



No. 13-001348-00003-0000

Fecha: 2013-10-07 16:35:51 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 16

**SEÑOR**

**SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

**E. S. D.**

**REF: Expediente 13-001-348**

**TÍTULO SOLICITADO: "DERIVADOS DE IMIDAZOPIRIDINA, SU  
PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y SU  
APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA"**

**PUBLICACIÓN: Gaceta 665 de 15 de abril de 2013, N° de publicación  
360.**

**PRIORIDAD: FR 1055475 06/07/2010**

**SOLICITANTE: SANOFI**

**APODERADO: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**

**TRÁMITE: SUSTENTACION DE OPOSICIÓN**

**JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR**, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mi firma, abogado en ejercicio, titular de la tarjeta profesional número 44655 del Consejo Superior de la Judicatura, obrando en calidad de apoderado de la sociedad **TECNOQUIMICAS S.A.**, dentro del trámite de la referencia, en ejercicio de lo dispuesto por el artículo 42 inciso 2° de la Decisión 486 de 2000, por medio del presente escrito, procedo a sustentar y complementar la oposición presentada el 12 de julio de 2013, en los siguientes términos:

#### **I. RATIFICACIÓN**

Comendidamente me permito insistir en los argumentos planteados en la oposición respectiva, los cuales, como se dijo en su momento, demuestran que la solicitud de la referencia incumple los requisitos de patentabilidad establecidos por los

artículos 14, 16 y 18 de la Decisión 486 de 2000, y que por ello no merece recibir el beneficio patentario.

En primer lugar, es importante señalar nuevamente que la solicitud no presenta soporte y suficiencia en la descripción ya que se reclama un número irracional de opciones para un supuesto compuesto de fórmula (I) que no demuestran la misma actividad biológica y que hacen que la reivindicación 1 carezca de concisión debido a la amplitud de la materia.

Recalcamos en que únicamente se demostró actividad biológica para los compuestos 49, 71, 72 y 68 de las tablas 1 y 2 de la descripción, pero dicha actividad es a su vez poco relevante para demostrar la patentabilidad de la presente solicitud colombiana en trámite ya que por carencia de datos no hay forma de compararla con los compuestos descritos en otras anterioridades.

Se pretende además proteger una composición que no se caracteriza debidamente y que muestra ser un grupo inventivo totalmente diferente ya que el objeto esencial de la solicitud corresponde a un nuevo compuesto para el cual no se ensayaron formulaciones reales toda vez que tal composición no especifica que excipientes usó ni cuales son aquellos que dice ser “apropiados” para tal fin.

De forma similar pretende proteger una combinación de uno o varios principios activos anticancerosos y/o con una radioterapia y/o con un “tratamiento” anti – VEGF que corresponden a grupos funcionales muy diversos con estructuras químicas totalmente diferentes y que por lo tanto no corresponden tampoco a una misma unidad inventiva y que junto con la reivindicación 18 se caracteriza a partir de un uso en el tratamiento y prevención de enfermedades por lo cual no puede ser admitido ya que contraviene lo establecido por la Decisión 486.

De otro lado, se mencionó también que las reivindicaciones 15 a 18 se refieren al uso de los compuestos en métodos de tratamiento, lo cual es inaceptable a la luz de la Decisión 486.

Sin perjuicio de lo anterior, me permito hacer notar que aún si los usos o métodos de tratamiento fueran permitidos en nuestro medio, éstos deberían cumplir necesariamente con los requisitos materiales de patentabilidad, novedad, nivel

Inventivo y Aplicación Industrial, cabe desde ahora anotar que el último resulta de imposible cumplimiento, en tanto la reproducción industrial del uso separado, combinado o secuencial de ingredientes activos es en este caso del resorte de la profesión médica y no de las actividades industriales.

Ahora bien, enfocándonos en el análisis de los requerimientos de patentabilidad para la solicitud colombiana en trámite, habíamos encontrado que en la misma era contundente la ausencia de nivel inventivo y para tal efecto se relacionó en su momento un documento en el cual se reveló con anterioridad tanto el compuesto que se pretende proteger como su posibilidad de ser combinado con compuestos de actividad anti-antigénica, citotóxica, quimioterápica o en conjunto con radioterapia, veamos:

- **WO 2006/097625** de Septiembre 21 de 2006 "***Novel Imidazo (1,5-A) pyridine derivatives, method for preparing same and pharmaceutical compositions containing same***", en donde se revelan derivados de imidazopiridina útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas al cáncer por su actividad inhibidora de los factores de crecimiento de fibroblastos FGFs con la misma fórmula de los derivados de imidazopiridina de la solicitud colombiana en trámite, de tal forma que el problema a ser resuelto queda evidenciado en el estado del arte, siendo posible que tales compuestos sean combinados con uno o más compuestos contra el cáncer, citotóxicos y radioterapia.

Igualmente, se señalaba en tal documento que R2 y R3 pueden formar un heterociclo de 6 miembros en donde al menos uno es nitrógeno y puede contener un heteroátomo adicional tipo oxígeno, de tal manera que una persona versada en la materia habría sugerido la posibilidad de obtener heterociclos nitrogenados exclusivamente como los propuestos por (A), (B) y (C) tal como se reivindican en la solicitud, razón por la cual, no existen fundamentos que indiquen que los compuestos seleccionados tengan un efecto técnico diferente o alguna ventaja contra la anterioridad encontrada ya que todos los compuestos son derivados de una misma fórmula, con las mismas características técnicas esenciales, que hacen evidente la carencia de nivel inventivo en la presente solicitud.

Finalmente, observamos que el arte previo igualmente revela una composición de un compuesto de fórmula (I) con un excipiente farmacéuticamente aceptable,

tal como sucede en la solicitud colombiana en trámite, siendo así en apariencia una copia de la misma sin investigación adicional y sin actividad intelectual que muestre alguna mejora o salto técnico frente a lo ya conocido.

## **II. COMPLEMENTO DE INFORMACION**

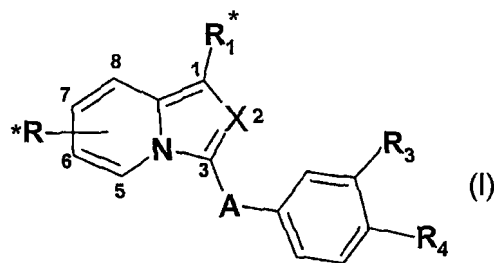
Por si no fuesen suficientes los argumentos esbozados en la oposición presentada oportunamente, queremos recalcar aspectos adicionales a tener en cuenta tales como:

- El título de la solicitud pretende proteger claramente un método de tratamiento” por lo cual llamamos la atención a ese Despacho para que exija establecer cuál es el real objeto de la solicitud dado que de acuerdo al arte previo señalado por la oposición se ha demostrado que la presente solicitud colombiana en trámite es nada más y nada menos que una copia del estado del arte.
- Queremos resaltar que las combinaciones de principios activos por si mismas, tal y como las que se pretenden proteger entre un compuesto de fórmula (I) derivado de imidazopiridina y otros activos anticancerosos, radioterapéuticos o anti- VEGF, no constituyen propiamente una invención, sino más bien un descubrimiento, dado que dicho efecto sinérgico o terapéutico conseguido mediante la combinación de fármacos ocurre dentro del organismo y se hace evidente a través de los respectivos ensayos preclínicos y/o clínicos y además puesto que dichas combinaciones deben estar bajo el precepto de eficacia, seguridad y eficiencia terapéutica, todo estudio, investigación o análisis de allí, derivados representan procedimientos de rutina y no originales ideas llevadas a la práctica.
- Ahora bien, existen otros documentos por medio de los cuales se reitera que la solicitud colombiana en trámite no cumple con los requisitos para ser patentable, veamos:

❖ **“Composes dimeres agonistes des recepteurs des FGFs (FGFRs), LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE” WO 2007/080325** señala compuestos de formula (I)

inhibidores de los FGF factores de crecimiento de fibroblastos y su proceso de preparación.

**(57) Abstract:** FGF receptor agonist compounds corresponding to the general formula: M<sub>1</sub>-L-M<sub>2</sub> in which M<sub>1</sub> and M<sub>2</sub>, which may be identical or different, each represent, independently of one another, a monomer unit M, and L represents a linker group which covalently links M<sub>1</sub> and M<sub>2</sub>, wherein said monomer unit corresponds to the general formula M which follows: (I). Preparation process and therapeutic use.



Comparando elemento por elemento, se observa con un simple vistazo como el compuesto reivindicado es el mismo que el compuesto (I) que revela la anterioridad, según la tabla siguiente:

| CARACTERÍSTICAS DE LA REIVINDICACION 1 de CO 13-001348 |                                                    | ANTERIORIDAD WO 2007/080325 |                                                          |       |
|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------------------------------------|-------|
| (I)                                                    |                                                    | (I)                         |                                                          |       |
| R <sub>1</sub>                                         | Hidrógeno, halógeno, alquilo, alquenilo arilo, etc | R <sub>1</sub>              | Hidrógeno, halógeno, alquilo, alquenilo arilo, etc       | IGUAL |
| R <sub>4</sub>                                         | Hidrógeno -COOR <sub>5</sub> , etc                 | R                           | Hidrógeno, -CO <sub>2</sub> R <sub>5</sub> , etc         | IGUAL |
| R <sub>3</sub>                                         | Un heterociclo nitrogenado de 6 eslabones          | R <sub>4</sub>              | Un heterociclo nitrogenado de 6 eslabones                | IGUAL |
| R <sub>2</sub>                                         |                                                    | R <sub>3</sub>              | Un cycle carboné a chaînons, comportant un atome d'azote |       |
|                                                        | N                                                  | X                           | X = N                                                    | IGUAL |

(pág 43):

Selon un autre de ses aspects, la présente invention a donc pour objet l'utilisation d'un composé tel que défini plus haut pour la préparation d'un médicament utile dans le traitement des maladies nécessitant une activation des récepteurs FGFs.

(pág 44):

Selon un autre de ses aspects, la présente invention a donc pour objet une composition pharmaceutique contenant, en tant que principe actif, un composé de formule  $M_1-L-M_2$  selon l'invention ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, éventuellement en association avec un ou plusieurs excipients inertes et appropriés.

De manera que el objeto de esta solicitud tal como aparece en la reivindicación independiente 1, tampoco sería nuevo de acuerdo a un segundo documento ya que el compuesto en mención, era plenamente conocido en todas las variantes analizadas y ejemplificadas en el anterior recuadro, por lo tanto tampoco serían nuevas sus reivindicaciones dependientes, ni las composiciones que lo contienen más aún cuando de acuerdo a la composición reivindicada por la presente solicitud se caracterizan meramente por "excipientes inertes y apropiados".

Por tanto, si tuviéramos a bien tener en cuenta solamente uno (1) de los documentos encontrados en la oposición –cualquiera de los dos-, la solicitud pierde toda posibilidad de obtener el mérito de exclusividad puesto que carece totalmente de novedad dado que todas sus características esenciales se encuentran sugeridas en ambos.

En conclusión, no se considera que la presente solicitud merezca reconocimiento de ninguno de los requisitos de patentabilidad. Por todo lo anterior, ruego se analicen los argumentos expuestos con el rigor y detenimiento habituales y que en consecuencia se decrete, además de la negación de la solicitud en comento, el archivo del expediente que la contiene.

### III. PRUEBAS

- WO 2007/080325 Composes dimeres agonistes des recepteurs des FGFs (FGFRs) LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE. Abstract, pág 3 – 14, 43 – 44.

Señor Superintendente,



**JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR**

C.C. 79.152.473 de Usaquén

T.P. 44655 del C. S de la J.

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
19 juillet 2007 (19.07.2007)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 2007/080325 A1**

(51) Classification internationale des brevets :  
A61K 31/435 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01)  
A61P 9/00 (2006.01) C07D 519/00 (2006.01)

sanofi-aventis, Patent Department, Tri E2/300, 20, avenue  
Raymond Aron, F-92160 Antony (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR2007/000051

(74) Mandataire : MOREL-PECHEUX, Muriel;  
Sanofi-Aventis, 174, avenue de France, F-75013 Paris  
(FR).

(22) Date de dépôt international :  
12 janvier 2007 (12.01.2007)

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de  
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO,  
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,  
GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP,  
KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT,  
LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ,  
NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU,  
SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR,  
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
0600317 13 janvier 2006 (13.01.2006) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :  
SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174 avenue de France,  
F-75013 Paris (FR).

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre  
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,  
ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,  
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,  
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,  
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : BONO,  
Françoise [FR/FR]; c/o sanofi-aventis, Patent De-  
partment, Tri E2/300, 20, avenue Raymond Aron,  
F-92160 Antony (FR). GUILLO, Nathalie [FR/FR]; c/o  
sanofi-aventis, Patent Department, Tri E2/300, 20, avenue  
Raymond Aron, F-92160 Antony (FR). MAFFRAND,  
Jean-Pierre [FR/FR]; c/o sanofi-aventis, Patent Depart-  
ment, Tri E2/300, 20, avenue Raymond Aron, F-92160  
Antony (FR). FONS, Pierre [FR/FR]; c/o sanofi-aventis,  
Patent Department, Tri E2/300, 20, avenue Raymond  
Aron, F-92160 Antony (FR). OLSEN, Jacob-Alsboek  
[DK/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926  
Frankfurt (DE). ANNE-ARCHARD, Gilles [FR/FR]; c/o

Publiée :

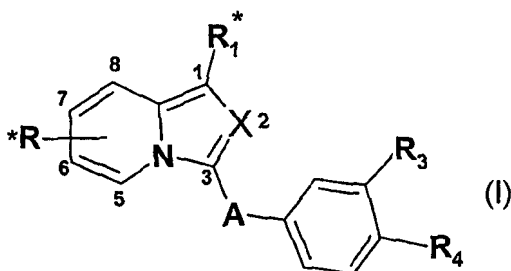
— avec rapport de recherche internationale  
— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des  
revendications, sera republiée si des modifications sont re-  
çues

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-  
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: FGF-PECEPTOR AGONIST DIMERIC COMPOUNDS

(54) Titre : COMPOSES DIMERES AGONISTES DES RECEPTEURS des FGFs (FGFRs), LEUR PROCEDE DE PREPARA-  
TION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE



(57) Abstract: FGF receptor agonist compounds corresponding to the  
general formula: M<sub>1</sub>-L-M<sub>2</sub> in which M<sub>1</sub> and M<sub>2</sub>, which may be identical  
or different, each represent, independently of one another, a monomer  
unit M, and L represents a linker group which covalently links M<sub>1</sub> and  
M<sub>2</sub>, wherein said monomer unit corresponds to the general formula M  
which follows: (I). Preparation process and therapeutic use.

(57) Abrégé : Composés agonistes des récepteurs FGFs répondant à  
la formule générale : M<sub>1</sub>-L-M<sub>2</sub> dans laquelle M<sub>1</sub> ou M<sub>2</sub> identiques ou  
différents représentent chacun indépendamment l'un de l'autre une unité  
monomère M et L représente un groupe de liaison qui lie M<sub>1</sub> et M<sub>2</sub> de

façon covalente, avec ladite unité monomère répond à la formule générale M qui suit : (I) Procédé de préparation et application en  
thérapeutique.

WO 2007/080325 A1

**WO 2007/080325 A1**



---

*abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de  
la Gazette du PCT.*

COMPOSES DIMERES AGONISTES DES RECEPTEURS des FGFs (FGFRs),  
LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN  
THERAPEUTIQUE

La présente invention a pour objet de nouveaux composés hétérocycliques inducteurs  
5 de dimérisation des récepteurs des Fibroblast Growth Factors (ou FGFRs), leur  
procédé de préparation et leurs applications en thérapeutique. La présente invention a  
pour objet notamment de nouveaux composés à structure dimérique en tant  
qu'agonistes des FGFRs.

L'angiogenèse est un processus de génération de nouveaux vaisseaux capillaires.  
10 Lors de l'obstruction d'un vaisseau sanguin, l'angiogenèse, associée à une dilatation  
des capillaires (artériogenèse), améliore la revascularisation de la zone obstruée. Il a  
été montré *in vitro* et *in vivo* que plusieurs facteurs de croissance (tels que les  
Fibroblast Growth Factors ou FGFs) stimulent ce processus.

Les FGFs sont une famille de polypeptides synthétisés par un grand nombre de  
15 cellules lors du développement embryonnaire et par des cellules des tissus adultes  
dans diverses conditions pathologiques.

Le FGF2 (ou b-FGF) est le premier et le mieux caractérisé de ces facteurs de  
croissance. Le FGF2 est une protéine de 18 kD qui induit la prolifération, la migration  
et la production de protéases par les cellules endothéliales en culture et la  
20 néovascularisation *in vivo*. Le FGF2 interagit avec les cellules endothéliales par  
l'intermédiaire de deux classes de récepteurs, les récepteurs de haute affinité à activité  
tyrosine kinase (FGFRs) et les récepteurs de basse affinité de type héparane sulfate  
protéoglycane (HSPG) situés à la surface des cellules et dans les matrices  
extracellulaires. Ainsi, le FGF2 et ses récepteurs représentent des cibles très  
25 pertinentes pour les thérapies visant à activer ou à inhiber les processus  
d'angiogenèse.

De ce fait, de puissants antagonistes de la liaison des FGFs à leurs récepteurs à  
activité tyrosine kinase (FGFRs) tels que des dérivés d'indolizine sont décrits dans les  
demandes de brevet internationales WO2003084956 et WO2005028476, et des  
30 dérivés d'imidazo[1,5-a]pyridine dans la demande de brevet internationale  
WO2006097625.

Par ailleurs il est connu que les récepteurs de la surface cellulaire à activité tyrosine  
kinase transmettent les informations à travers la membrane plasmique notamment  
par des mécanismes de dimérisation des domaines extracellulaires de ces récepteurs.

Des ligands connus capables d'activer ces mécanismes de dimérisation sont typiquement des composés naturels comme les FGFs, le PDGF (Platelet-Derived Growth Factor), le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), l'EPO (Erythropoietin), le G-CSF (Granulocyte-Colony Stimulating Factor) ou la TPO (Thrombopoietin), les cytokines ou l'insuline.

Une fois dimérisés, certains de ces récepteurs provoquent une cascade de signaux qui aboutit *via* la prolifération et la migration cellulaire à la formation de nouveaux vaisseaux et donc à une activation de l'angiogenèse.

B. Seed (*Chemistry and Biology*, November, 1994, 1, 125-129) pose le principe général qu'il serait possible de construire des agonistes des récepteurs cellulaires par dimérisation de composés naturels ou légèrement modifiés ayant une action antagoniste de ces mêmes récepteurs cellulaires. Ces préconisations conceptuelles ne sont soutenues ou illustrées par aucune molécule spécifique notamment des molécules de synthèse de faible poids moléculaire. Des articles tels que S A. Qureshi (PNAS, 1999, vol 96, no 21, 12156-12161), B E. Welm (The Journal of cell biology, 2002, vol 157, 4, 703-714), K. Koide (J. Am. Chem. Soc., 2001, 123, 398-408) décrivent des composés non peptidiques ou inducteurs chimiques de dimérisation (CID), ces composés agissent sur des récepteurs chimériques et non sur des récepteurs endogènes. Ils ne présentent pas de résultats montrant qu'un CID permet l'activation de la voie de signalisation d'un récepteur endogène.

D'autre part, Ariad (WO96/13613, WO97/31898 et WO97/31899) a développé des dimères de dérivés de la Rapamycine qui sont capables de multimériser des protéines chimériques de FKBP (FK506 binding protein) contenant des domaines dérivés d'immunophilines.

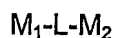
La demanderesse a maintenant trouvé de nouvelles molécules de synthèse capables d'activer la formation de néo-vaisseaux sanguins (ou angiogenèse) en induisant la dimérisation des récepteurs FGFs.

L'invention a pour but de proposer de nouveaux composés à structure dimérique agonistes des récepteurs FGFs.

Ces composés entraînent une dimérisation des récepteurs FGFs qui provoque leur activation et au final une activation de l'angiogenèse.

La présente invention a pour objet des composés agonistes des récepteurs FGFs

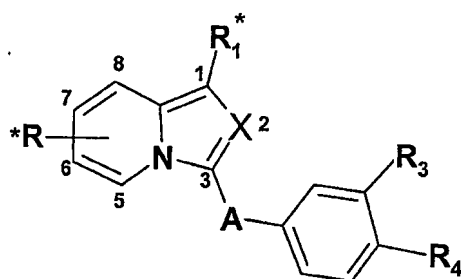
répondant à la formule générale :



dans laquelle  $M_1$  ou  $M_2$  identiques ou différents représentent chacun indépendamment l'un de l'autre une unité monomère M et L représente un groupe de liaison qui lie  $M_1$  et  $M_2$  de façon covalente.

La présente invention a pour objet des composés agonistes des récepteurs FGFs tels que définis plus haut caractérisés en ce que ledit groupe de liaison L comprend de 1 à 25 chaînons.

La présente invention a pour objet des composés agonistes des récepteurs FGFs tels que définis plus haut caractérisés en ce que ladite unité monomère répond à la formule générale M qui suit :



dans laquelle,

X représente N ou C- $R_2^*$ ,

A représente un radical -CO- ou -SO<sub>2</sub>-,

\* indique le site de liaison entre L avec l'unité monomère  $M_1$  d'une part et avec l'unité monomère  $M_2$  d'autre part; ledit site de liaison de chaque unité monomère  $M_1$  ou  $M_2$  étant situé sur l'un des substituants R,  $R_1$  ou  $R_2$ ;

R représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, un radical hydroxy, ou un radical de formule :

- -CO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>
- -CO-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>
- -O-Alk
- -O-Alk-CO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>

- -O-Alk-CO-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>
  - -O-Alk-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>
  - -O-Alk-Ph
  - -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>
  - 5 • -NH-SO<sub>2</sub>-Alk
  - -NH-CO-Alk, ou
  - -NH-CO<sub>2</sub>-Alk
  - dans lesquels :
  - 10 • R<sub>5</sub> représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical benzyle ;
  - R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical benzyle,
  - 15 • Alk représente un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical alkylène linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone ;
  - Ph représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux hydroxy, par un ou plusieurs radicaux alcoxy linéaires ou ramifiés de 1 à 5 atomes de
  - 20 carbone, ou par un ou plusieurs radicaux -COOR<sub>5</sub>;
- R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical hydroxy, un radical cyano, un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbones ou un radical de formule :
- 25 • -CO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>
  - -CO-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>
  - -CO-NH-Alk-CO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>
  - -CO-NH-Ph
  - -O-Alk
  - -O-Alk-CO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>
  - 30 • -O-Alk-CO-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>
  - -O-Alk-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>
  - -O-Alk-OR<sub>5</sub>
  - -O-Alk-Ph
  - -O-Ph

- -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>
  - -NH-SO<sub>2</sub>-Alk
  - -NH-CO-Alk
  - -NH-CO-Alk-CO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>
  - 5      • -NH-CO-Alk-CO-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>
  - -NH-CO<sub>2</sub>-Alk
  - -NH-CO-Ph, ou
  - un radical aryle ou hétéroaryle de 5 ou 6 atomes choisis parmi C, N, O, S, éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par
  - 10      un ou plusieurs radicaux alkyles linéaires ou ramifiés de 1 à 5 atomes de carbone, par un ou plusieurs radicaux alcoxy linéaires ou ramifiés de 1 à 5 atomes de carbone, ou par un ou plusieurs radicaux -CO<sub>2</sub>R<sub>5</sub> ou -CO-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> dans lesquels Alk, Ph, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> sont tels que définis au niveau du groupe R;
- 15      R<sub>2</sub> représente un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, un radical cycloalkyle de 3 à 6 atomes de carbone ou un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux carboxy, par un ou plusieurs radicaux alcoxy linéaires ou ramifiés de 1 à 5 atomes de carbone, par un ou plusieurs radicaux hydroxy, par un ou plusieurs radicaux benzyloxy, ou par un ou plusieurs radicaux alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de
- 20      carbone ;
- R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un radical hydroxy, un radical amino, un radical nitro ou un radical de formule :
- -CO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>
  - 25      • -CO-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>
  - -CO-NHOH
  - -O-Alk
  - -O-Alk-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>
  - -O-Alk-CO-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>
  - 30      • -NHOH
  - -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>
  - -N(R<sub>8</sub>)-CO-Alk
  - -N(R<sub>8</sub>)-CO-CF<sub>3</sub>
  - -N(R<sub>8</sub>)-CO-Ph

- -N(R<sub>8</sub>)-CO<sub>2</sub>-Alk
- -N(R<sub>8</sub>)-SO<sub>2</sub>-Alk
- -N(R<sub>8</sub>)-CO-Alk-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>
- -N(R<sub>8</sub>)-SO<sub>2</sub>-Alk-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, ou
- 5      • -NH-Alk-R<sub>6</sub>R<sub>7</sub>

dans lesquels R<sub>8</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical -Alk-COOR<sub>5</sub> et Alk, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> sont tels que définis au niveau du groupe R;

- ou bien R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> forment ensemble, avec les atomes de carbone du noyau phényle
- 10      auquel ils sont attachés, un cycle à 6 chaînons comportant un atome d'azote et un autre hétéroatome tel que l'oxygène ;
- à l'état de base ou sel d'addition à un acide ou à une base, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

- La présente invention a particulièrement pour objet des composés tels que définis plus
- 15      haut comprenant l'unité monomère de formule M dans laquelle A représente un radical -CO-.

La présente invention a particulièrement pour objet des composés tels que définis plus haut, comprenant l'unité monomère de formule M dans laquelle :

X = C-R<sub>2</sub>;

- 20      R sur les positions 6, 7 ou 8 de l'indolizine représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical hydroxy ou un radical de formule :

- -COOR<sub>5</sub>
- -CO-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>
- -O-Alk
- 25      • -O-Alk-CO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>
- -O-Alk-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>
- -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>
- -NH-SO<sub>2</sub>-Alk
- -NH-CO-Alk, ou
- 30      • -NH-CO<sub>2</sub>-Alk

dans lesquels :

- R<sub>5</sub> représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou

- ramifié de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical benzyle ;
- $R_6$  et  $R_7$  identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical benzyle,
- 5
- Alk représente un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical alkylène linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone ;
  - Ph représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux hydroxy, par
- 10
- un ou plusieurs radicaux alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, ou par un ou plusieurs radicaux  $-COOR_5$ ;
- $R_1$  représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical hydroxy, un radical cyano ou un radical de formule :
- $-CO_2R_5$
- 15
- $-CO-NR_6R_7$
  - $-CO-NH-Alk-CO_2R_5$
  - $-CO-NH-Ph$
  - $-O-Alk$
  - $-O-Alk-CO_2R_5$
- 20
- $-O-Alk-CO-NR_6R_7$
  - $-O-Alk-NR_6R_7$
  - $-O-Alk-OR_5$
  - $-O-Alk-Ph$
  - $-O-Ph$
- 25
- $-NR_6R_7$
  - $-NH-SO_2-Alk$
  - $-NH-CO-Alk$
  - $-NH-CO-Alk-CO_2R_5$
  - $-NH-CO-Alk-CO-NR_6R_7$
- 30
- $-NH-CO_2-Alk$
  - $-NH-CO-Ph$ , ou
  - un radical aryle ou hétéroaryle de 5 ou 6 atomes choisis parmi C, N, O, S, éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alkyles linéaires ou ramifiés de 1 à 5 atomes de

carbone, par un ou plusieurs radicaux alcoxy linéaires ou ramifiés de 1 à 5 atomes de carbone, ou par un ou plusieurs radicaux  $-CO_2R_5$  ou  $-CO-NR_6R_7$  dans lesquels Alk, Ph,  $R_5$ ,  $R_6$  et  $R_7$  sont tels que définis au niveau du groupe R;

- 5  $R_2$  représente un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, un radical cycloalkyle de 3 à 6 atomes de carbone ou un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, par un ou plusieurs radicaux carboxy ou par un ou plusieurs radicaux alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone ;
- 10  $R_3$  et  $R_4$  identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical hydroxy, un radical alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un radical amino, un radical nitro, un radical de formule :
- $-NR_6R_7$
  - $-NH-CO-Alk$
  - 15 •  $-NH-SO_2-Alk$
  - $-CO_2R_5$
  - $-CO-NR_6R_7$ , ou
  - $-CO-NHOH$
- dans lesquels Alk, Ph,  $R_5$ ,  $R_6$  et  $R_7$  sont tels que définis au niveau du groupe R;
- 20

La présente invention a plus particulièrement pour objet des composés tels que définis plus haut, comprenant l'unité monomère de formule M dans laquelle :

$X = C-R_2$ ;

- 25 R sur les positions 6, 7 ou 8 de l'indolizine représente un atome d'hydrogène, un radical hydroxy, un radical carboxy ou un radical de formule :

- $-O-Alk$
- $-O-Alk-CO_2R_5$
- $-O-Alk-CO-NR_6R_7$
- $-O-Alk-NR_6R_7$
- 30 •  $-O-Alk-Ph$
- $-NR_6R_7$
- $-NH-SO_2-Alk$ , ou

- -NH-CO-Alk  
dans lesquels :
  - R<sub>5</sub> représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical benzyle ;
  - 5      • R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical benzyle ;
  - Alk représente un radical alkyle ou un radical alkylène linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone ;
  - 10      • Ph représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux hydroxy, par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, ou par un ou plusieurs radicaux -COOR<sub>5</sub>;

15      R<sub>1</sub> représente un atome d'halogène, un radical hydroxy, un radical carboxy ou un radical de formule :

- -O-Alk
- -O-Alk-CO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>
- -O-Alk-Ph
- -O-Ph
- 20      • -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>
- -NH-CO-Ph, ou
- un radical aryle ou hétéroaryle à 5 ou 6 atomes choisis parmi C, N, O, S, éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alkyles linéaires ou ramifiés de 1 à 5 atomes de
- 25      carbone, par un ou plusieurs radicaux alcoxy linéaires ou ramifiés de 1 à 5 atomes de carbone, par un ou plusieurs radicaux -CO<sub>2</sub>R<sub>5</sub> ou -CO-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> dans lesquels Alk, Ph, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> sont tels que définis au niveau du groupe R;

30      R<sub>2</sub> représente un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical cycloalkyle de 3 à 6 atomes de carbone;

R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> identiques ou différents représentent chacun un radical alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, un radical amino, un radical carboxy, un radical hydroxy, un radical de formule CO-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, ou un radical de formule -NH-SO<sub>2</sub>-Alk,

dans lesquels Alk, R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> sont tels que définis au niveau du groupe R.

La présente invention a plus particulièrement pour objet des composés tels que définis plus haut, comprenant l'unité monomère de formule M dans laquelle ;

5 X = C-R<sub>2</sub> ;

R sur les positions 6 ou 8 de l'indolizine représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy ;

R<sub>1</sub> représente un radical hydroxy, ou un radical de formule :

- -O-Alk
- 10 • -O-Alk-Ph
- -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, ou
- -NH-CO-Ph

dans lesquels Alk, Ph, R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> sont tels que définis plus haut,

R<sub>2</sub> représente un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone ;

15 R<sub>3</sub> représente un radical alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical carboxy ;

R<sub>4</sub> représente un radical amino.

La présente invention a particulièrement pour objet des composés tels que définis plus  
20 haut, comprenant l'unité monomère de formule M dans laquelle :

X = N ;

R sur les positions 5, 6, 7 ou 8 de l'imidazo[1,5-a]pyridine représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, un radical hydroxy ou un radical de formule :

- 25 • -CO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>
- -CO-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>
- -O-Alk
- -O-Alk-CO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>
- -O-Alk-CO-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>
- 30 • -O-Alk-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>
- -O-Alk-Ph
- -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>
- -NH-SO<sub>2</sub>-Alk

- -NH-CO-Alk, ou
  - -NH-CO<sub>2</sub>-Alk
- dans lesquels :
- R<sub>5</sub> représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical benzyle ;
  - R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical benzyle,
  - Alk représente un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical alkylène linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone ;
  - Ph représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux hydroxy, par un ou plusieurs radicaux alcoxy linéaires ou ramifiés de 1 à 5 atomes de carbone, ou par un ou plusieurs radicaux -COOR<sub>5</sub>;
- R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical cyano ou un radical de formule :
- -CO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>
  - -CO-NH-Ph
  - -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>
  - -NH-SO<sub>2</sub>-Alk
  - -NH-CO-Alk
  - -NH-CO<sub>2</sub>-Alk
  - -NH-CO-Ph, ou
  - un radical aryle ou hétéroaryle à 5 ou 6 atomes choisis parmi C, N, O, S, éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alkyles linéaires ou ramifiés de 1 à 5 atomes de carbone, par un ou plusieurs radicaux alcoxy linéaires ou ramifiés de 1 à 5 atomes de carbone, par un ou plusieurs radicaux -CO<sub>2</sub>R<sub>5</sub> ou -CO-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>,
- dans lesquels Alk, Ph, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> sont tels que définis au niveau du groupe R;

R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical hydroxy, un radical alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, un radical amino, un radical nitro, ou un radical de formule :

- -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>
- -NH-CO-Alk
- -NH-SO<sub>2</sub>-Alk
- -CO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>
- 5      • -CO-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, ou
- -CO-NHOH

dans lesquels Alk, Ph, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> sont tels que définis au niveau du groupe R;

- 10      ou R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> forment ensemble, avec les atomes de carbone du noyau phényle auquel ils sont rattachés, un cycle carboné à 6 chaînons, comportant un atome d'azote et un autre hétéroatome tel que l'oxygène.

La présente invention a plus particulièrement pour objet des composés tels que définis plus haut, comprenant l'unité monomère de formule M dans laquelle :

X = N ;

- 15      R sur les positions 6, 7 ou 8 de l'imidazo[1,5-*a*]pyridine représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical hydroxy, un radical carboxy ou un radical de formule :

- -CO-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>
- -O-Alk
- 20      • -O-Alk-CO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>
- -O-Alk-Ph
- -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>
- -NH-SO<sub>2</sub>-Alk, ou
- -NH-CO-Alk

25      dans lesquels :

- R<sub>5</sub> représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical benzyle ;
- R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical benzyle,
- 30      • Alk représente un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical alkylène linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de

carbone ;

- Ph représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux hydroxy, par un ou plusieurs radicaux alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, ou par un ou plusieurs radicaux  $-\text{COOR}_5$ ;

$R_1$  représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical carboxy ou un radical de formule :

- $-\text{NR}_6\text{R}_7$
  - $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{Alk}$
  - $-\text{NH}-\text{CO}-\text{Alk}$
  - $-\text{NH}-\text{CO}-\text{Ph}$ , ou
  - un radical aryle ou hétéroaryle à 5 ou 6 atomes choisis parmi C, N, O, S, éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alkyles linéaires ou ramifiés de 1 à 5 atomes de carbone, par un ou plusieurs radicaux alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, ou par un ou plusieurs radicaux  $-\text{CO}_2\text{R}_5$  ou  $-\text{CO}-\text{NR}_6\text{R}_7$ ,
- dans lesquels Alk, Ph,  $R_5$ ,  $R_6$  et  $R_7$  sont tels que définis au niveau du groupe R;

- 20  $R_3$  et  $R_4$  identiques ou différents représentent chacun un radical alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, un radical amino, un radical carboxy, un radical hydroxy, ou un radical de formule  $\text{CO}-\text{NR}_6\text{R}_7$  ou  $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{Alk}$ .

La présente invention a plus particulièrement pour objet des composés tels que définis plus haut, comprenant l'unité monomère de formule M dans laquelle :

- 25  $X = \text{N}$ ,  
 R sur la position 8 de l'imidazo[1,5-a]pyridine représente un atome d'hydrogène, un radical hydroxy, ou un radical carboxy,  
 $R_1$  représente un atome d'hydrogène, un radical de formule  $-\text{NH}-\text{CO}-\text{Ph}$ , ou un radical aryle ou hétéroaryle à 5 ou 6 atomes choisis parmi C, N, O, S, éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux  $-\text{CO}_2\text{R}_5$ ,  
 30 dans lesquels Alk, Ph,  $R_5$  sont tels que définis plus haut,  
 $R_3$  représente un radical alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical carboxy,

R<sub>4</sub> représente un radical amino.

Dans le cadre de la présente invention on entend par :

- un atome d'halogène : un fluor, un chlore, un brome ou un iode ;
- 5 - un hétéroatome : un atome d'azote, d'oxygène ou de soufre ;
- un groupe alkyle linéaire ou ramifié: un groupe aliphatique saturé linéaire ou ramifié. A titre d'exemples, on peut citer les groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, iso-butyle, méthyl-cyclopropyle, pentyle, 2,2-diméthylpropyle, sec-butyle, tert-butyle ;
- 10 - un groupe alkylène linéaire ou ramifié: un groupe alkyle tel que précédemment, qui est divalent saturé, linéaire ou ramifié. A titre d'exemple, on peut citer les radicaux méthylène, éthylène, propylène ;
- un groupe alkène linéaire ou ramifié : un groupe aliphatique linéaire ou ramifié contenant une ou plusieurs insaturations éthyléniques ;
- 15 - un groupe alkynyle linéaire ou ramifié : un groupe aliphatique linéaire ou ramifié contenant une ou plusieurs insaturations acétyléniques ;
- un groupe alcoxy linéaire ou ramifié: un groupe -O-alkyle, où le groupe alkyle est tel que défini ci-dessus ;
- un cycle ou un groupe cycloalkyle : un groupe alkyle cyclique comprenant de 3 à 6
- 20 atomes de carbone et dont tous les atomes de carbones sont engagés dans le cycle. On peut citer par exemple les groupes cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle ;
- un polycycle : groupe comprenant deux ou plusieurs groupes cycloalkyles tels que définis précédemment
- 25 - un hétérocycle : un groupe cycloalkyle tel que défini précédemment et comprenant un ou plusieurs hétéroatomes tels que O, N et/ou S ;
- un groupe aryle : un groupe aromatique monocyclique, par exemple un groupe phényle;
- un groupe hétéroaryle : un groupe aromatique cyclique comprenant 5 ou 6 atomes
- 30 et comprenant un ou plusieurs hétéroatomes tels que précédemment définis. A titre d'exemple de groupes hétéroaryles, on peut citer un thiényle, furyle, pyrrolyle, imidazolyle, pyridinyle.

#### Les dimères agonistes.

- Les agonistes de formule M<sub>1</sub>-L-M<sub>2</sub> selon l'invention comprennent deux unités
- 35 monomères de formule générale M, appelées M<sub>1</sub> et M<sub>2</sub> qui peuvent être identiques ou

apoptotique contre les cellules endothéliales micro-vasculaire de poumon (Tumor necrosis factor-alpha and angiostatin are mediators of endothelial cytotoxicity in bronchoalveolar lavages of patients with acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 2002 Sep 1;166(5):651-6 : Hamacher J, Lucas R, Lijnen HR, Buschke S, Dunant Y, Wendel A, Grau GE, Suter PM, Ricou B.). Par leur activité anti-apoptotique sur les cellules endothéliales, les produits de ladite invention pourraient présenter un traitement de choix dans l'amélioration vasculaire des patients atteints de lésions vasculaires et notamment des patients atteints d'ARDS.

La surrégulation endogène de FGF7 (ou KGF) et de FGF18 semble être un important mécanisme pour favoriser la prolifération, la migration et la protection des follicules pileux dans des cas pathologiques ou suite à un traitement tumoral (Comprehensive Analysis of FGF and FGFR Expression in Skin: FGF18 Is Highly Expressed in Hair Follicles and Capable of Inducing Anagen from Telogen Stage Hair Follicles. Mitsuko Kawano, Akiko Komi-Kuramochi, Masahiro Asada, Masashi Suzuki, Junko Oki, Ju Jiang and Toru Imamura). Par leur activité agoniste sur les récepteurs du FGF, les composés de ladite invention pourraient présenter un traitement de choix pour la réparation et la protection des follicules pileux et dans la protection et la régulation de la croissance capillaire.

L'incidence de l'obésité et du diabète de type II est en constante augmentation et est associée à une mortalité et une morbidité accrue. Il est clairement montré que cette adiposité est stockée principalement sous forme de triglycérides. Dans ce contexte, il a été rapporté que des souris transgéniques surexprimant le FGF19 (activateur du FGFR4) possédaient un taux de métabolisme augmenté associé à une diminution de l'adiposité (E. Tomlinson, Transgenic mice expressing human fibroblast growth factor-19 display increased metabolic rate and decreased adiposity. Endocrinology. 2002 May;143(5):1741-7). De plus, des souris n'exprimant pas FGFR-4 montrait une augmentation de l'expression de l'acide biliaire associée à une augmentation de CYP7A1, une enzyme associée à la production de cet acide. Par leur activité agoniste sur les récepteurs du FGF et notamment du FGFR4, les composés de ladite invention pourraient favoriser la diminution du cholestérol associée à une diminution de l'adiposité.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention a donc pour objet l'utilisation d'un composé tel que défini plus haut pour la préparation d'un médicament utile dans le traitement des maladies nécessitant une activation des récepteurs FGFs.

La présente invention a plus particulièrement pour objet l'utilisation d'un composé tel que défini plus haut pour la préparation d'un médicament utile dans le traitement de l'ischémie cardiaque, le traitement des maladies associées à un rétrécissement ou à une obstruction des artères ou des artérites, le traitement des angines de poitrine, le traitement de la thromboangéite oblitérante, le traitement de l'athérosclérose, le traitement de l'inhibition de la resténose après angioplastie ou endoartérectomie, le traitement de la cicatrisation, le traitement pour la régénération musculaire, le traitement pour la survie des myoblastes, le traitement de la nociception et le traitement de la douleur chronique, le traitement de la neuropathie périphérique, le traitement pour l'amélioration de la survie du greffon de pancréas bioartificiel chez le patient diabétique, le traitement de la diminution du cholestérol associée à une diminution de l'adiposité, le traitement de l'amélioration de la revascularisation des greffons et de la survie des greffes, le traitement de la dégénérescence rétinienne, le traitement de la rétinite pigmentaire, le traitement de l'ostéoarthrite, le traitement de la pré-éclampsie, le traitement des lésions vasculaire et du syndrome de détresse respiratoire aiguë, le traitement de la protection osseuse, ou le traitement de la protection des follicules pileux.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention a donc pour objet une composition pharmaceutique contenant, en tant que principe actif, un composé de formule  $M_1$ -L- $M_2$  selon l'invention ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, éventuellement en association avec un ou plusieurs excipients inertes et appropriés.

Lesdits excipients sont choisis selon la forme pharmaceutique et le mode d'administration souhaitée : orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, transdermique, transmuqueux, locale ou rectale.

Les compositions pharmaceutiques selon la présente invention peuvent être administrées notamment par voie orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, transdermique, transmuqueux, locale ou rectale.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, les principes actifs peuvent être administrés sous formes unitaires d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent par exemple les comprimés éventuellement sécables, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales.