

Señor Director

NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente No. NC2017/0002266

Asunto: Solicitud de patente para: DERIVADOS DE 5-[3-METIL-2-[(4-METILLSULFONILPIPERAZIN-1-IL)METIL]-7-MORFOLINOTIENO [2,3-C] PIRIDINIL COMO INHIBIDORES DE LA QUINASA PI3

Solicitante: NATCO PHARMA LIMITED

Fecha de solicitud: 07 de marzo de 2017

RESPUESTA A PRIMER EXAMEN DE PATENTABILIDAD

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, doy respuesta al Oficio No. 3435, notificado por fijación en lista el 26 de marzo de 2018, estando en el plazo establecido para esto toda vez que solicité prórroga el 21 de junio de 2018.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

En respuesta al examen de patentabilidad aportó un Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por 7 reivindicaciones en las que se han incluido las siguientes modificaciones:

- Se incluyeron modalidades no sustituidas para los compuestos que anteriormente contenían el término “*opcionalmente*” a fin de eliminar completamente este término del Capítulo Reivindicatorio modificado adjunto.

Me permito resaltar que estas modificaciones se ajustan completamente a lo establecido por el Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000, ya que no constituyen una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

II. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE CLARIDAD Y CONCISIÓN

1. En primer lugar, considero como superada la objeción respecto del término “*opcionalmente*”, toda vez que éste fue completamente eliminado del Capítulo Reivindicatorio modificado adjunto, cómo se indicó en el numeral I de este memorial.

2. El Examinador se refiere a la falta de concisión de la Reivindicación 8, sin embargo, el Capítulo Reivindicatorio presentado en respuesta al Examen de Forma solo contiene 7 reivindicaciones, por tanto, los argumentos proveídos a continuación se refieren a dicha reivindicación. Habiendo aclarado lo anterior, me permito indicar que esta reivindicación depende de las Reivindicaciones 1 y 2, las cuales el Examinador reconoce como novedosas. Como se discutirá en el numeral V. de este memorial, los compuestos reclamados en las Reivindicaciones 1 y 2 también son inventivos respecto del arte previo citado. De acuerdo con lo anterior, es un principio bien establecido e internacionalmente reconocido del derecho de patentes que bajo tales circunstancias la Solicitante tiene derecho a reclamar un medicamento o composición que comprende los compuestos novedosos e inventivos de la Solicitud. De acuerdo con lo anterior, la Reivindicación 7 reclama los compuestos inventivos y novedosos de la presente solicitud, ya que estipula que el compuesto debe estar en una composición farmacéutica, lo cual tiene un alcance más restringido que la Reivindicación 1.

Además, y en cualquier caso, la frase “*transportador, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable*” se refiere a conceptos bien conocidos por una persona normalmente versada en la materia quien apreciaría que hay una amplia variedad de excipientes adecuados para formular los compuestos nuevos e inventivos de la solicitud, los cuales están disponibles comercialmente. Por lo tanto, la Reivindicación 7 debe ser aceptada tal y como está redactada actualmente.

3. El Examinador señala que el Capítulo Reivindicatorio corresponde a una generalización especulativa de la invención. Respecto de lo anterior y como se analizará más adelante en relación con el nivel inventivo de la presente solicitud, señalo que la característica clave necesaria para lograr las propiedades anticancerígenas mejoradas es la molécula base tieno[2,3-c]piridina de los compuestos de la invención. Esta característica estructural está claramente especificada en la Reivindicación 1. Asimismo, me permito indicar que reclamaciones de un alcance similar han sido concedidas en la contraparte de la presente solicitud presentada en Estados Unidos (US 15/535016) como se muestra en las notificaciones de concesión ("*Notices of Allowance*") del 5 de marzo de 2018 y 25 de julio de 2018.

En conclusión, considero que el Capítulo Reivindicatorio modificado adjunto cumple con todos los requisitos de claridad y concisión, ajustándose así a los lineamientos del Artículo 30 de la Decisión 486, ya que cualquier persona del oficio normalmente versada en la materia está en completa capacidad de reproducir la invención sin ambigüedad alguna.

III. EN CUANTO AL CAPÍTULO DESCRIPTIVO

Respecto de la objeción del Examinador sobre la falta de soporte del Capítulo Descriptivo, señalo que es usual que las solicitudes de patente relativas a invenciones farmacéuticas divulguen la síntesis de una variedad de compuestos junto con evidencia de la actividad biológica de un número selecto de los compuestos divulgados. Es un principio **internacionalmente** reconocido del derecho de patentes que la Solicitante no necesita proporcionar datos de actividad biológica para cada uno de los compuestos que comprende el Capítulo Reivindicatorio. Es decir, una solicitud debe contar con suficiente evidencia para que sea razonable predecir que sustancialmente todos los compuestos reivindicados tendrán la actividad biológica señalada.

Una vez más, se llama la atención del Examinador sobre el hallazgo de la Oficina de Patentes de Estados Unidos, la cual ratifica que los datos proporcionados en el Capítulo Descriptivo son suficientes para respaldar el alcance del Capítulo Reivindicatorio y por tanto, amablemente se solicita al Examinador considerar como superada la objeción aquí discutida.

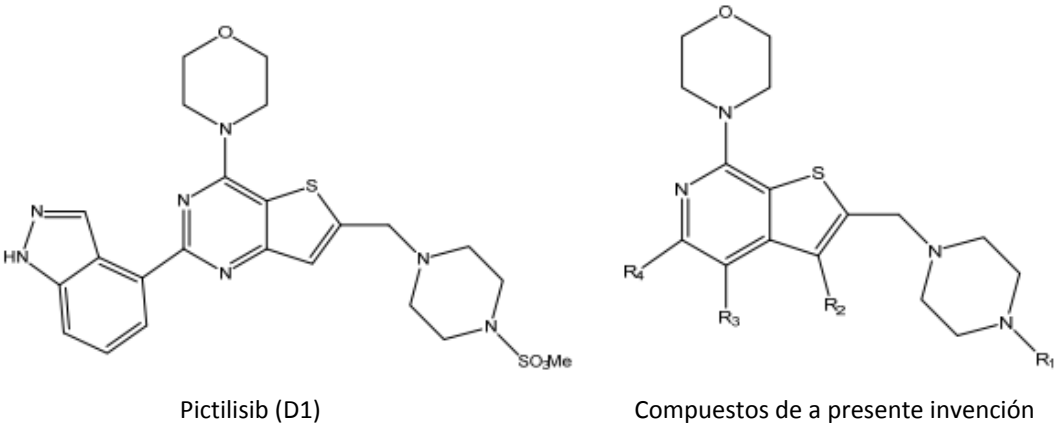
IV. ESTADO DE LA TÉCNICA

El Examinador indica que los siguientes documentos son relevantes para la patentabilidad de las Reivindicaciones 1 a 7 de la presente solicitud:

No.	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US20090098135	<i>“COMBINATIONS OF PHOSPHOINOSITIDE 3-KINASE INHIBITOR COMPOUNDS AND CHEMOTHERAPEUTIC AGENTS, AND METHODS OF USE”</i>	16 abril 2009
D2	WO2011089400	<i>“INHIBITORS OF PI3 KINASE”</i>	28 julio 2011

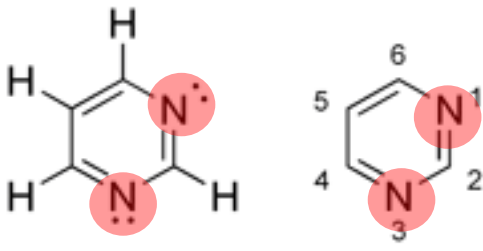
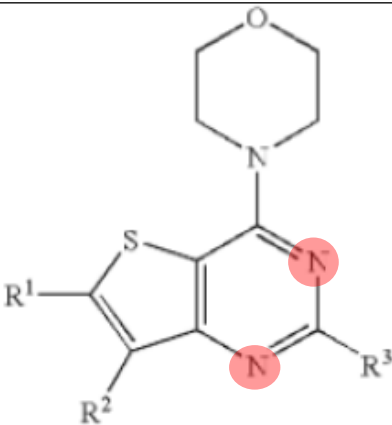
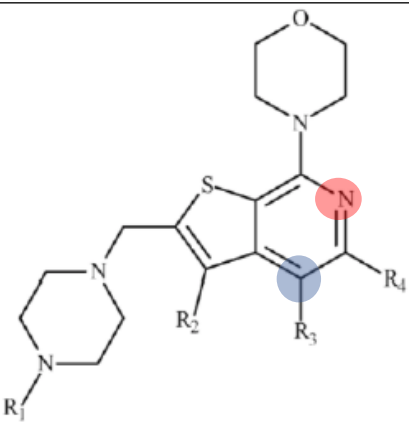
V. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

El Examinador señala D1 (US20090098135) como el arte previo más cercano a la invención, el cual revela **tieno [2,3-d] pirimidinas**, incluyendo el compuesto picitilisib (Fórmula 1a, Párrafos [0011] y [0013]). Respecto de lo anterior, me permito indicar que la molécula base de la presente invención: **tieno [2,3-c] piridina** no es divulgada en por D1, como se puede apreciar a continuación:



Esquema 1.

Asimismo, me permito indicar que los anillos heterocíclicos de los compuestos descritos en D1 (ver (A) y (B) para referencia en el Esquema 2) presentan 2 átomos de nitrógeno con un par de electrones libres cada uno. Por el contrario, la presente invención reclama un compuesto en el que el átomo de nitrógeno en la posición 3, fue sustituido por un átomo de carbono (resaltado en azul) unido a un sustituyente R₃, obteniendo así un anillo con solo un par de electrones libres (ver (C) para referencia en el Esquema 2). Teniendo en cuenta lo anterior, una persona normalmente versada en la materia apreciaría que la diferencia en el número de electrones libres de una molécula conduciría a estructuras resonantes diferentes para los compuestos reivindicados con respecto al compuesto descrito en D1 (B), lo cual altera la reactividad de la molécula y los resultados logrados por la misma. Enfatizo además, que la actividad de una molécula con una sustitución atómica puntual no puede predecirse de manera obvia a partir de la técnica anterior, ya que esto requiere un análisis experimental que evidencie la actividad de la molécula recién sintetizada.

	
(A) – Anillo de Pirimidina	
	
(B) - D1	(C) – Presente Solicitud
Esquema 2. (A) Estructura general de una pirimidina que ilustra los pares de electrones libres de los átomos de nitrógeno en las posiciones 1,3 (en rojo). (B) Compuesto de Formula I reclamado en D1. Los átomos de nitrógeno se encuentran en las posiciones 1, 3 (resaltados en rojo). (C) Compuesto de Fórmula I de la presente invención. El átomo de nitrógeno en la posición 1 está señalado en rojo y el sustituyente de carbono en la posición 3 está resaltado	

en azul.

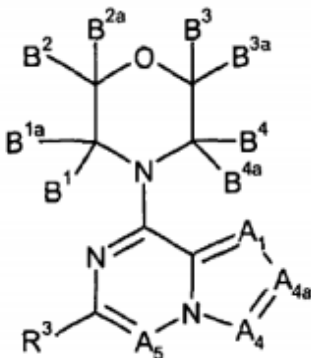
La evidencia experimental de la presente solicitud y el Informe Experimental que presento adjunto a este memorial, muestran una comparación directa entre el compuesto principal de D1, pictilisib (GDC-0941) y compuestos de la presente invención. Éstos últimos evidencian valores más bajos de IC_{50} y efectos anti-proliferativos mejorados respecto de pictilisib, cuando la actividad de ambos compuestos es evaluada contra de diferentes líneas celulares cancerígenas.

En la presente solicitud, la actividad de pictilisib fue probada en comparación con los compuestos 1 y 2 de la invención (NRC-1109 y NRC-1111) en presencia de ocho líneas celulares de cáncer. Los datos en la Figura 1 e la solicitud demuestran que los compuestos 1 y 2 presentan una IC_{50} mucho menor para 3 de las líneas celulares evaluadas (A549 - cáncer de pulmón; MDAMB-231 - cáncer de mama; U87 - glioma). Resultados comparables fueron obtenidos para las líneas celulares restantes.

En el Informe Experimental adjunto, estos datos se complementan con una línea celular adicional, HPAF-II (cáncer de páncreas) en la que también se evidencia una gran reducción en la IC_{50} en presencia de los compuestos de la presente solicitud. Adicionalmente, estudios de microscopía corroboran que los compuestos reivindicados exhiben efectos anti-proliferativos en las líneas celulares probadas, en particular HCC-827, A549, PC3 y SKOV3.

Los compuestos de la presente invención comprenden un núcleo de **tieno [2,3-c] piridina**, por lo tanto, presentan un equilibrio mejorado de las propiedades anticancerígenas en comparación con los compuestos de D1, los cuales tienen una molécula base de **tieno [3,2-d] pirimidina**. Con base en todo lo anterior, reitero que los compuestos divulgados por la presente solicitud proporcionan una mejora de las propiedades contra el cáncer respecto de los compuestos divulgados por D1.

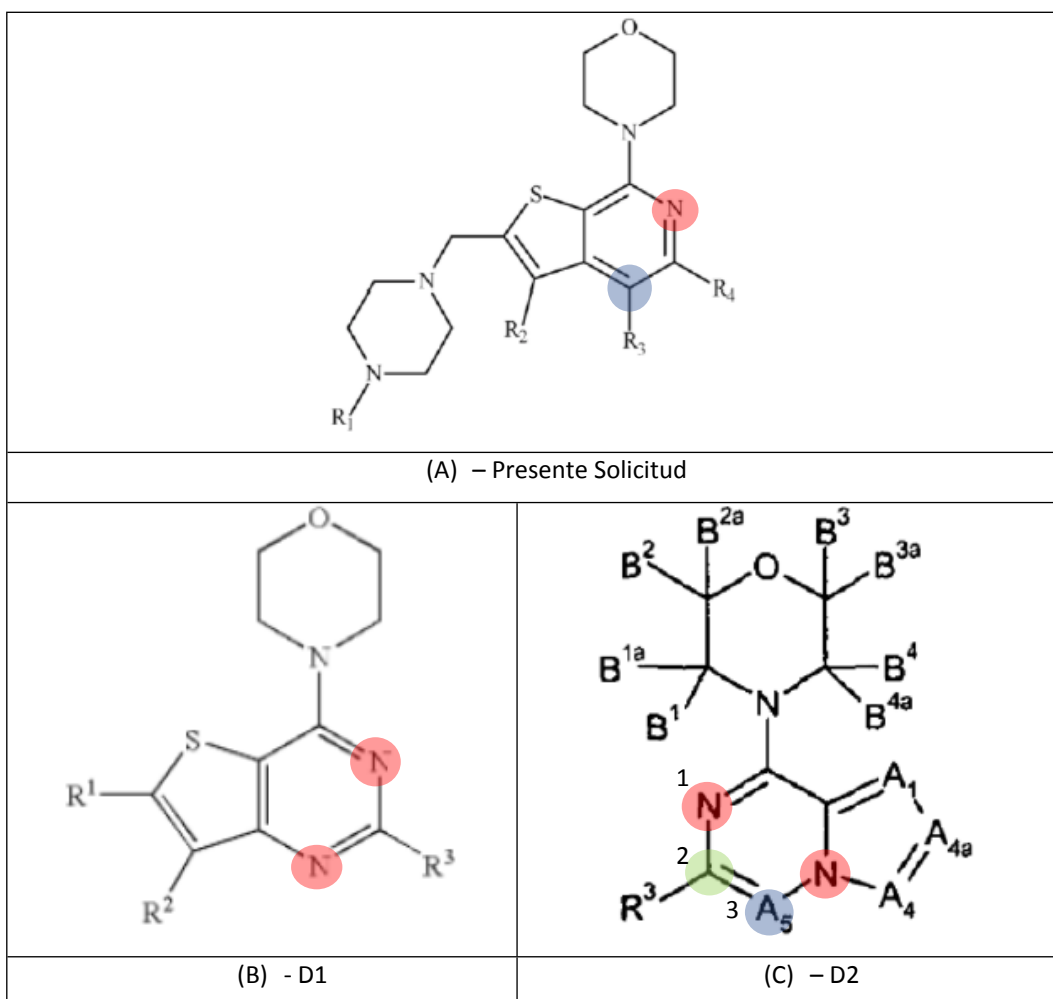
En relación con D2, el Examinador señala que a partir de D2 una persona normalmente versada en la materia sustituiría el nitrógeno del núcleo de la pirimidina de pictilisib en D1 por un carbono, obteniendo así la molécula base tieno [2,3-c] piridina de la presente invención. D2 describe compuestos de fórmula I mostrada a continuación:



Esquema 3. D2 – Fórmula I

En la fórmula I, A1, A4a, A4 y A5 pueden ser N o CR.

A partir del Esquema 2., se puede apreciar que la estructura central de D2 es distinta de la molécula base de pictilisib ya que no hay un átomo de S presente en el anillo de cinco miembros: A₁, A_{4a}, A₄ solo puede ser N o CR en D2. Asimismo, la estructura de D2 requiere un nitrógeno en el puente entre los anillos de cinco y seis miembros, que no está presente en estructura central divulgada en D1.



Esquema 4. (D) Compuesto de Fórmula I reclamado en la presente solicitud. El átomo de nitrógeno en la posición 1 se muestra en rojo y el sustituyente de carbono en la posición 3 en azul. (E) Compuesto de Fórmula I reclamado en D1. Los átomos de nitrógeno se encuentran en las posiciones 1, 3 (resaltados en rojo). (F) Compuesto reclamado en D2. Los átomos de nitrógeno se encuentran en las posiciones 1 y 4 (rojo).

En relación con lo anterior, enfatizo que aunque D2 describe un sustituyente heteroarilo en la estructura bicíclica (R_3), el resto del núcleo de dicha molécula no corresponde a una estructura de tienopiridina, así como tampoco a una estructura de tienopirimidina. Por lo tanto, consideramos que D2 no es relevante respecto de la presente solicitud, ya que no revela una estructura o sustituyentes comparables. Adicionalmente, señalo que el compuesto reivindicado en D2 (Ver (F) para referencia en el Esquema 4) presenta 2 átomos de nitrógeno en su estructura central como se resalta en rojo y cada uno de ellos posee un par de electrones libres, característica que no está presente en esta solicitud como se discutió anterior. Asimismo, los compuestos descritos en D2 presentan un sustituyente A_5 en la posición 3 del anillo (resaltado en azul, ver (F) para referencia en el Esquema 4) y no un sustituyente R_3 como se muestra en la presente invención. Además, el sustituyente R_3 en D2 referido por el Examinador se encuentra realmente en la posición 2 del anillo (resaltado en verde, véase (F) para referencia en el Esquema 4) y no en la posición 3 como se describe en la presente Solicitud, una vez más mostrando que la sustitución puntual observada no podría haberse inferido en base a D1 y / o D2.

Con base en todo lo anterior, tanto D1 como D2 revelan compuestos preparados de acuerdo con un farmacóforo específico. Una persona normalmente versada en la materia reconocería que no es posible unir estos dos elementos estructurales disímiles provenientes de diferentes compuestos y obtener compuestos nuevos con propiedades mejoradas contra el cáncer, puesto que no hay ninguna enseñanza en D2 que remotamente sugiera que las propiedades de la presente invención podrían surgir de la modificación estructural indicada por el Examinador.

Aún si una persona normalmente versada en la materia intentara combinar las enseñanzas de D1 y D2, no habría elucidado el compuesto de la presente invención, puesto que ninguna de las estructuras bicíclicas referidas en las páginas 25 y 26 de D2 corresponde a la molécula bicíclica presente en los compuestos de la presente invención.

De hecho, D2 no ejemplifica ningún compuesto que presente un núcleo de **tieno [2,3-c] piridina** como se describe en la Reivindicación 1 de la presente solicitud.

En cualquier caso, la presente invención se basa en la obtención de compuestos con propiedades mejoradas respecto de pictilisib, como se demuestra en los ejemplos y los datos experimentales adicionales presentados junto con esta respuesta.

En resumen, los compuestos definidos en las reivindicaciones independientes no resultan obvios a partir de la combinación de D1 y D2, razón por la cual el Capítulo Reivindicatorio modificado adjunto cumple con el requerimiento de nivel inventivo.

Así las cosas, indico que los argumentos del Examinador muestran claramente un enfoque en retrospectiva, ya que, aunque D2 divulga un sustituyente R_3 en una estructura bicíclica, dicha molécula no corresponde a un compuesto comparable con la materia reivindicada por esta solicitud. Asimismo, no existe ninguna enseñanza particular en D1 que motive a una persona normalmente versada en la materia a sustituir específicamente el átomo -N en la posición 3 del anillo de pirimidina por un átomo de carbono unido a un sustituyente R_3 ; por el contrario, tal modificación hace parte del concepto inventivo desarrollado por la Solicitante, el cual solo puede lograrse mediante experimentación selectiva. Es decir, el Examinador simplemente combinó las características estructurales previamente mostradas de D1 y D2, sin considerar las enseñanzas específicas de dicho arte previo y las diferencias con la presente invención. Por ende, las conclusiones del Examinador simplemente intentan encontrar las características esenciales reivindicadas en la presente invención de la invención en partes dispersas de la técnica anterior, como un rompecabezas.

VI. PETICIÓN

1. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por la Dirección de Nuevas Creaciones, solicito proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.
2. De manera subsidiaria, y en caso de que su Despacho considere que la modificación introducida al Capítulo Reivindicatorio amerita revisión adicional, solicito un

segundo examen de patentabilidad de conformidad con lo dispuesto en el Artículo 2 de la Resolución 3719 de 02 de febrero de 2016, para lo cual realizo el pago de tasa correspondiente.

VII. ANEXOS

1. Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por 7 reivindicaciones.
2. Informe Experimental.
3. Recibo de pago en línea por concepto de Examen de Patentabilidad adicional.

Señor Director,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908

Reporte
Experimental

Estudios de CI50

Se llevaron a cabo estudios comparativos de líneas celulares de NRC-1109 Y NRC-1111 con GFC-0941 (pictilisib) en 9 líneas celulares diferentes. A549 (cáncer de pulmón), NCI-H292 (cáncer de pulmón), HCC827M (cáncer de pulmón), MDAMB-231, (cáncer de mama), MDA-MB-361 (cáncer de mama), HPAF-II (cáncer de páncreas), U-87 (glioma), PC-3 (cáncer de próstata) y MIAPaCa-2 (cáncer de próstata).

Los resultados in vitro observados dados en la Tabla 1 muestran que los nuevos inhibidores PI3K de NRC-1109 y NCR-1111 han disminuido los valores de CI50 para A549, MBA-MB-231, HPAF-II y U-87 en comparación con GDC-0941 y, en consecuencia, son más potentes que GDC-0941 en estas líneas celulares. Particularmente:

- En la línea celular A549, el valor CI50 para NCR-1109 es 3,49 μ M y para MCR-1111 es 2,009 μ M, comparado a 8,77 μ M para GDC-0941.
- NCR-1109 muestra una disminución de 10 veces en CI50 comparado con GDC-0941 en la línea celular MDA-MB 231. GDC-0941 tiene una actividad $>10 \mu$ M. MDA-MB 231 es una línea celular de cáncer de mama triple negativo altamente agresivo, invasivo y poco diferenciado ya que carece del receptor de estrógeno (ER). A la fecha, no existe ningún fármaco aprobado por la FDA para el cáncer de mama triple negativo. Como se muestra a continuación, NRC-1109 y NRC-1111 son altamente activos en esta línea celular.
- NRC-1109 y NRC-1111 han mejorado los valores de CI50 para la línea celular HPAF-II en comparación con GDC-0941, la cual tiene un CI50 $>10 \mu$ M.
- NRC-1109 y NRC-1111 han mejorado los valores de CI50 para la línea U-87 en comparación con GDC-0941, la cual tiene un CI50 $>10 \mu$ M.

Tabla 1: Estudios superiores in vitro (CI50) de NRC-1109, NRC-1111 y GDC 0941

S.No.	Nombre de línea celular y tipo de cáncer	Valores CI50 (µM) en varias líneas celulares		
		GDC-0941	NRC-1109	NRC-1111
1.	A549 - Cáncer de pulmón	8,776	3,491	2,009
2.	MDAMB-231 - Cáncer de mama	>10	1,406	9,793
3.	HPAF-II - Cáncer de páncreas	>10	2,240	1,473
4	U-87 - Glioma	>10	8,639	8,764

Tabla 2: Estudios comparables in vitro (CI50) de NRC-1109, NRC-1111 Y GDC-0941

La Tabla 2 muestra que los niveles de CI50 para NRC-1109 y NRC-1111 se pueden comparar con aquellos para GDC-0941 en otras líneas celulares sometidas a prueba (NCI-H292, HCC827M, MDA-MB-361, PC-3 y MIAPaCa-2).

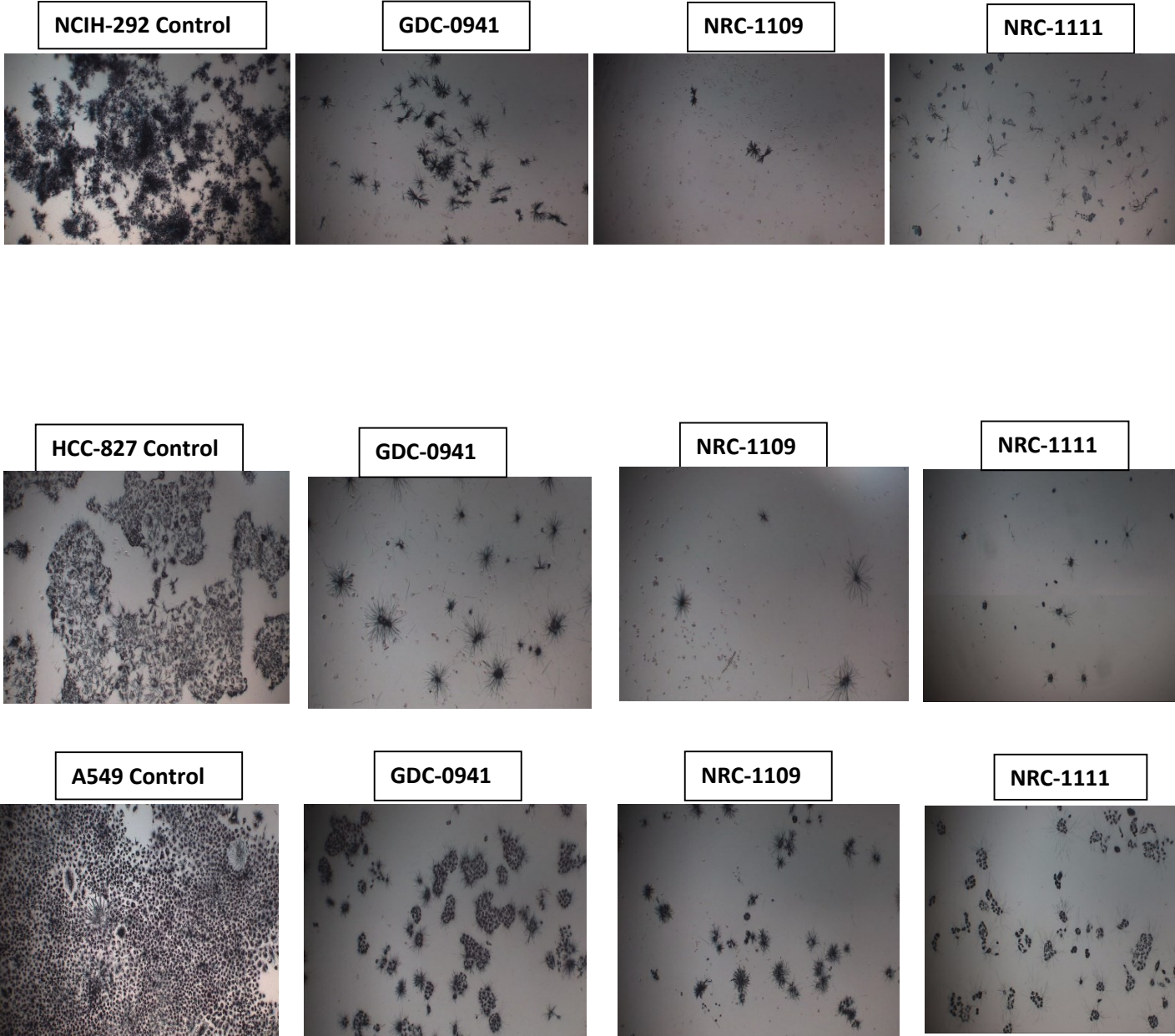
S.No.	Nombre de línea celular y tipo de cáncer	Valores CI50 (µM) en varias líneas celulares		
		GDC-0941	NRC-1109	NRC-1111
1	NCI-H292 - Cáncer de pulmón	0,638	0,836	0,643
2	HCC827 - Cáncer de pulmón	1,397	1,708	1,495
5	MDA-MB-361 - Cáncer de mama	0,114	0,472	0,151
6	PC-3 - Cáncer de próstata	1,048	1,439	1,060
7	MIAPaCa-2 - Cáncer de páncreas	1,76	1,128	1,064

Estudios anti proliferativos

Se estudiaron NRC-1109 y NRC-1111 por su actividad anti proliferativa contra varias líneas celulares cancerosas: NCIH-292, HCC-827, A-549, MIAPaCa2, U-87, SKOV3, PC3 y A549. Las imágenes de microscopio que figuran a continuación muestran una actividad anti proliferativa mejorada para NRC-1109 y NRC-1111 en comparación con GDC-0941 en las diversas líneas celulares cancerosas.

En particular, NRC-1109 y NRC-1111 exhiben efectos anti proliferativos mejorados en HCC-827, A549, PC3 y SKOV3 en comparación con GDC-0941.

Actividad anti proliferativa de GDC-0941, NRC-1109 y NRC-1111 en diversas líneas celulares cancerosas.



Actividad anti proliferativa de GDC-0941, NRC-1109 y NRC-1111 en diversas líneas celulares cancerosas.

PC3 Control



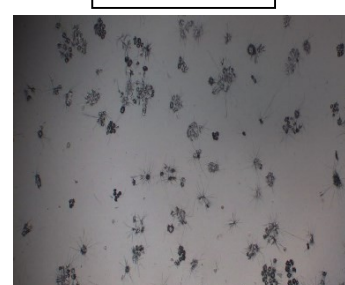
GDC-0941



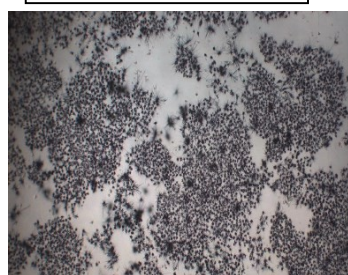
NRC-1109



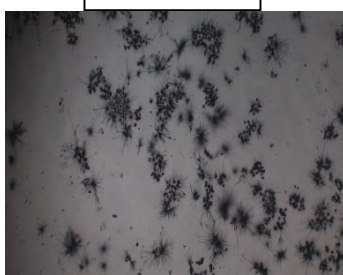
NRC-1111



MIAPaCa-2 Control



GDC-0941



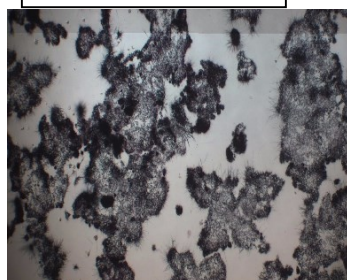
NRC-1109



NRC-1111



HPAF-II Control



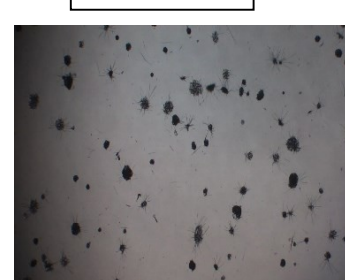
GDC-0941



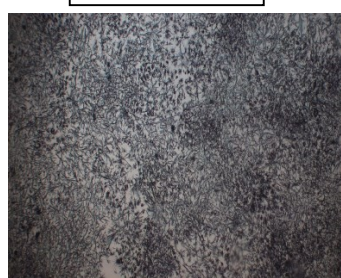
NRC-1109



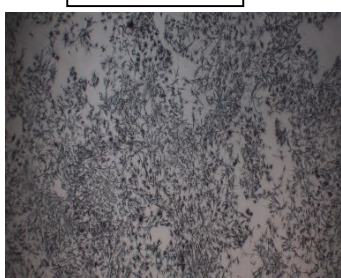
NRC-1111



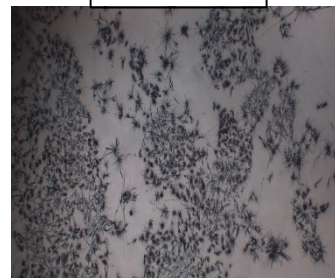
U87 Control



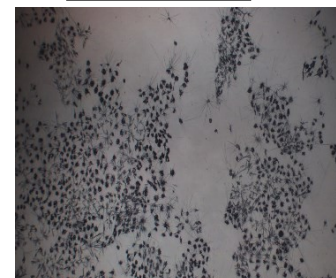
GDC-0941



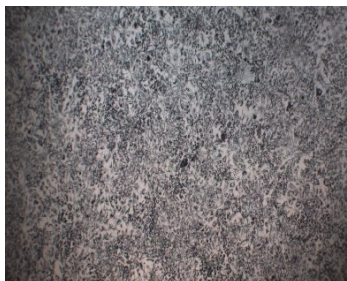
NRC-1109



NRC-1111



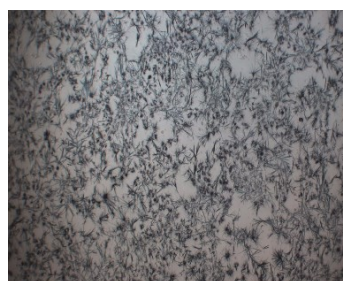
SKOV3 Control



GDC-0941



NRC-1109

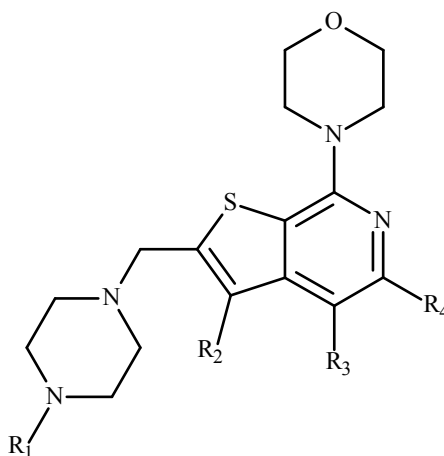


NRC-1111



CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

1. Un compuestos de 7-(morfolinil)-2-(N-piperazinil)metil tieno[2, 3-c]piridina de Fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,



Fórmula-I

En donde:

R₁ es H, alquilo -C₁ -C₆, cicloalquilo -C₃ -C₆, -C(O)R₅, -S(O)₂R₅, -C(O)₂R₅, grupos alquilo -C₁ -C₆ sustituido con R₆, cicloalquilo -C₃ -C₆ sustituido con R₆, -arilo, -arilo sustituido con R₆ o grupos -heteroarilo sustituido con R₆;

R₂, R₃ y R₄ son cada uno independientemente -H, -OH, -SH, -halo, -amino, -ciano, nitro, -alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, -arilo, grupo -alcoxi inferior, -C(O)R₅, -S(O)₂R₅, -C(O)₂R₅, -C=C-R₆, -aminocarbonilo sustituido con R₆, grupo -alquilamino sustituido con R₆ el cual puede contener un -cicloalquilo C₃-C₆, alquilaminocarbonilo, -arilaminocarbonilo, heteroarilo, heteroarilo no sustituido o heteroarilo sustituido con H, amino, aminoalquilo o aminocicloalquilo que contiene átomos de carbono C₃-C₆, heteroarilo bicíclico o tricíclico fusionado que contiene 1,2 o 3 heteroátomos tales como N, O, u S, arilo no sustituido o arilo sustituido con cualquiera de hidroxilo, alquilo hidroxilo, amino, aminoalquilo, amino carbonilo, alquinilo, ciano, halógeno, alcoxi inferior, o ariloxi, u sustituido con R₆;

R₅ es H, -alquilo, amino, -aminoalquilo, -N(alq)₂, -arilo sustituido con R₆, heteroarilo sustituido con R₆, -heteroarilo fusionado sustituido con R₆ o - trifluorometil;

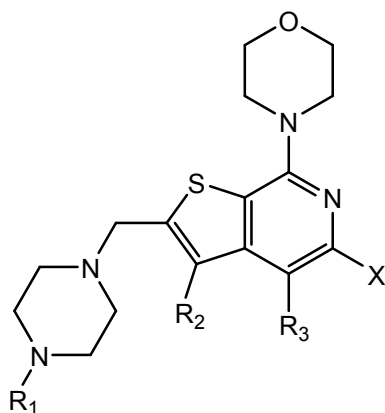
R₆ es H, hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, amino, alquilo -C₁-C₆, -N(alq)₂, alquilo - (CH)₀₋₆ sustituido, -arilo sustituido o no sustituido, -un heteroarilo sustituido o no

sustituido, -un aralquiloxi sustituido o no sustituido, -un aril (hidroxil) alquilo, -un acilamino aromático, -un arilsulfonilamino, -un alcoxil-aril-sulfonilamino inferior, -un hidroxilo alcoxilo inferior estirilo, -alcoxil ariloxi inferior, -un arilalquenilo sustituido o no sustituido, -heteroarilalquenilo, -heteroarilalquinilo, -acilalquinilo aromático, -amino alquilo inferior sustituido o no sustituido, -arilamino o arilalquilamino.

2. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde el compuesto es:

- i) 5-[3-metil-2-[(4-metil sulfonilpiperazin-1-il) metil]-7-morfolino-tieno[2,3-c]piridin-5-il]pirimidin-2-amina o una sal farmacológicamente aceptable;
- ii) 5-[2-[(4-metilsulfonil piperazin-1-il)metil]-7-morfolino-tieno[2,3-c]piridin-5-il]pirimidin-2-amina o una de sus sales farmacológicamente aceptables;
- iii) 4-[5-(1H-indazol-4-il)-2-[(4-metilsulfonil piperazin-1-il) metil] tieno [2, 3-c] piridin-7-il] morfolina o sus sales farmacológicamente aceptables;
- iv) [3-[2-[(4-metilsulfonil piperazin-1-il)metil]-7-morfolino-tieno[2,3-c]piridin-5-il]fenil] metanol o una de sus sales farmacológicamente aceptables;
- v) 3-[2-[(4-metilsulfonil piperazin-1-il)metil]-7-morfolino-tieno[2,3-c] piridin-5-il]anilina o una de sus sales farmacológicamente aceptables;
- vi) 4-[5-(1H-indazol-4-il)-3-metil-2-[(4-metil sulfonil piperazin-1-il) metil]tieno [2,3-c] piridin-7-il]morfolina o una de sus sales farmacológicamente aceptables;
- vii) [3-[3-metil-2-[(4-metil sulfonilpiperazin-1-il) metil]-7-morfolino-tieno[2,3-c]piridin-5-il]fenil]metanol o una de sus sales farmacológicamente aceptables;
- viii) 3-[3-metil-2-[(4-metil sulfonilpiperazin-1-il) metil]-7-morfolino-tieno[2,3-c]piridin-5-il]anilina o una de sus sales farmacológicamente aceptables;
- ix) 5-[3-metil-2-[(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil]-7-morfolino-4-nitro-tieno[2,3-c]piridin-5-il]pirimidin-2-amina o sus sales farmacológicamente aceptables;
- x) 5-(2-amino-pirimidin-5-il)-3-metil-2-[(4-metilsulfonil piperazin-1-il)metil]-7-morfolino-tieno[2,3-c]piridin-4-amina o sus sales farmacológicamente aceptables;
- xi) 5-[3-metil-2-[(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil]-7-morfolino-4-nitro-tieno[2,3-c]piridin-5-il]pirimidin-2,4-diamina o sus sales farmacéuticamente aceptables
- xii) 5-[4-amino-3-metil-2-[(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)metil]-7-morfolino-tieno[2,3-c]piridin-5-il]pirimidina-2,4-diamina o sus sales farmacológicamente aceptables.

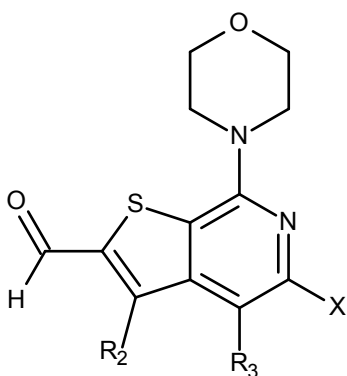
3. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde el compuesto es un compuesto de Formula-II



Fórmula-II

En donde X es un halógeno.

4. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 3, en donde el compuesto es:
- i) 4-[5-bromo-3-metil-2-[(4-metilsulfonilpiperazin-1-il) metil]-4-nitro-tieno[2,3-c]piridin-7-il]morfolina;
 - ii) 4-[5-bromo-2-[(4-metilsulfonilpiperazin-1-il) metil] tieno [2, 3-c] piridin-7-il] morfolina; o
 - iii) 4-[5-bromo-3-metil-2-[(4-metilsulfonilpiperazin-1-il) metil]tieno[2, 3-c] piridin-7-il] morfolina.
5. Un compuesto de la Formula-III,



Fórmula-III

En donde:

R_2 y R_3 son cada uno independientemente H, OH, -SH, halo, amino, ciano, -nitro, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , arilo, grupo alcoxi inferior, $-C(O)R_5$, $-S(O)_2R_5$, $-C(O)_2R_5$, $-C=C(H)-R_6$, aminocarbonilo sustituido con R_6 , grupo alquilamino sustituido con R_6 el cual puede contener un cicloalquilo C_3-C_6 , -alquilaminocarbonil, arilaminocarbonil, heteroarilo, heteroarilo no sustituido o heteroarilo sustituido con H, amino, aminoalquilo o aminocicloalquilo que contiene átomos de carbono C_3-C_6 , heteroarilo bicíclico o tricíclico fusionado que contiene 1, 2 or 3 heteroátomos tales como N, O o S, arilo no sustituido o arilo sustituido con hidroxilo, hidroxilalquilo, amino, aminoalquilo, aminocarbonilo, alquinilo, ciano, halógeno, alcoxi inferior, ariloxi o R_6 ;
y X es un halogeno.

6. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 5, en donde el compuesto:

- i) 5-bromo-3-methyl-7-morpholino-4-nitro-thieno[2,3-c]pyridine-2-carbaldehyde;
- ii) 5-bromo-3-methyl-7-morpholino-thieno[2,3-c]pyridine-2-carbaldehyde; o
- iii) 5-bromo-7-morpholino-thieno [2, 3-c] pyridine-2-carbaldehyde.

7. Una composición farmacéutica que comprende:

- a. una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto tal como se define en la Reivindicación 1 o la Reivindicación 2 o sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y
- b. un transportador, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.