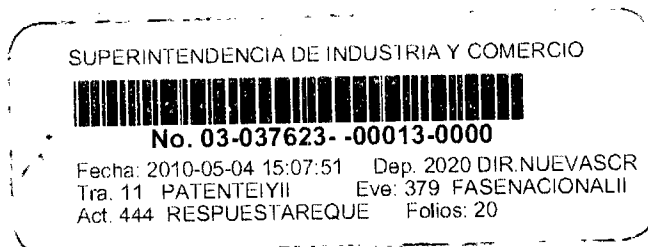


Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

P-1157



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, DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, actuando como apoderada sustituta de acuerdo con la sustitución presentada el 26 de marzo de 2010, 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. 128 notificado por fijación en lista el 8 de enero de 2010 relacionado con el concepto técnico de fondo No. 4208, me permito manifestar:

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 15 reivindicaciones en donde se realizaron las siguientes modificaciones:

1.1 Se cancelaron las antiguas reivindicaciones 3, 18 y 20 a 22

1.2 La nueva cláusula 1 modificada es el resultado de la combinación de las antiguas reivindicaciones 1 y 2. Adicionalmente, se restringió el significado de los sustituyentes R₈ y R₁₁ a un anillo de piperazinilo sustituido con las características enunciadas entre las páginas 3 a 5 de la memoria descriptiva.

1.3 Las nuevas cláusulas 2 a 10 corresponden con las antiguas reivindicaciones 5, 7, 9, 8, 10, 11, 12, 13 y 14 respectivamente.

1.4 La nueva reivindicación 11 se encuentra dirigida a los compuestos de la fórmula X₇ de acuerdo con lo revelado entre las páginas 64 y 65 de la descripción de la solicitud en estudio.

1.5 Las nuevas reivindicaciones 12 a 15 corresponden a las antiguas cláusulas 15, 16, 17 y 19.

1.6 En la nueva reivindicación 7 (antigua cláusula 11) se cancelaron los compuestos de los ejemplos 57 a 64 y 71 de acuerdo con la restricción realizada en la cláusula 1.

1.7 En la nueva cláusula 10 (antigua reivindicación 14) se cancelaron los ejemplos 164 a 170 también de acuerdo con las limitaciones realizadas en la cláusula 1.

En cuanto a estas modificaciones, nos permitimos manifestar 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. 4208.

Teniendo en cuenta el concepto técnico emitido por el Señor Superintendente Delegado para la propiedad intelectual GianCarlo Marcenaro Jiménez a la doctora Ana Maria Castro Wey, que da alcance a las comunicaciones No. 09-001524 y 09-012566, no se presenta una tasa adicional, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio comprende menos de 15 reivindicaciones y la solicitud fue presentada con anterioridad al 1 de enero de 2009.

2. Claridad de la solicitud

Nos permitimos decir que con las modificaciones descritas en el numeral 1 de este memorial y realizadas en el capítulo reivindicatorio, quedan cabalmente superadas las objeciones planteadas por el señor examinador en relación con la reivindicación 1, la antigua cláusula 17 y las anteriores reivindicaciones 20 a 23.

De otra parte, en el folio 192 el señor examinador manifiesta que: *“El solicitante allega una tabla de resultados, in vitro, de actividad PKC- α y PKC θ de algunos compuestos (folio 172) y en la descripción en los folios 99 y 100, páginas 67 y 68, se declaran unos resultados, in vitro, de actividades PKC: θ , α , $\beta 1$, δ , ϵ , η de los compuestos de los ejemplos 56, 100, 163, 181, 139, 85 respectivamente; de acuerdo a los folios 99 y 100, se observa que el compuesto : 163 mostró actividad PKC $\beta 1$, el 181 mostró actividad PKC δ , el 139 mostró actividad PKC ϵ , el 85 mostró actividad PKC η . Por tal razón no es claro, el sustento de la descripción y el de la tabla de la respuesta ya que este debe ser consistente con lo solicitado en lo requerido en cuanto a concisión y claridad del alcance de la invención. Por tanto esta oficina se permite solicitar se aclare lo pertinente.”*

Sobre este particular, es deseo del solicitante señalar ante ese despacho que lo manifestado en las páginas 68 y 69 de la memoria descriptiva son ejemplos de las actividades de los compuestos de la solicitud en estudio, para las diferentes isoformas de la PKC. De hecho, existe coherencia entre lo mostrado en la tabla adjunta a nuestra respuesta del 12 de agosto de 2008 y lo mostrado en la descripción, toda vez que, por ejemplo, para el caso del compuesto 56 en la descripción se establece que tiene una actividad para la isoforma de PKC θ menor a 10 nM y en la tabla se indica que dicha actividad es de 6.1 nM. Por consiguiente, no se entiende cuál es la objeción planteada por el señor examinador y solicitamos de manera atenta nos indique de manera específica cuál es la incoherencia a la que se está haciendo referencia. ?

Ahora bien, si es con relación a que se deba mostrar el resultado de la actividad de los compuestos reclamados para todos las isoformas de la PKC. Nos permitimos decir que los ejemplos dentro de la solicitud en estudio son una manera ilustrativa de llevar a cabo la presente invención y no son registrados por el solicitante como una limitación del alcance de la invención en estudio. Aún más, el alcance de la invención se encuentra definido por las reivindicaciones.

La “invención”, como se explicó en la memoria descriptiva hace referencia a compuestos derivados de indolilmaleimida, proceso para su preparación y composiciones que los comprenden. Más en particular, la invención comprende un compuesto de la fórmula (I) (véase página 1, primeras tres líneas). Es más, en las páginas posteriores 2 a 16 de la descripción, se pone de manifiesto el alcance de la fórmula I en términos generales, más en particular, en términos genéricos y por la manera de los ejemplos especificados de fórmula (I), es decir, compuestos específicos.

Esto, fue lo que claramente intentó decir el solicitante y lo que claramente será entendido por un lector versado en la materia, y es que el término “compuestos de fórmula I” comprende todos los compuestos químicos que caigan dentro del alcance definido, incluyendo los compuestos individuales explícitamente revelados, así como también aquellos no específicamente descritos pero que caen dentro de las diferentes fórmulas Markush descritas. Tal entendimiento se hace claro a través de la descripción, principalmente en la página 8 último párrafo y comienzos de la página 9 en donde se dice que: “En los ejemplos de la fórmula I, se prefieren los siguientes significados... ; en la página 16 en las líneas 9 y 10 se establece que “Los siguientes **ejemplos son ilustrativos** de la invención y en la página 80 últimas dos líneas se dice que “Un compuesto preferido de acuerdo con la invención es, por ejemplo el compuesto del ejemplo 56”.

199

El uso de los compuestos de la fórmula (I) se demuestra por medio de ensayos in vivo e in vitro, resultados de los cuales concluyen que "los compuestos de la fórmula (I) son, por consiguiente, útiles en el tratamiento y/o prevención de enfermedades o trastornos mediados por los linfocitos T...". Claramente, esto proporciona las bases no solo para la protección de los compuestos de fórmula genérica (I) sino también para los compuestos ejemplificados. Este mismo razonamiento justifica la protección de las composiciones farmacéuticas que comprende no solo los compuestos de la fórmula genérica (I) sino también los ejemplificados específicamente. Por estas razones solicitamos que se retiren estas objeciones.

Adicionalmente, nos permitimos reiterar que los compuestos reclamados son inhibidores potentes de PKC, en particular PKC teta el cual es esencial para la activación de las células T. Tales datos fueron ya presentados con nuestro memorial del 12 de agosto de 2008. Más aún, resulta importante señalar que la anterioridad D1 no hace referencia a que los compuestos allí señalados tengan alguna actividad relacionada con la PKC teta.

Aunado a lo anterior, es importante señalar que para que un compuesto sea útil para la prevención de la activación de las células T, tal compuesto requiere ser selectivo para PKC y al mismo tiempo, no inhibir otras enzimas como por ejemplo CDK2A u otras quinasas tirosinas o serinas. La inhibición de otras quinasas es indeseable in vivo ya que esto interfiere con el ciclo celular y la proliferación celular.

En este sentido, los compuestos de la invención son altamente selectivos? contra isoformas de PKC comparados con otras quinasas. Por ejemplo, se midió la actividad de IC₅₀ del compuesto 56 de la solicitud contra CDK2A y se encontró que fue de 1.89 μ M, mientras que el ejemplo 4 en la tabla 2 del documento D1, tuvo una actividad de 8 nM, lo cual muestra que los compuestos de la invención en estudio **son ampliamente mejorados en su selectividad sobre los compuestos conocidos en la técnica anterior.**

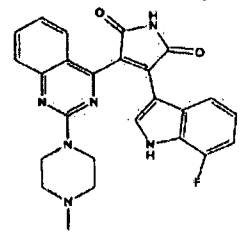
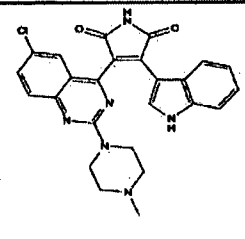
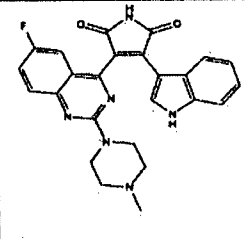
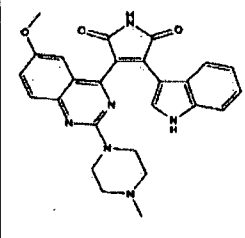
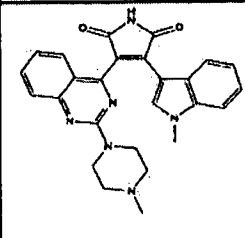
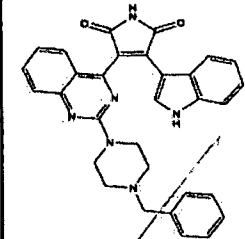
Sumado a lo anterior, también es deseo del solicitante dirigir la atención de ese despacho sobre el hecho que los compuestos de la invención también muestran de manera sorprendente una **alta biodisponibilidad oral. Esta biodisponibilidad mejorada se ha atribuido específicamente a la presencia de la cadena lateral de piperazinilo, ahora limitada en la reivindicación 1, para los sustituyentes R₈ y R₁₁.** Se probó la biodisponibilidad oral de un rango de compuestos en ratas, los datos son presentados en la tabla adjunta. El ejemplo comparativo, el cual no contiene una cadena lateral de piperazinilo, muestra una biodisponibilidad oral mucho

4

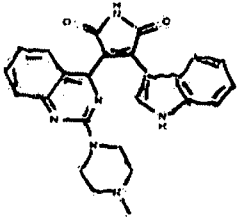
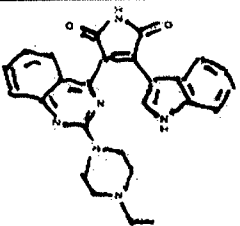
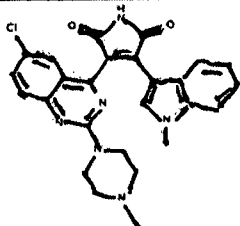
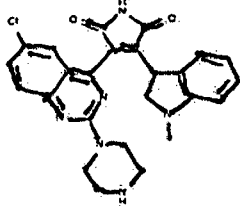
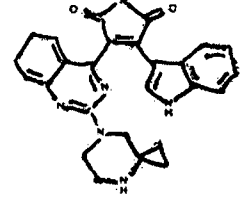
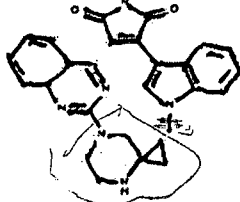
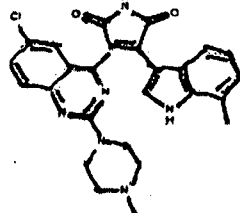
200

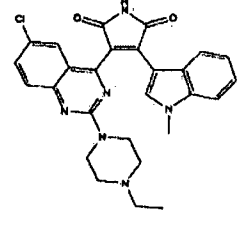
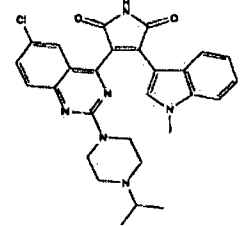
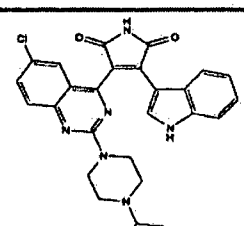
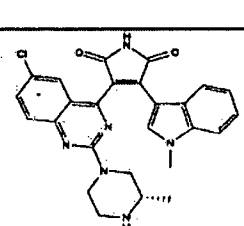
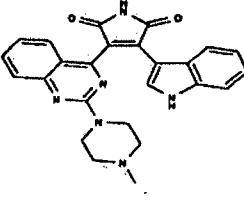
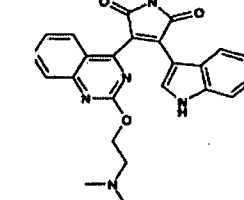
menor (1.20%) comparada con aquella de los compuestos ejemplificados de la solicitud que fue entre 11.5% y 43%.

El solicitante respetuosamente se permite ^{7.}mostrar a continuación dichos resultados que proporcionan sustento adicional que demuestra que los novedosos compuestos ahora reclamados en el nuevo juego de reivindicaciones, tienen nivel inventivo sobre los compuestos conocidos en la técnica anterior:

Estructura del compuesto	Ejemplo No.	Biodisponibilidad oral (%)
	129	16.4
	68	21
	74	26
	78	25.9
	109	26.3
	80	23.2

220

	84	14.7
	85	11.5
	87	14.2
	88	17.2
	99	26.4
	100	41
	149A	43

	96	16.7
	97	12
	95	16
	113	20.5
	56	34
	Ejemplo comparativo	1.2



Teniendo en cuenta que el problema resuelto por la solicitud en estudio es el de proporcionar compuestos que sean útiles para el tratamiento o la prevención de enfermedades mediadas por PKC, como por ejemplo, el rechazo de órganos o tejidos de alo o hetero-transplantes, resulta claro que los compuestos mostrados en D1 muestran otra clase distinta de derivados de indolilmaleimida que son útiles para la prevención de condiciones tales como enfermedades inflamatorias, inmunológicas, broncopulmonares y

cardiovasculares, donde los compuestos tienen una diferencia apreciable en el grupo R el cual, **para los compuestos actualmente reclamados es un radical de la fórmula (d) ó (e), es decir, un grupo aromático fusionado 6:6 que contiene uno o más nitrógenos por anillo en posiciones definidas y también muestran diferencia específica en los sustituyentes R8 y R11 que es un anillo de piperazinilo**, como anteriormente se demostró.

Por lo tanto, **D1 no describe ni sugiere compuestos que tengan un radical de la fórmula (d) ó (e) ni tampoco sugieren alguna clase de compuestos donde existan grupos aromáticos fusionados 6:6 que contengan heteroátomos**. Más aún, D1 no revela ni sugiere en ninguna parte de su descripción, la importancia o el efecto de una cadena lateral sobre este sustituyente, lo cual en la presente solicitud es específicamente un **anillo de piperazinilo**. De hecho, D1 se encuentra dirigido a compuestos que tienen varias porciones en la posición R, principalmente porciones de tipo **indolilo o naftilo**.

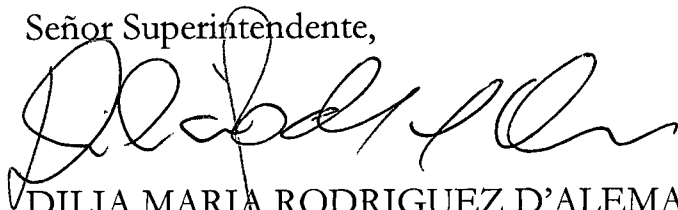
De acuerdo con los datos arriba mostrados, resulta claro que los compuestos de la presente invención muestran propiedades inesperadas y superiores cuando se compara con los compuestos de la técnica anterior como ya se explicó anteriormente.

Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese despacho, atentamente solicitamos se conceda el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio o si el examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención, rogamos expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo-, 35 y 59 del Código Contencioso Administrativo que señala que: *"habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión que será motivada al menos en forma sumaria si afecta a particulares"* y *"(.) deberá proferirse la decisión definitiva. Esta se motivará en sus aspectos de hecho y de derecho, y en los de conveniencia si es el caso"*, respectivamente (El subrayado es nuestro).

205

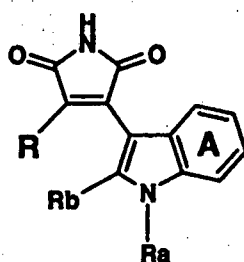
En consecuencia, pedimos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional

Señor Superintendente,


DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN
CC. 41.654.882
TP 20824 CSJ
NEA

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I:

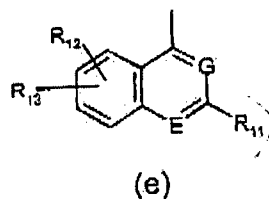
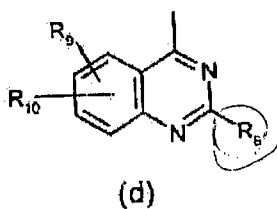


en donde:

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 un anillo de piperazinilo insustituido o sustituido en el átomo N por un grupo seleccionado 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, fenilo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y un

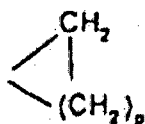
P-1157
Rys modificadas
Abril 16, 2010

82

radical de la fórmula β :



en donde R_{21} es alquileo de 2 a 4 átomos de carbono o alquileo de 2 a 4 átomos de carbono interrumpido por O y Y' es OH, NH_2 , NH (alquilo de 1 a 4 átomos de carbono) ó N (alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)₂ y es insustituido o sustituido en un átomo C por uno o más grupos seleccionados de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono insustituido o adicionalmente sustituido por alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;



en donde p es 1, 2 ó 3, CF_3 , halógeno, OH, NH_2 , $-CH_2NH_2$, $-CH_2-OH$, piperidin-1-il y pirrolidinil; cada uno de R_9 , R_{10} , R_{12} y R_{13} independientemente es H, halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, CF_3 , OH, SH, NH_2 , alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alquiltio 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 ó CN;

cada uno de E es $-N=$ y G es $-CH=$ ó E es $-CH=$ y G es $-N=$, y

el anillo A es insustituido ó mono- ó polisustituido, siendo los sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, OH, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, NO_2 , CF_3 , NH_2 , NH -alquilo de 1 a 4

P-1157
Rvs modificadas
Abril 16, 2010

83

átomos de carbono, $N(\text{dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono})_2$ y
CN;

o una sal del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación
1, caracterizado porque el anillo A es insustituido o
sustituido por metiló en la posición 7.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación
1 ó 2 caracterizado porque R es un radical de fórmula (d).

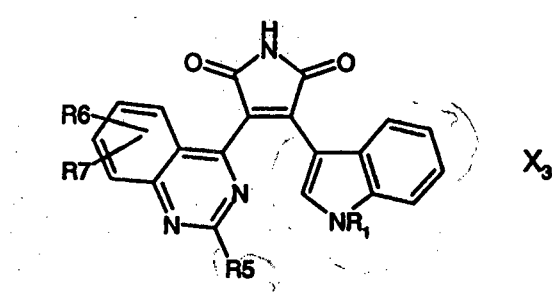
4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación
1 ó 2 caracterizado porque R es un radical de la fórmula (e).

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las
reivindicaciones anteriores caracterizado porque 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_2 ,
 OCH_3 ó CF_3 .

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las
reivindicaciones anteriores caracterizado porque R_{12} y R_{13} es
H.

P-1157
Rvs modificadas
Abril 16, 2010

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizado porque tiene la fórmula: X₃.



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 R₁, R₅, R₆ y R₇ son como se definen en la siguiente tabla:

Ejemplo	R ₅	R ₁	R ₆ (posición 7 u 8)	R ₇ (posición 5 ó 6)
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
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
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

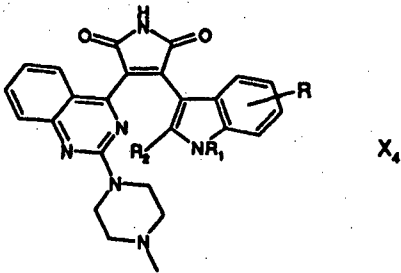
se incluye

P-1157
Rvs modificadas
Abril 16, 2010

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- etilo	H	6-Cl
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.

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



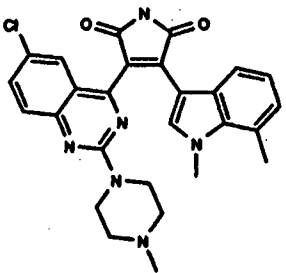
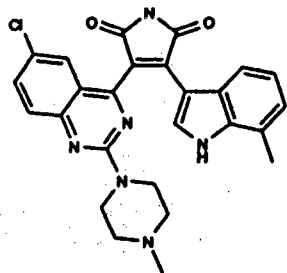
en donde R₁, R₂ y R son definidos en la siguiente tabla:

P-1157
Rvs modificadas
Abril 16, 2010

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.

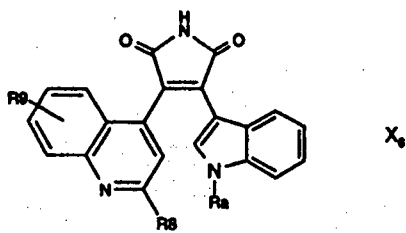
9 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de los siguientes:



o una sal del mismo.

P-1157
Rvs modificadas
Abril 16, 2010

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



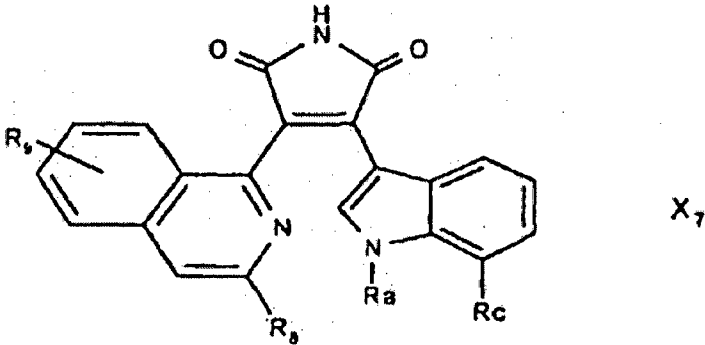
en donde el compuesto es 3-[2-(2-dimetilamino-etoxi)-quinolin-4-il]-4-(1.H.-indol-3-il)-pirrol-2,5-diona o 3-(1.H.-indol-3-il)-4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-quinolin-4-il]pirrol-2,5-diona o es un compuesto en donde R_a, R₈ y R₉ son como se definen en la siguiente tabla:

Ejemplo	R ₈	Posición-R ₉	R _a
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.

P-1157
Rvs modificadas
Abril 16, 2010

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque tiene la fórmula X₇:



en donde el compuesto es 3-(1.H.-indol-3-il)-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-isoquinolin-1-il]pirrol-2,5-diona; 3-(1-metil-1.H.-indol-3-il)-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-isoquinolin-4-il]pirrol-2,5-diona o es un compuesto en donde Ra, Rc, R8 y R9 son como se definen en la siguiente tabla:

Ejemplo	R ₈	Posición-R ₉	R _a	R _c
183	-(4-N-metil)-1-piperazinilo	H	H	CH ₃
184	-(4-N-metil)-1-piperazinilo	H	H	F
185	-1-piperazinilo	H	H	F
186	-(4-N-metil)-1-homopiperazinilo	H	H	F
187	-(4-N-metil)-1-homopiperazinilo	H	H	H
188	(rac)-(3-metil-piperazinilo-1-il)	H	H	H
189	1-piperazinilo	H	H	H
190	(4-N-isopropil)-1-piperazinilo	H	H	H
191	3-metil-1-piperazinilo	H	H	H
192	-(4-N-metil)-1-piperazinilo	H	CH ₃	F
193	-(4-N-metil)-1-piperazinilo	H	CH ₃	H
194	-(4-N-metil)-1-piperazinilo	H	CH ₃	CH ₃
195	-(4-N-metil)-1-piperazinilo	7-Cl	H	H
196	-(4-N-metil)-1-piperazinilo	7-Cl	CH ₃	H

O una sal del mismo.

P-1157
Rvs modificadas
Abril 16, 2010

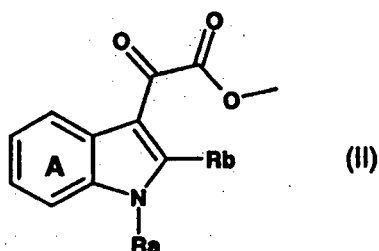
89

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

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12 el cual es la sal de acetato.

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

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:

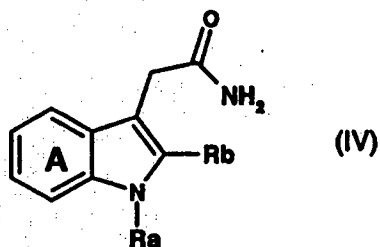


en donde R es como se define en la reivindicación 1,

P-1157
Rvs modificadas
Abril 16, 2010

90

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.

15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo.