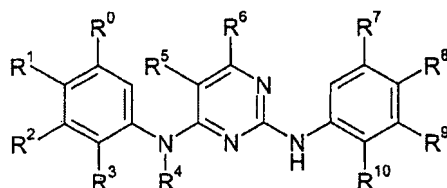
No existe requerimiento legal alguno que determine que los Ejemplos deban ilustrar todos y cada uno de los compuestos que se encuentran dentro del alcance de la invención, ya que lo fundamental es que el Capítulo Descriptivo proporcione la información necesaria para que la persona medianamente versada 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 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.

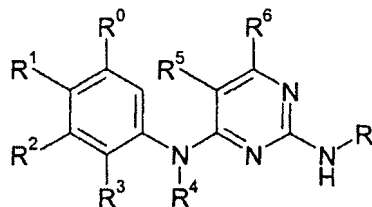
Así, y de acuerdo con las limitaciones realizadas, considero respetuosamente que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto corresponde a una generalización razonable de la materia ilustrada en los Ejemplos.

4. a- El Examinador señala que las patentes WO2006021454 (D1) y WO2005016894 (D2), afectan la novedad de la presente invención, y que la patente WO2004080980 (D3) afecta el nivel inventivo de la Reivindicación 10.

i) Con respecto a la novedad, el Examinador señala que D1 divulga compuestos derivados de 2,4-pirimidindiamina para el tratamiento de neoplasias y alteraciones del sistema inmunitario, de fórmula:



De manera semejante, D2 describe compuestos derivados de pirimidina para el tratamiento de tumores sólidos, cuya fórmula es:



El Examinador concluye que las características esenciales de los compuestos reclamados ya se encontraban divulgadas en D1 y D2, dado que estos revelan derivados de 2,4-diaminopirimidina con los sustituyentes de la presente invención.

ii) Con respecto al nivel inventivo, el Examinador indica que D3 divulga compuestos derivados de 2,4-pirimidindiamina, activos como inhibidores de la proteína quinasa FAK y útiles en el tratamiento de enfermedades neoplásicas, inflamatorias y autoinmunes.

El Examinador presenta un cuadro comparando las características estructurales de los compuestos aquí reclamados con los compuestos divulgados en D3, y concluye que la diferencia entre la presente invención y D3 consiste en los sustituyentes de la posición 2 (isopropoxi o ciclobutoxi) y de la posición 4 (piperidin-4-il) del anillo fenilo, mientras que el fenilo del compuesto de D3 presenta sustituciones en la posición 2 (metoxi) y en la posición 4 (piperazin-4-il, morfolin-4-il, o piperidin-4-iloxi). Adicionalmente, el Examinador señala que la solicitud no contiene los valores de actividad de los compuestos reclamados sobre la proteína quinasa.

Finalmente, el Examinador concluye que una persona medianamente versada en la materia siguiendo las enseñanzas del arte previo podría haber producido los compuestos de la invención, intercambiando los sustituyentes correspondientes (metoxi por isopropoxi y heterociclos) de manera obvia. Adicionalmente, concluye que no hay evidencia de que al incluir todos los sustituyentes en la estructura de los compuestos de la invención, se logre algún efecto técnico sorprendente.

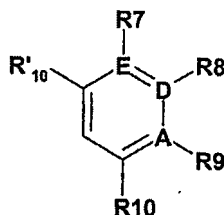
b- i) Respetuosamente llamo la atención del Examinador sobre las limitaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en donde específicamente se reclaman los compuestos de Fórmulas (1) y (2), cuyos sustituyentes se han limitado drásticamente, tal y como lo expliqué en los puntos 1 y 3.b del presente memorial.

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

- D1 y D2 describen compuestos derivados de pirimidina que están sustituidos en las posiciones 2 y 4 con anillos aromáticos unidos por una amina, donde los anillos aromáticos pueden tener múltiples sustituyentes incluyendo anillos heterocíclicos;
- los compuesto de Fórmula I de D1 tienen sustituyentes R^7 y R^8 que ocupan las posiciones de los sustituyentes equivalentes a R^9 y R^8 en el compuesto de la presente invención (donde al menos uno de los cuales debe ser Y);
- en D1, los sustituyentes R^7 y R^8 se definen simplemente de una manera muy amplia y general. Tales definiciones generales no revelan que uno de

tales sustituyentes deba ser específicamente piperidinilo unido al anillo fenilo mediante un átomo carbono (ver D1, páginas 1 y 2);

- si bien en algunos lugares de D1, R⁷ y R⁸ podrían incluir un anillo heterocíclico, este se encuentra unido mediante un átomo de N del grupo heterocíclico o mediante un enlazador éter (-O-) o carboxilo (-C(O)-), pero no se describe que la porción de fenilo del derivado de anilina conectado al grupo pirimidinilo en la posición 2, debe ser sustituido específicamente con piperidinilo unido al anillo de fenilo mediante un átomo de carbono (ver D1, páginas 20 a 21);
- D2 describe compuestos derivados de pirimidina de Fórmula I, sustituidos por un grupo amino en la posición 2 y un derivado de anilina en la posición 4. El grupo amino está sustituido por el grupo R y este último puede ser el siguiente grupo cíclico de seis miembros sustituido:



- D2 también divulga una amplia lista de posibles grupos para los sustituyentes R⁷, R⁸ y R⁹. Además, no hay descripción de que cualquiera de estos sustituyentes pueden ser piperidinilo unido a un anillo de fenilo a través de un átomo de carbono del piperidinilo (ver D2, páginas 9 a 11);

iii) Ahora bien, en este punto vale la pena recordar que para fundamentar una afectación válida contra la novedad de una invención, el arte previo debe divulgar explícitamente todas y cada una de las características de la invención.¹ Es más, el Tribunal Andino de Justicia (TAJ) ha determinado que para establecer una objeción válida contra la novedad, la divulgación del arte previo debe ser lo suficientemente detallada para que una persona versada en la materia pueda usar dicha información para reproducir y explotar la invención.²

En el presente caso, D1 ni D2 divulgan específicamente compuestos que incluyan el sustituyente R⁸ o R⁹ como grupo piperidinilo, y además que esté unido al anillo fenilo mediante un átomo de carbono.

¹ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 9.4. (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

² Proceso 06-IP-89 (<http://intranet.comunidadandina.org/Documentos/Procesos/209-IP-2005.doc>); y Proceso 36-IP-2004 (<http://www.notinet.com.co/serverfiles/servicios/archivos/30jul04/ca36-04.htm>)

En este sentido, es importante recordar el principio bien establecido por la SIC en cuanto a que “una expresión general del estado de la técnica no anula la novedad de un elemento particular que se reivindica”. Es más, “si el grupo específico reivindicado no está descrito explícitamente en algún antecedente del estado de la técnica por su nombre y está alejado de los ejemplos del estado de la técnica y de los extremos, el examinador considerará que tal grupo específico reivindicado es nuevo (selección)” tal como lo confirma la SIC en su instructivo publicado en: http://www.sic.gov.co/recursos_user/documentos/propiedad_industrial/Formatos/PI02-I06.pdf.³

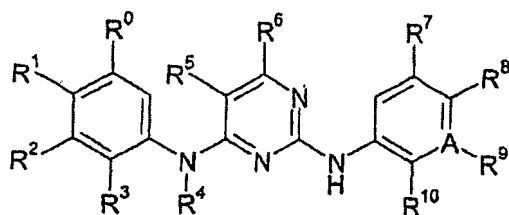
Así las cosas, la mención general indicada por el Examinador en las referencias D1 y D2, relacionada con las listas de posibles sustituyentes equivalentes a R⁸ y R⁹ del compuesto de la presente invención, no afecta de ninguna manera su novedad, pues en el presente caso, mientras que los compuestos reclamados señalan a una combinación de sustituyentes limitada y específica, el arte previo señalado por el Examinador, divulga una infinidad de posibles combinaciones logradas a partir de amplias listas de sustituyentes.

En conclusión, las enseñanzas de D1 y D2 son completamente generales, dado que los compuestos de Fórmula I de cada documento, corresponden a fórmulas Markush con múltiples alternativas de sustitución, sin incluir ejemplos con compuestos específicos como los de la invención reclamada.

En conclusión, la materia objeto de la presente invención es novedosa sobre D1 y D2.

iv) Con respecto a las objeciones de nivel inventivo realizadas por el Examinador con base en D3, me permito resaltar lo siguiente:

D3 divulga compuestos derivados de pirimidina, cuya fórmula es:



en donde:

- el derivado piridilamina/anilina puede estar sustituido en las posiciones orto y para por R⁸ y R⁷/R⁹, respectivamente;

³ INSTRUCTIVO EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTES DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD. Páginas 65 y 66, 2.12.3.1 y 2.12.3.2.

9

- D3 describe una amplia lista de grupos sustituyentes que pueden ser R^7 , R^8 y R^9 (ver D3, páginas 1 y 2);
- si bien D3, presenta definiciones alternativas de R^7 , R^8 y R^9 , no hay descripción de que cualquiera de dichos sustituyentes sea piperidinilo unido al grupo fenilo mediante un átomo de carbono del anillo heterocíclico (ver D3, páginas 11 y 12);
- los ejemplos muestran cualquier grupo heterocíclico correspondiente a Y de la presente solicitud, unido a un grupo fenilo a través de un átomo de N del grupo heterocíclico o a través de enlazadores tales como éter separado (-O-) o carboxilo (-C(O)-).

De acuerdo con lo anterior, la persona medianamente versada en la materia, siguiendo las enseñanzas contenidas en D3, no encontraría de manera objetiva sugerencia o enseñanza alguna como para lograr las combinaciones específicas de sustituyentes de los compuestos reclamados.

Nada en el arte previo habría guiado a la persona medianamente versada en la materia a unir en la posición 2 del compuesto de pirimidina un grupo fenilo tri-sustituido donde uno de sus sustituyentes fuera un grupo piperidinilo unido al fenilo mediante un átomo de carbono, las cuales son características esenciales en los compuestos de la presente invención.

Así las cosas, me permito afirmar que el Examinador simplemente encuentra elementos específicos en el arte previo, 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 empezar a buscar referencias 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.

v) Ahora bien, con respecto a los efectos técnicos inesperados de la invención reclamada, me permito llamar la atención del Examinador sobre los resultados obtenidos durante los ensayos de reactividad GSH y de actividad en la inhibición de ALK (ver Anexos 1, 2 y 3).

En los Anexos 1 y 2, los compuestos 2, 5, 6, y 7, se encuentran dentro del alcance de la presente invención, dado que poseen un anillo fenilo tri-sustituido y el grupo pirimidinilo unido al anillo

fenilo mediante un átomo de carbono. Tales compuestos presentaron menos del 2% de aductos reactivos como claro indicativo de su baja toxicidad.

En contraste, los compuestos 3 y 4 (que poseen un anillo fenilo di-sustituido y un grupo heterocíclico unido al anillo fenilo mediante nitrógeno), presentaron más del 10% de aductos reactivos como indicativo de su mayor toxicidad.

De otra parte, los compuestos 2, 5, 6 y 7 presentan una excelente actividad de inhibición ALK (ver Anexo 3). Para ilustrarlo, el Ejemplo 67 posee un IC₅₀ de 0,11 µM y corresponde al compuesto de 7 (Anexo 2); también, el Ejemplo 28 presenta un IC₅₀ de 0,011 µM y corresponde a una mezcla de los compuestos 5 y 6 (Anexo 2).

Dado lo anterior, se puede afirmar que los compuestos reclamados presentan efectos técnicos inesperados sobre los compuestos del arte previo, a saber, buena actividad de inhibición ALK combinada con una baja toxicidad.

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.⁴ 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 Japón, Korea, Australia, Marruecos, Eurasia y Estados Unidos.

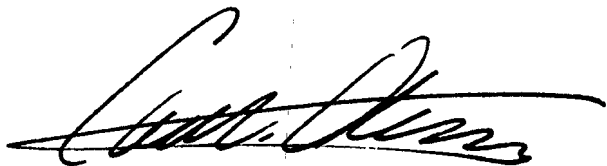
Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, considero que dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que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

6. 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

⁴ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.8.1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>)

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

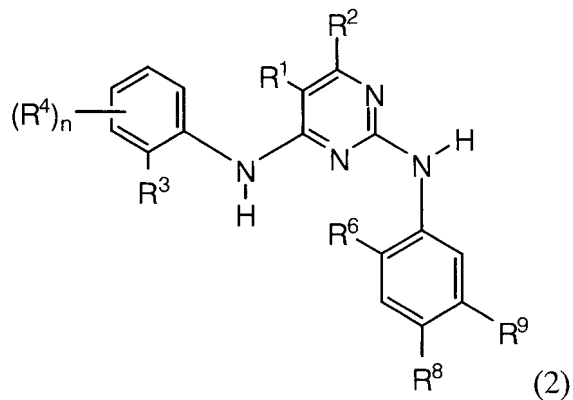
T.P. 74.295

Anexo:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado.
- ANEXO 1: GSH Trapping Assay
- ANEXO 2: GSH datos adicionales
- ANEXO 3: Actividad Inhibición ALK

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

1. Un compuesto que tiene la Fórmula (2):



o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde

R^1 es halógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^2 es H;

R^3 es SO_2R^{12} o $CONRR^{12}$;

R^4 es H;

R^6 es isopropoxi o metoxi;

uno de R^8 y R^9 es Y y el otro es alquilo C_{1-6} ó $CONR(R^{12})$;

Y es piperidinilo, el cual está unido al anillo fenilo mediante un átomo de carbono;

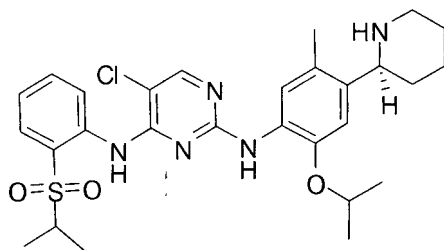
R^{12} es H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquenilo C_{3-7} , pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo o morfolinilo;

R es H o alquilo C_{1-6} ;

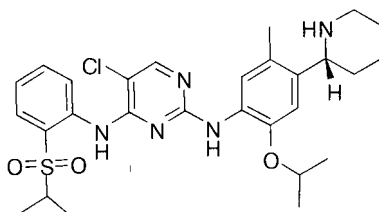
n es 0; y

p es 0-4.

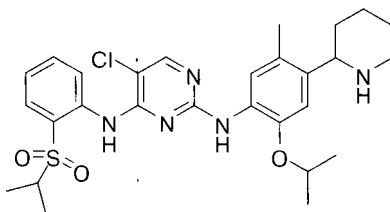
2. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde uno de R^8 y R^9 es Y, y el otro es alquilo C_{1-6} ; y n es 0.
3. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde dicho compuesto se selecciona del grupo que comprende:



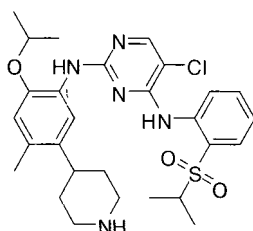
(S)-5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-2-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina;



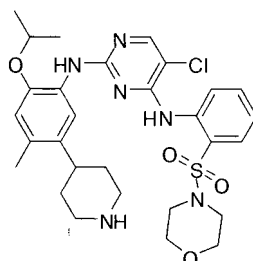
(R)-5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-2-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina;



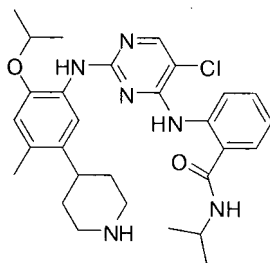
5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-2-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina;



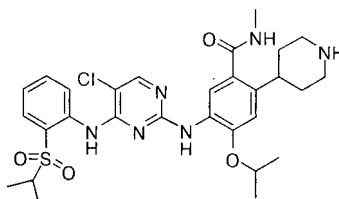
5-cloro-N2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina;



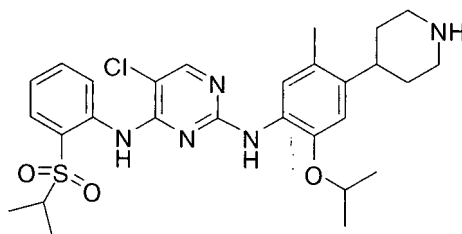
5-cloro-N2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(piperidin-4-il)fenil)-N4-(2(morfolinosulfonamido)fenil)pirimidina-2,4-diamina;



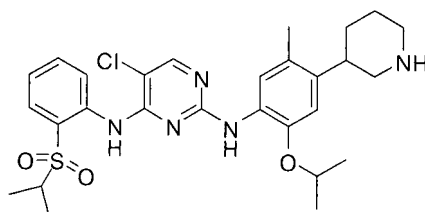
2-(2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(piperidin-4-il)fenilamino)-5-cloropirimidin-4-ilamino)-N-isopropilbenzamida;



5-(4-(2-(isopropilsulfonil)fenilamino)-5-cloropirimidin-2-ilamino)-4-isopropoxi-N-metil-2-(piperidin-4-il)benzamida;



5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)-N4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina; y



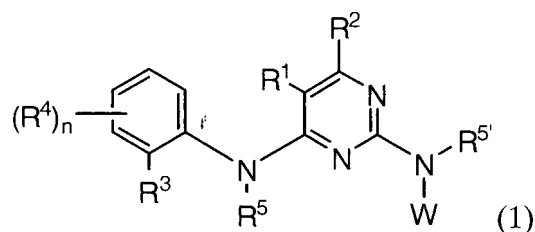
5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-3-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina;

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

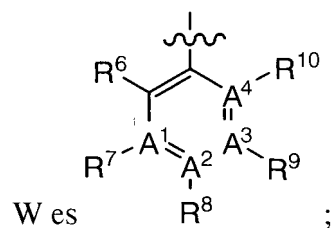
4. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde dicho compuesto es 5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)-N4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pirimidina-2,4-diamina, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

5. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde dicho compuesto es 2-(2-(2-isopropoxi-4-metil-5-(piperidin-4-il)fenilamino)-5-cloropirimidin-4-ilamino)-N-isopropilbenzamida, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

6. Un compuesto que tiene la Fórmula (1)



o sales farmacéuticamente aceptables del mismo; en donde



A^1 y A^4 son independientemente C;

cada A^2 y A^3 es C;

R^1 es halógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^2 es H;

R^3 es SO_2R^{12} , SO_2NH_2 , SO_2NRR^{12} , CO_2NH_2 , $CONRR^{12}$ o $C(O)R^{12}$;

R^4 , R^5 , R^5 , R^7 y R^{10} son H;

R^6 es O(alquilo C_{1-6});

R^8 y R^9 son independientemente alquilo C_{1-6} , halógeno o X; y uno de R^8 y R^9 es X;

R es H o alquilo C_{1-6} ;

X es Y;

Y es piperidinilo, el cual está opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} , hidroxi-alquilo C_1-C_8 , alcoxi C_1-C_8 -alquilo C_1-C_8 o metilpiperidinilo; y en donde Y está unido a A^2 o A^3 o ambos, mediante un átomo de carbono de dicho anillo piperidinilo;

R^{12} es H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalqueno C_{3-7} , pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo o morfolinilo;

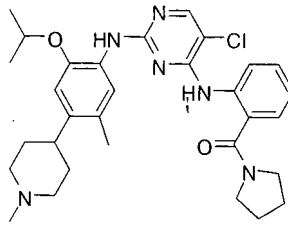
p es 0-4; y

n es 0.

B

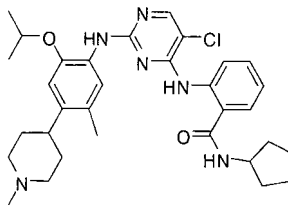
7. El compuesto de la Reivindicación 6, en donde dicho compuesto se selecciona del grupo que comprende:

1



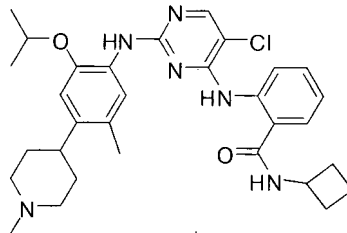
(2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino) pirimidin-4-ilamino)fenil)(pirrolidin-1-il)metanona;

2



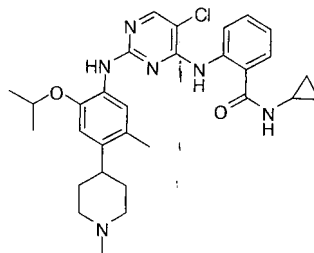
2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino) pirimidin-4-ilamino)-N-ciclopentilbenzamida;

7



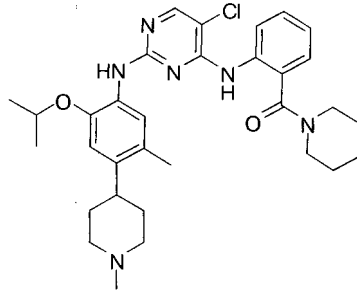
2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino) pirimidin-4-ilamino)-N-ciclobutilbenzamida;

13



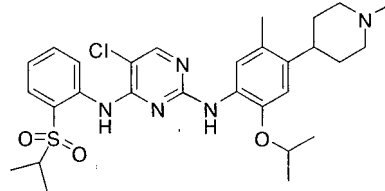
2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino) pirimidin-4-ilamino)-N-ciclopropilbenzamida;

14



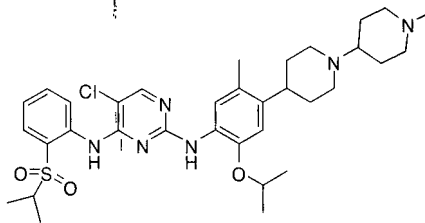
(2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino) pirimidin-4-ilamino)fenil)(piperidin-1-il)metanona;

67



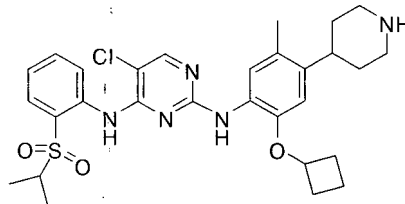
5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-[2-(propano-2-sulfonil)fenil]-pirimidina-2,4-diamina;

69



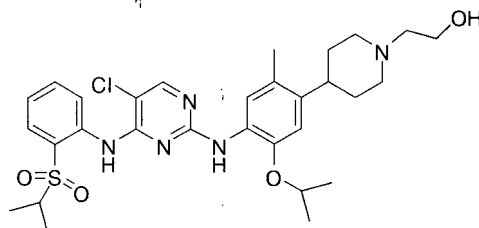
5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-(1-metilpiperidin-4-il)piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina;

71



5-cloro-N2-(2-ciclobutoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina;

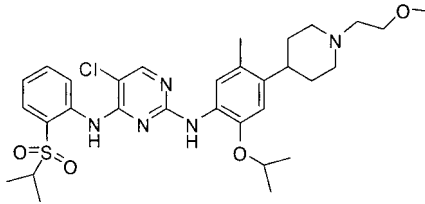
72



2-[4-(4-{5-Cloro-4-[2-(propano-2-sulfonil)-fenilamino]-pirimidin-2-ilamino}-5-isopropoxi-2-metil-fenil)-piperidin-1-il]-etanol;

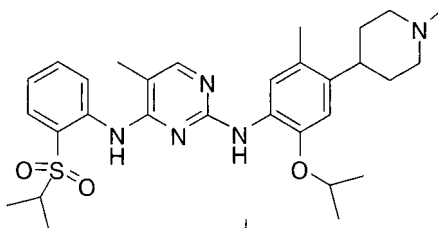
19

73



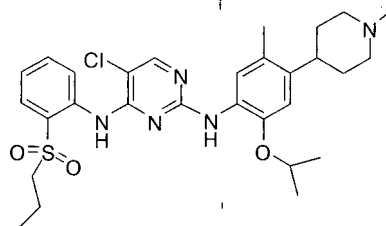
5-cloro-N2-(2-isopropoxi-4-(1-(2-methoxietil)piperidin-4-il)-5-metilfenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil) fenil)pirimidina-2,4-diamina;

74



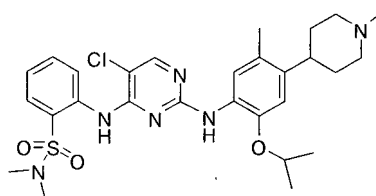
N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(isopropilsulfonil)fenil)-5-metilpirimidina-2,4-diamina;

75



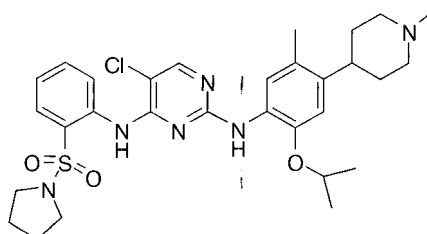
5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(propilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina;

76



2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino) pirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbencensulfonamida;

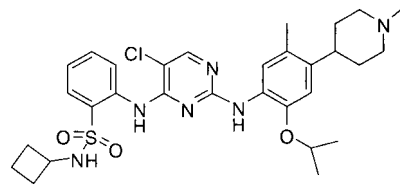
77



5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil) pirimidina-

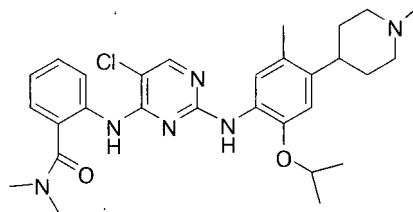
2,4-diamina;

78



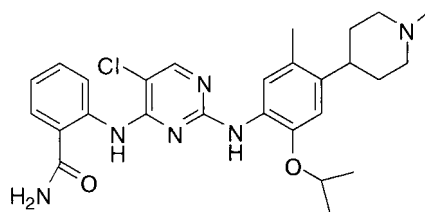
5-cloro-N4-(2-(ciclobutilaminosulfonil)fenil)-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)pirimidina-2,4-diamina;

79



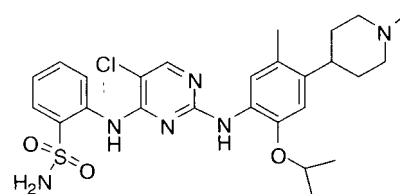
2-(2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino)-5-cloropirimidin-4-ilamino)-N,N-dimetilbenzamida;

80



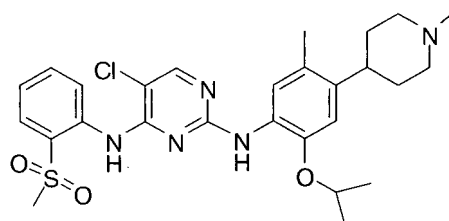
2-(2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenilamino)-5-cloropirimidin-4-ilamino)benzamida;

81



5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(aminosulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina;

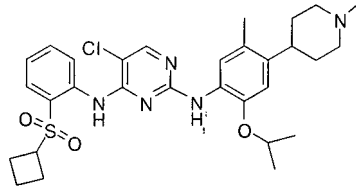
82



5-cloro-N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-N4-(2-(metilsulfonil)fenil)pirimidina-2,4-diamina;

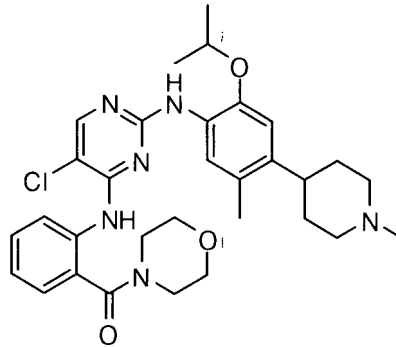
15

84



5-cloro-N4-(2-(ciclobutilsulfonil)fenil)-
N2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-
metilpiperidin-4-il)fenil)pirimidina-2,4-
diamina; y

132

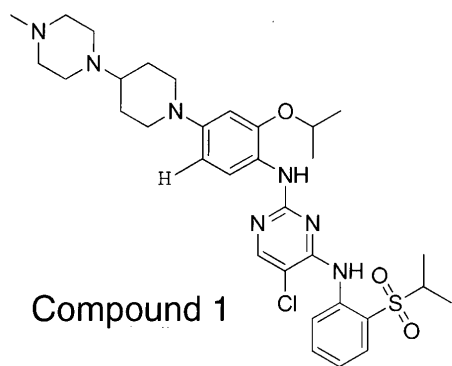


(2-(5-cloro-2-(2-isopropoxi-5-metil-4-(1-
metilpiperidin-4-il)fenilamino)pirimidin-4-
ilamino)fenil)(morfolino)metanona;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

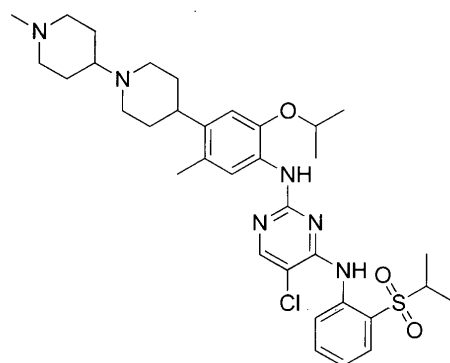
8. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

GSH Trapping Assay



Compound 1

~ 30% of reactive adducts observed

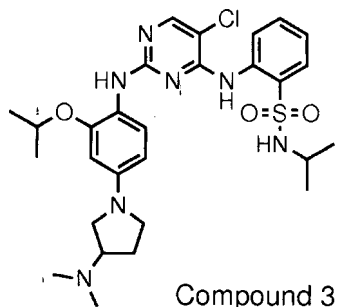


Compound 2

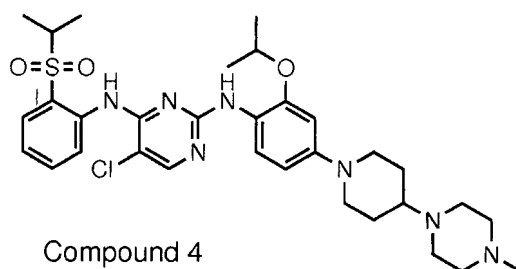
No reactive adducts observed in peaks
-<2% intensity from parent

19

% GSH adduct $\geq 10\%$

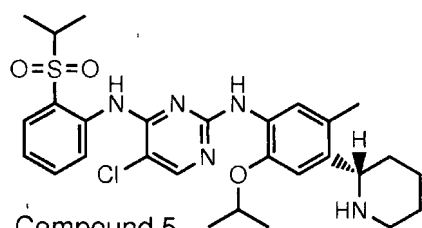


Compound 3

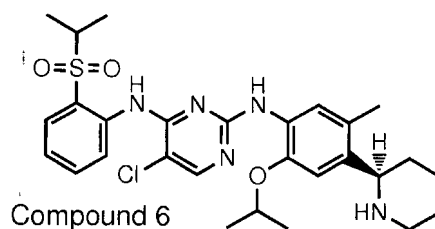


Compound 4

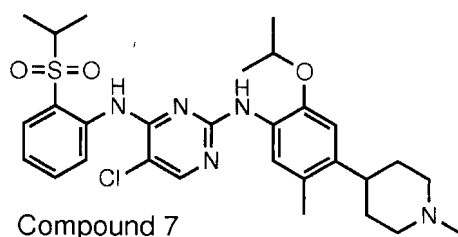
% GSH adduct $\leq 2\%$



Compound 5



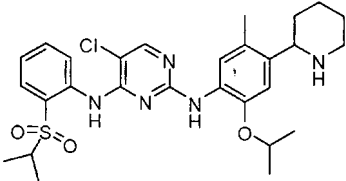
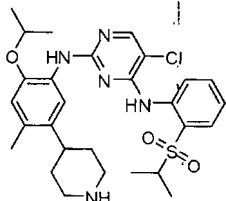
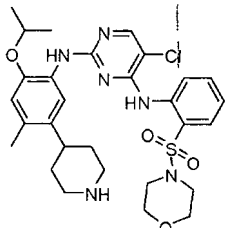
Compound 6



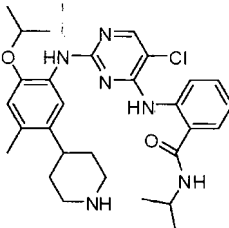
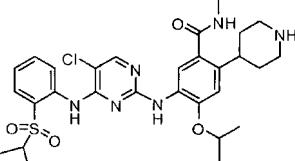
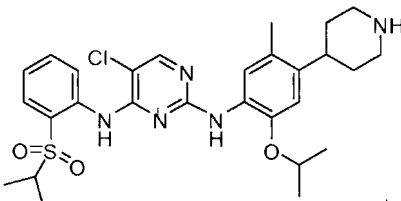
Compound 7

10

Annex III – Activity Data

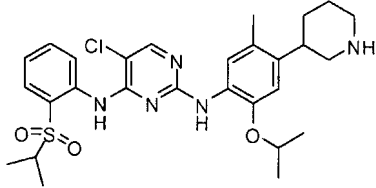
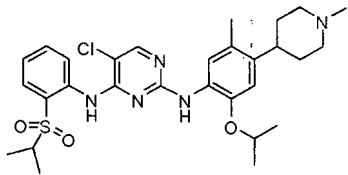
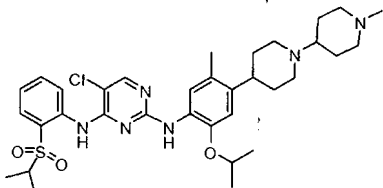
Example No.	Compound Name and Structure	ALK IC ₅₀ (μM)
28	 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(piperidin-2-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine;	0.011
29	 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-4-methyl-5-(piperidin-4-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine;	0.65
30	 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-4-methyl-5-(piperidin-4-yl)phenyl)-N4-(2-(morpholinosulfonamido)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine;	1.04

Annex III – Activity Data

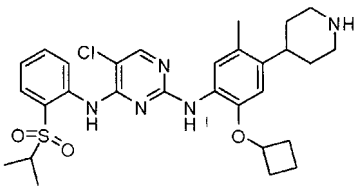
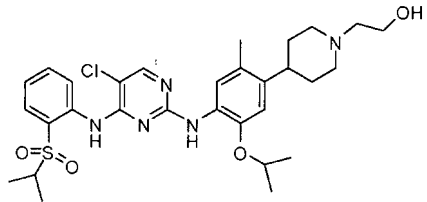
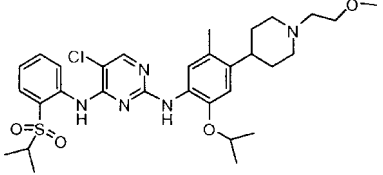
Example No.	Compound Name and Structure	ALK IC ₅₀ (μM)
31	 2-(2-(2-isopropoxy-4-methyl-5-(piperidin-4-yl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-4-ylamino)-N-isopropylbenzamide;	1.09
63	 5-(4-(2-(isopropylsulfonyl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-2-ylamino)-4-isopropoxy-N-methyl-2-(piperidin-4-yl)benzamide;	4.5
66	 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(piperidin-4-yl)phenyl)-N4-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenyl]-pyrimidine-2,4-diamine; and	0.025

19

Annex III – Activity Data

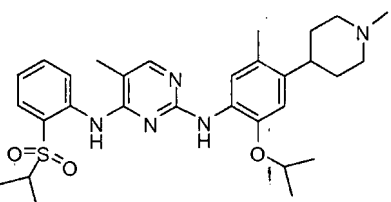
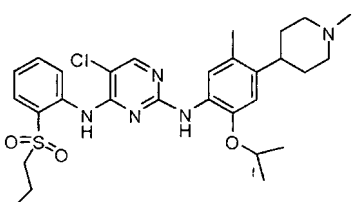
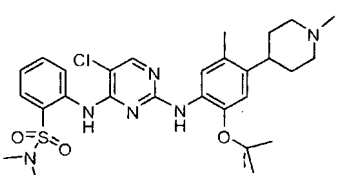
Example No.	Compound Name and Structure	ALK IC ₅₀ (μM)
131	 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(piperidin-3-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine;	0.026
17	 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenyl)-N4-[2-(propane-2-sulfonyl)phenyl]pyrimidine-2,4-diamine;	0.11
69	 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(1-(1-methylpiperidin-4-yl)piperidin-4-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine;	0.26

Annex III – Activity Data

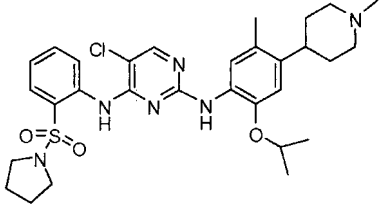
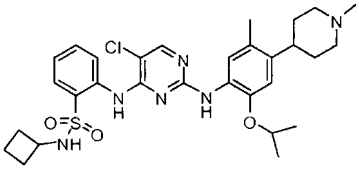
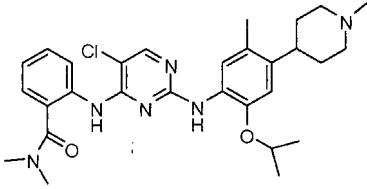
Example No.	Compound Name and Structure	ALK IC ₅₀ (μM)
71	 5-chloro-N2-(2-cyclobutoxy-5-methyl-4-(piperidin-4-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine;	0.022
72	 2-[4-{4-[5-Chloro-4-[2-(propane-2-sulfonyl)-phenylamino]-pyrimidin-2-ylamino]-5-isopropoxy-2-methylphenyl}-piperidin-1-yl]-ethanol;	0.017
73	 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-4-(1-(2-methoxyethyl)piperidin-4-yl)-5-methylphenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine;	0.044

20

Annex III – Activity Data

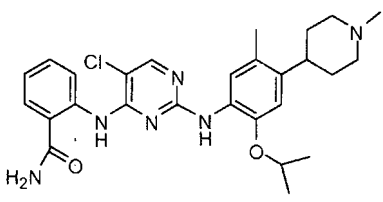
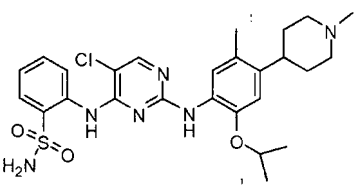
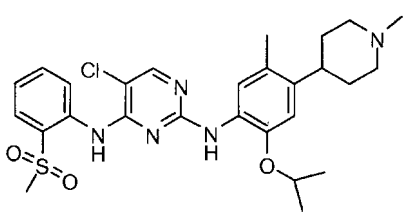
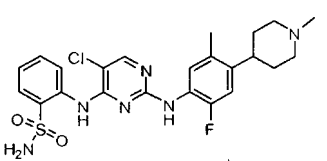
Example No.	Compound Name and Structure	ALK IC ₅₀ (μM)
74	 N2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)-5-methylpyrimidine-2,4-diamine;	0.018
75	 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenyl)-N4-(2-(propylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine;	0.016
76	 2-(5-chloro-2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenylamino) pyrimidin-4-ylamino)-N,N-dimethylbenzenesulfonamide;	0.02

Annex III – Activity Data

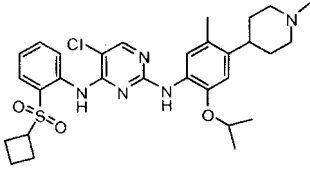
Example No.	Compound Name and Structure	ALK IC ₅₀ (μM)
77	 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenyl)-N4-(2-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine;	0.018
78	 5-chloro-N4-(2-(cyclobutylaminosulfonyl)phenyl)-N2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine;	0.019
79	 2-(2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-4-ylamino)-N,N-dimethylbenzamide;	0.022

Annex III – Activity Data



Example No.	Compound Name and Structure	ALK IC ₅₀ (μM)
80	 2-(2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenylamino)-5-chloropyrimidin-4-ylamino)benzamide;	0.020
81	 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenyl)-N4-(2-(aminosulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine;	0.013
82	 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenyl)-N4-(2-(methylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine;	0.056
83	 5-chloro-N2-(2-fluoro-5-methyl-4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenyl)-N4-(2-(aminosulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine;	0.043

Annex III – Activity Data

Example No.	Compound Name and Structure	ALK IC ₅₀ (μM)
84	 5-chloro-N4-(2-(cyclobutylsulfonyl)phenyl)-N2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine; and	0.018