

169
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-037623- -00010-0000

Fecha: 2008-08-12 14:46:49 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 20

2553/P

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Re: Expediente No. **03-037.623**
Solicitud de patente a nombre de **Novartis AG**

Yo, JIMENA ESCOBAR URIBE, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 A No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **Novartis AG**, domiciliada en Basilea, Suiza, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 4668 notificado por fijación en lista el 4 de abril de 2008, relacionado con el concepto técnico de fondo No. 691, me permito informar lo siguiente:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo capítulo reivindicatorio que consta de 22 reivindicaciones en donde se realizaron las siguientes modificaciones:

1.1 La antigua reivindicación 1 se limitó a los compuestos de fórmula I en donde el radical R es uno de la fórmula (d) ó (e). Adicionalmente, se especificaron los sustituyentes opcionales para el anillo A con base en las páginas 4 y 5 de la descripción.

1.2 Adicionalmente, la nueva reivindicación 2 se ajustó con la modificación realizada en la reivindicación 1.

1.4 La nueva reivindicación 5 se encuentra debidamente sustentada por la página 9, numeral 3 de la descripción.

1.4 La nueva reivindicación 6 se encuentra sustentada en la página 10, numeral 11.

1.5 Las nuevas reivindicaciones 7 y 9 tienen su sustento en la antigua reivindicación 1.

1.6 La nueva reivindicación 8 está sustentada en la página 11, numeral 16 de la descripción.

1.7 La reivindicación 10 tiene sustento en la página 11, numeral 17.

1.8 La nueva reivindicación 11 se encuentra sustentada por las páginas 46 a 50 de la descripción.

1.9 La nueva reivindicación 12 tiene soporte en la página 50, línea 17 hasta la página 52, línea 9 de la descripción.

1.10 La nueva reivindicación 13 tiene soporte en la página 52, líneas 10 a 19 de la descripción.

1.11 La nueva reivindicación 14 se encuentra sustentada por la página 58, líneas 17 hasta la página 59 línea 24 de la descripción.

1.12 Las nuevas reivindicaciones 15 y 16 se encuentran basadas en el ejemplo 56, ubicado en la página 44 y 45 de la descripción.

1.13 La nueva reivindicación 17 corresponde a la antigua reivindicación 7.

1.14 Las nuevas reivindicaciones 18 a 22 tienen su sustento desde la página 77, línea 16 hasta la página 80, línea 9 de la descripción.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no implican ampliación del alcance de la solicitud como fue originalmente presentada. Estas modificaciones se dan con el ánimo de superar las objeciones de claridad y de requisitos de patentabilidad expuestas por el señor examinador en su concepto técnico No. 691.

Para este efecto, me permito acompañar el recibo No 08-59,006 del 23 de julio de 2008, con el cual queda cubierta la tasa correspondiente a la modificación, la cual presento junto con este memorial.

2. Claridad de la solicitud

2.1 De la descripción

Sobre este particular, me permito decir que los ensayos para los compuestos de fórmula (I) con valores de IC_{50} entre 6 y 190 nM muestran la actividad biológica de compuestos representativos de la presente invención. Adicionalmente, es

171

necesario señalar que los compuestos de esta solicitud no tienen estructuras equiparables a las de los compuestos revelados en la técnica anterior, por lo cual no se considera necesario demostrar con ensayos comparativos la actividad de los compuestos reclamados, ya que no hay punto de comparación entre los compuestos revelados y los reportados en la técnica anterior.

3 Excepciones de patentabilidad

Con la cancelación de la antigua reivindicación 11 queda cabalmente superada esta objeción.

4. Novedad

En cuanto a las modalidades citadas por el examinador que correspondían a las mencionadas por el documento D1, me permito decir que con la restricción realizada en el capítulo reivindicatorio a los compuestos donde R es la estructura de la fórmula (d) ó (e), queda totalmente subsanada esta objeción, toda vez que se ha limitado el alcance de la invención para que no haya superposición con los compuestos reportados en la técnica anterior. Por consiguiente, solicito sea retirada esta objeción.

5. NIVEL INVENTIVO

Según lo estipulado en el Artículo 18 de la Decisión 486 *“Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.”*

En este sentido, me permito manifestar que una persona versada en la materia no habría encontrado evidente los compuestos de la presente solicitud, ya que los documentos citados por el examinador no revelan en ninguna parte compuestos semejantes a los reivindicados bajo la fórmula (I), en donde el sustituyente **R** es un radical que comprende **dos anillos fusionados de seis miembros que contienen uno o más átomos de nitrógeno en las posiciones definidas.**

Es más, dado que para una persona medianamente versada en la técnica es bien sabido que pequeños cambios estructurales en la molécula presentarán inmensas diferencias en la actividad farmacológica, dicha persona no encontraría suficiente motivación a partir de lo mostrado en los documentos D1 y D2 para llegar de manera evidente a los compuestos ahora reclamados en el nuevo capítulo reivindicatorio.

En conexión con lo anterior, es deseo del solicitante poner en consideración del señor examinador la siguiente información, con la cual se demuestra que los compuestos ahora reivindicados presentan una actividad altamente potente en

172

contra de la PKC como se ilustra en la siguiente tabla, cuyos valores de IC₅₀ se obtuvieron de acuerdo con los ensayos descritos en las páginas 65 a 68 de la descripción para ejemplos representativos de los compuestos reclamados.

Ejemplo	IC50 contra PKC α (nM)	IC50 contra PKC θ (nM)
56	9.4	6.1
65	318.5	166.5
73	36.0	11.8
80	43.0	11.0
100	39.0	24.6
116	4.0	6.0
126	172.0	74.5
136	73.3	24.3
146	262.5	161.0
166	86.3	39.7
178	11.0	30.0
183	12.2	8.2
192	76.0	25.0
196	24.7	15.5

De esta tabla se puede concluir que los compuestos de la fórmula I, exhiben valiosas propiedades farmacológicas, inhibiendo la Cinasa C de Proteína (PKC), para las isoformas α y θ de PKC, al inhibir la activación y la proliferación de células T.

Sobre este particular, me permito decir que los resultados anteriormente expuestos y los mencionados en la descripción no habrían sido evidentes para una persona medianamente versada en la técnica a partir de lo mencionado en los documentos D1 y D2, ya que en ninguna de estas anterioridades, se hace mención alguna a que puedan haber compuestos “alternativos” que presenten actividad biológica para diversas isoformas de las PKCs.

Es así que, la persona versada en la materia que estudiara los documentos citados no encontraría motivación alguna para investigar nuevos compuestos con espectro más amplio de actividad biológica, pues pensaría que los compuestos reportados en D1 y D2 serían lo suficientemente activos para cualquier isoforma, ya que dichas anterioridades no especifican ni son claras en cuanto a que los compuestos tengan actividad mejorada para todas las isoformas conocidas de las PKCs.

Finalmente, en cuanto al proceso revelado en la solicitud en estudio para la obtención de los compuestos de la fórmula (I), me permito manifestar que contrario a lo expuesto por el examinador, el proceso protegido en la presente

113
invención se hace a partir de un éster del compuesto de la fórmula (II) con una amida, contrario a lo reportado por D1 donde la reacción es a través de un cloruro de un compuesto de fórmula (I) allí revelado y un ácido carboxílico.

En este sentido, me permito decir que el proceso para la obtención de los compuestos de la presente invención es inventivo sobre aquel proceso mencionado en D1, ya que para la persona medianamente versada en la técnica no habría sido obvio reemplazar un cloruro por un éster o una amida por un ácido carboxílico.

En conclusión, atentamente manifiesto que gracias a las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio la presente invención cumple cabalmente con el requisito de novedad y teniendo en cuenta dichas modificaciones y los argumentos anteriormente expuestos, la solicitud cumple con el requerimiento de altura inventiva. Por lo tanto, solicito a ese despacho se sirva aceptar los requerimientos de patentabilidad y conceder el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio.

Señor Superintendente,


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C.39.779.452 de Usaquéen
T.P. 68228
Cód. 5376

174

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-037623- -00010-0000

Fecha: 2008-08-12 14:46:49 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios. 20

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 59,006
FECHA : JULIO 23 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	693136	23/07/2008	50,740,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	103,000.00
		TOTAL :	\$ 103,000.00

SOM CIENTO TRES MIL PESOS

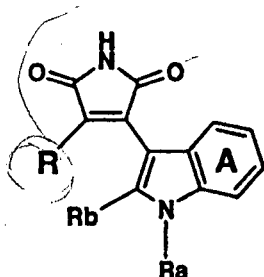
RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2953(P-1157
6

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I:

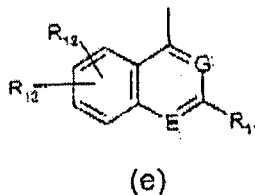
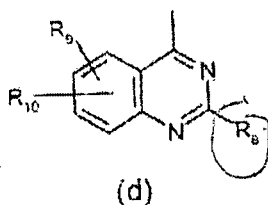


en donde:

R_a es H; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por OH, NH_2 , NH-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, ó N(dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono)₂;

R_b es H; o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R es un radical de la fórmula (d) ó (e):



en donde:

cada uno de R_8 y R_{11} es OH; SH; un residuo heterocíclico; $NR_{16}R_{17}$, en donde cada uno de R_{16} y R_{17} es independientemente H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o R_{16} y R_{17} forman, junto con el átomo de nitrógeno con el que están enlazados, un residuo heterocíclico; o un radical de la

fórmula α :



en donde X es un enlace directo, O, S, ó NR_{18} , en donde R_{18} es H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

R_c es alquileo de 1 a 4 átomos de carbono, o alquileo de 1 a 4 átomos de carbono en donde un CH_2 es reemplazado por CR_xR_y , en donde uno de R_x y R_y es H y el otro es CH_3 , cada uno de R_x y R_y es CH_3 , ó R_x y R_y forman juntos $-CH_2-CH_2-$, e

Y está enlazado con el átomo de carbono terminal, y se selecciona a partir de $\underline{OH}$, un residuo heterocíclico, y $-NR_{19}R_{20}$, en donde cada uno de R_{19} y R_{20} es independientemente H, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido sobre el átomo de carbono terminal por OH, o R_{19} y R_{20} forman, junto con el átomo de nitrógeno con el que están enlazados, un residuo heterocíclico;

cada uno de R_9 , R_{10} , R_{12} y R_{13} es independientemente H, halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, CF_3 , OH, SH, NH_2 , alcóxido de 1 a 4 átomos de carbono, tioalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, NH-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, N(dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono) $_2$, o CN;

E es $-N=$ y G es $-CH=$, o bien E es $-CH=$ y G es $-N=$;

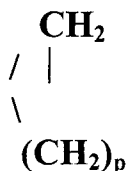
Y

el anillo A está opcionalmente mono o polisustituido siendo seleccionado del grupo que consiste de halógeno, OH, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, NO₂, CF₃, NH₂, NH-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, N(di-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)₂ y CN ,

o una sal del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el residuo heterocíclico como R₈, R₁₁ ó Y, o formado, respectivamente, por NR₁₆R₁₇ ó NR₁₉R₂₀, es un anillo heterocíclico de 3 a 8 miembros, saturado, insaturado, o aromático, que comprende uno o dos heteroátomos, y opcionalmente sustituido sobre uno o más átomos de carbono del anillo, y/o sobre un átomo de nitrógeno del anillo cuando esté presente,

el o los sustituyentes sobre el anillo de carbono es seleccionado a partir de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, opcionalmente además sustituido por alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;



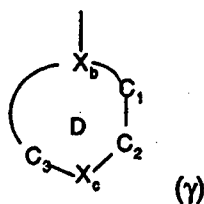
en donde **p** es 1, 2, ó 3, CF₃; halógeno; OH; NH₂; -CH₂-NH₂; -CH₂-OH; piperidin-1-ilo, ó pirrolidinilo; el o los

sustituyentes sobre el anillo de nitrógeno se selecciona a partir de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; acilo, fenilo opcionalmente sustituido por alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, o amino, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; fenilo; fenilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, un residuo heterocíclico o un residuo de la fórmula β :



en donde R_{21} es alquilenos de 1 a 4 átomos de carbono, o alquilenos de 2 a 4 átomos de carbono interrumpido por O, e Y' es OH, NH_2 , NH (alquilo de 1 a 4 átomos de carbono) o N (alquilo de 1 a 4 átomos de carbono) $_2$, o una sal del mismo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el residuo heterocíclico como R_8 , R_{11} ó Y , o formado, respectivamente, por $NR_{16}R_{17}$ ó $NR_{19}R_{20}$, es un residuo de la fórmula (γ):



en donde:

el anillo D es un anillo de 5, 6, ó 7 miembros,

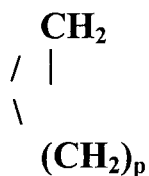
saturado, insaturado, o aromático;

X_b es $-N-$; $-C=$, ó $-CH-$;

X_c es $-N=$, $-NR_f-$, $-CR'_f=$ ó $-CHR'_f-$, en donde R_f es un sustituyente para un átomo de nitrógeno del anillo, y se selecciona a partir de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; acilo; cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; fenilo; fenilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono; un residuo heterocíclico; y un residuo de la fórmula β :



en donde R_{21} es alquilenos de 1 a 4 átomos de carbono, o alquilenos de 2 a 4 átomos de carbono interrumpido por O, e Y' es OH, NH_2 , NH (alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), o N (alquilo de 1 a 4 átomos de carbono) $_2$; y R'_f es un sustituyente para un átomo de carbono del anillo, y se selecciona a partir de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido además por alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;



en donde p es 1, 2, ó 3; CF_3 ; halógeno; OH; NH_2 ; $-CH_2-NH_2$; CH_2-OH ; piperidin-1-ilo; y pirrolidinilo;

el enlace entre C_1 y C_2 está saturado o insaturado;

cada uno de C_1 y C_2 , independientemente, es un átomo

de carbono que está opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados de entre aquéllos indicados anteriormente para un átomo de carbono del anillo; y

la línea entre C_3 y X_b , y entre C_1 y X_b , respectivamente, representa el número de átomos de carbono requerido para obtener un anillo D de 5, 6, ó 7 miembros.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde D es un anillo de piperazinilo opcionalmente C- y/o N-sustituido, como se especifica en la reivindicación 3.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde A está insustituido, o está sustituido por metilo en la posición 7.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde cada uno de R_8 y R_{11} independientemente es 1-N-metil-piperidin-4-ilo; 4-metil-piperazin-1-ilo: 4-metil-1-homopiperazinil; 4-(2-hidroxietil)-piperazin-1-ilo; ó -X'-alquileo de 1, 2, ó 3 átomos de carbono- $NR_{19}R_{20}$, en donde X' es un enlace directo, O, ó NH.

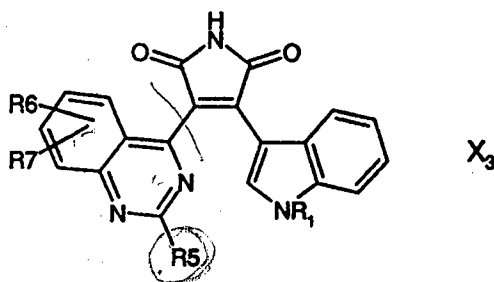
7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R es un radical de la fórmula (d).

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 en donde cada uno de R_9 y R_{10} es H o uno de R_9 y R_{10} es H y el otro es F, Cl, CH_3 ó CF_3 .

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en donde R es un radical de la fórmula (e).

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, caracterizado porque R_{12} y R_{13} es hidrógeno.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la fórmula X_3 .



en donde el compuesto es 3-(1.H.-indol-3-il)-4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-quinazolin-4-il]pirrol-2,5-diona o es un compuesto donde R_1 , R_5 , R_6 y R_7 son como se definen en la siguiente tabla:

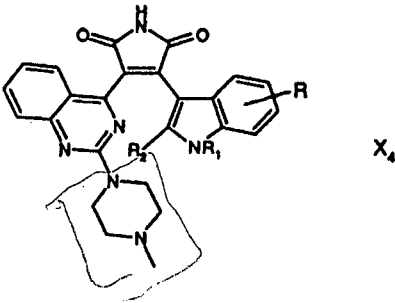
182

Ejemplo	R ₅	R ₁	R ₆ (posición 7 u 8)	R ₇ (posición 5 ó 6)
57	-OCH ₃	H	H	H
58	-N(CH ₃) ₂	H	H	H
59	-O-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂		H	H
60	-O-CH ₂ -CH ₂ -OH	H	H	H
61	-HN-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂	H	H	H
62	-O-(1-metil-piperidin-4-ilo)	H	H	H
63	-O-(CH ₂) ₃ -N(CH ₃) ₂	H	H	H
64	-N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂	H	H	H
65	-(4-metil-piperazin-1-il)	H	7-OCH ₃	H
66	-(4-metil-piperazin-1-ilo)	H	8-CH ₃	H
67	-(4-metil-piperazin-1-ilo)	H	7-OCH ₃	6-OCH ₃
68	-(4-metil-piperazin-1-ilo)	H	H	6-Cl
69	-(4-metil-piperazin-1-ilo)	H	7-Cl	H
70	1-piperazinilo	H	H	H
71	morfolin-4-ilo	H	H	H
72	-(4-metil-piperazin-1-ilo)	H	H	6-CH ₃
73	-[4-(2-hidroxietil)-piperazin-1-ilo]	H	H	H
74	-(4-metil-piperazin-1-ilo)	H	H	6-F
75	(cis) 3,5-dimetil-1-piperazinilo	H	H	H
76	-4-N-(piridin-4-il)-1-piperazinilo	H	H	H
77	(rac.) 3-metil-piperazin-1-ilo	H	H	H
78	-(4-metil-piperazin-1-ilo)	H	H	6-OCH ₃
79	-(4-metil-piperazin-1-ilo)	H	H	6-OH
80	-(4-bencil-piperazin-1-ilo)	H	H	H
81	(trans) 2,5-dimetil-1-piperazinilo	H	H	H
82	-[4-(2-dimetilamino-etil)-piperazin-1-ilo]	H	H	H
83	4-fenil-piperazin-1-ilo	H	H	H
84	4-etil-piperazin-1-ilo	H	H	H
85	4-isopropil-piperazin-1-ilo	H	H	H
86	-(4-metil-piperazin-1-ilo)	H	7-F	H
87	-(4-metil-piperazin-1-ilo)	CH ₃	H	6-Cl
88	1-piperazinilo	CH ₃	H	6-Cl
89	(cis) 3,5-dimetil-piperazin-1-ilo	H	H	6-Cl
90	(cis) 3,5-dimetil-1-piperazinilo	CH ₃	H	6-Cl
91	(cis) 3,4,5-trimetil-1-piperazinilo	H	H	6-Cl
92	(cis) 3,4,5-trimetil-1-piperazinilo	CH ₃	H	6-Cl
93	-(4-metil-piperazin-1-ilo)	H	H	5-CH ₃
94	-(4-etil-piperazin-1-ilo)	H	H	6-Cl
95	-(4-isopropil-1-piperazin-1-ilo)	H	H	6-Cl
96	-(4-etil-piperazin-1-ilo)	CH ₃	H	6-Cl
97	-(4-isopropil-piperazin-1-ilo)	CH ₃	H	6-Cl
98	-(4-ciclopropil-piperazin-1-ilo)	H	H	H
99	-(4,7-diaza-espiro[2.5]oct-7-ilo)	H	H	H
100	-(4,7-diaza-espiro[2.5]oct-7-ilo)	CH ₃	H	H
101	-(4-ciclopropil-piperazin-1-ilo)	CH ₃	H	H
102	-(4-metil-4,7-diaza-espiro[2.5]oct-7-ilo)	H	H	H
103	-(4-metil-3,3-dietil-piperazin-1-ilo)	H	H	H
104	--(4-metil-4,7-diaza-espiro[2.5]oct-7-ilo)	CH ₃	H	H
105	-(4-metil-3,3-dietil-piperazin-1-ilo)	CH ₃	H	H
106	-4-(1-metil-ciclopropil)-1-piperazinilo	H	H	H
107	-4-(1-metil-ciclopropil)-1-piperazinilo	CH ₃	H	H
108	1-piperazinilo	CH ₃	H	H
109	-(4-metil-piperazin-1-ilo)	CH ₃	H	H
110	-(4-metil-piperazin-1-ilo)	2-hidroxi-	H	6-Cl

		etilo		
111	(4-N-metil-1-homopiperazinilo)	H	H	6-Cl
112	-(4-t-butil-piperazin-1-ilo)	H	H	6-Cl
113	3-metil-piperazin-1-ilo	CH ₃	H	6-Cl
114	-(4-t-butil-piperazin-1-ilo)	CH ₃	H	6-Cl
115	-(4-metil-4,7-diaza-espiro[2.5]oct-7-ilo)	CH ₃	H	6-Cl
116	3-R-metil-piperazin-1-ilo	CH ₃	H	6-Cl
117	3-S-metil-piperazin-1-ilo	CH ₃	H	6-Cl
118	3,3-dimetil-1-piperazinilo	CH ₃	H	6-Cl
119	3,3-dimetil-1-piperazinilo	H	H	6-Cl
120	3,3-dimetil-1-piperazinilo	CH ₃	H	H
121	3,3-dimetil-1-piperazinilo	H	H	H
122	-(4-metil-piperazin-1-ilo)	2- (CH ₃) ₂ N -etilo	H	6-Cl

o una sal del mismo.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la fórmula X₄.



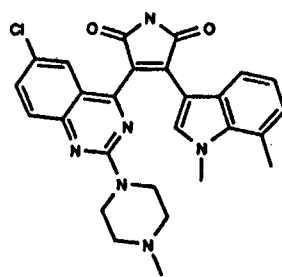
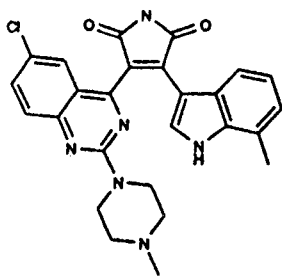
en donde R₁, R₂ y R son definidos en la siguiente tabla:

Ejemplo	R	R ₁	R ₂
123	4-F	H	H
124	4-OMe	H	H
125	5-F	H	H
126	5-OMe	H	H
127	5-Cl	H	H
128	6-F	H	H
129	7-F	H	H
130	6-OCH ₃	H	H
131	6-Cl	H	H
132	5-Br	H	H
133	4-CH ₃	H	H
134	4-Cl	H	H
135	5-CH ₃	H	H
136	7-Br	H	H
137	7-Cl	H	H
138	6-CH ₃	H	H

139	7-CH ₃	H	H
140	7-OCH ₃	H	H
141	4-Br	H	H
142	6-Br	H	H
143	H	CH ₃	CH ₃
144	H	H	CH ₃
145	5-OH	H	H
146	5-NO ₂	H	H
147	5-NHCH ₃	H	H
148	5-NH ₂	H	H

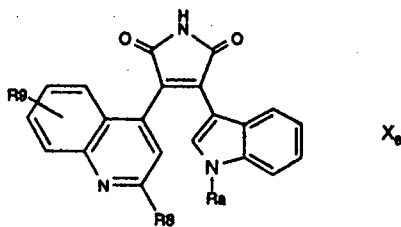
O una sal del mismo.

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de los siguientes:



o una sal del mismo.

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la fórmula X₆:



en donde el compuesto es 3-[2-(2-dimetilamino-etoxi)-quinolin-4-il]-4-(1.H.-indol-3-il)-pirrol-2,5-diona o 3-(1.H.-indol-3-il)-4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-quinolin-4-

il]pirrol-2,5-diona o es un compuesto en donde R_a , R_8 y R_9 son como se definen en la siguiente tabla:

Ejemplo	R_8	Posición- R_9	R_a
164	Cl	H	H
165	-OCH ₃	6-CH ₃	H
166	-O-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂	6-CH ₃	H
167	-O-(CH ₂) ₃ -N(CH ₃) ₂	6-CH ₃	H
168	-OCH ₃	H	H
169	-OCH ₃	7-CH ₃	H
170	-O-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂	7-CH ₃	H
171	-(4-N-metil)-1-piperazinilo	7-CH ₃	H
172	-(4-N-metil)-1-piperazinilo	7-CH ₃	CH ₃
173	-(4-N-metil)-1-piperazinilo	H	CH ₃
174	-(4-N-metil)-1-piperazinilo	6-CH ₃	H
175	-(4-N-metil)-1-piperazinilo	6-CH ₃	CH ₃
176	-(4-N-ciclopentil)-1-piperazinilo	H	CH ₃
177	-(4-N-ciclopentil)-1-piperazinilo	H	H
178	-(4-N-3-hidroxipropil)-1-piperazinilo	H	H
179	-(4-N-3-dimetilamino-propilo)	H	H
180	-(4-N-pirimidin-2-il)-1-piperazinilo	CH ₃	H

o una sal del mismo.

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque es 3-(1.H.-indol-3-il)-4[2-(4-metil-piperazin-1-il)-quinazolin-4-il]-pirrol-2,5-diona o una sal del mismo. *cf. 181*

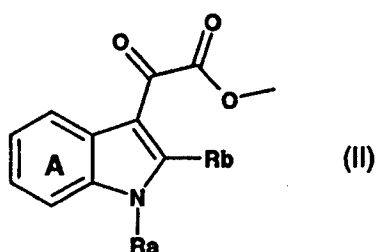
16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 15 el cual es la sal de acetato.

17. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque comprende:

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II

7. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, cuyo proceso comprende:

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II:



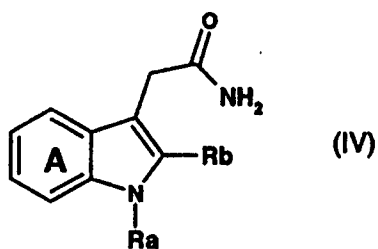
en donde R_a , R_b , y el anillo A son como se definen en la reivindicación 1,

con un compuesto de la fórmula III:



en donde R es como se define en la reivindicación 1,

b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IV:



en donde R_a , R_b y el anillo A son como se definen en la reivindicación 1,

con un compuesto de la fórmula V:



en donde R es como se define en la reivindicación 1; ó

c) convertir, en un compuesto de la fórmula I, un sustituyente R_8 , ó R_{11} , en otro sustituyente R_8 , ó R_{11} ,

y, cuando se requiera, convertir el compuesto resultante de la fórmula I obtenido en forma libre hasta una forma de sal o viceversa, según sea apropiado.

18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 como un producto farmacéutico.

19. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo.

20. Una combinación que comprende: a) un inhibidor de PKC y de la activación y proliferación de células T, el cual es un compuesto de la fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable y b) por lo menos un segundo agente seleccionado a partir de un fármaco inmunosupresor, inmunomodulador, anti-inflamatorio, antiproliferativo, o antidiabético.

21. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 20, caracterizada porque el segundo agente es seleccionado de ascomicinas o sus análogos o derivados inmunosupresores, un inhibidor de mTOR, corticosteroides; ciclofosfamida; azatiopreno; metotrexato; un agente acelerador de inicio de linfocitos, leflunomida o análogos de la misma; mizoribina; ácido micofenólico; micofenolato-mofetil; 15-desoxiespergualina o sus análogos; anticuerpos monoclonales inmunosupresores, para receptores de leucocitos, un compuesto inmunomodulador, anticuerpos monoclonales o inhibidores de peso molecular bajo.

22. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 20 ó 21 caracterizada porque el segundo agente es seleccionado de ciclosporina A, ciclosporina G, FK-506, ABT-281, ASM 981, rapamicina, 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina, FTY720, CTLA41Ig o un mutante de la misma, LEA29Y, un antagonista de LFA-1, un antagonista de selectina, un antagonista de VLA-4 o un anticuerpo monoclonal para MHC, CD2, CD3, CD4, CD 11a/CD18, CD7, CD25, CD 27, B7, CD40, CD45, CD58, CD 137, ICOS, CD150, OX40, 4-1BB, o sus ligandos.