



No. 13-001348- -00001-0000

Fecha: 2013-07-12 08:50:53 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSRVTER Folios: 24

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
PRESENTACIÓN DE OPOSICIÓN

1. Oposición a solicitud de:

- ☒ Patente de invención
☐ Registro de Diseño Industrial
☐ Patente de Modelo de Utilidad
Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

Número de expediente: 13-001-348

Solicitante: SANOFI.

Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ.

Título de la Nueva Creación: DERIVADOS DE IMIDAZOPIRIDINA, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACION Y SU APLICACIÓN EN TERAPEUTICA.

Gaceta: 665 de 15 de abril de 2013, No. de publicación 360.

2. Datos del Opositor

Persona Natural

☐ Persona Jurídica

☒

TECNOQUIMICAS S.A.

Nombre o denominación /Razón social completa

Documento de identificación: C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☒ Otro ☐ Cuál _____

Número 890 300 466-5

Dirección Calle 23 No. 7-39 Ciudad Cali

Teléfono (092) 882.55.55 Fax: (092) 883.88.59 E-mail: _____



Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del representante o apoderado:

REYES VILLAMIZAR JOSE LUIS

79 152.473

44655

Apellidos y Nombre

Documento de identificación

T.P. No.

Dirección del representante

Cra 17 No. 88-23 Of.205

Dirección electrónica

info@reyes-abogados.com

No. Fax

621.26.31

Número telefónico

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación

6. Fundamentos de la oposición

Causal: Incumplimiento de requisitos de patentabilidad (Título II, Capítulo I, Decisión 486 de 2000)

Justificación: VER ANEXO

Prórroga:

SI ☒

NO ☐

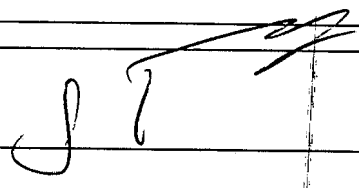
7. Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la solicitud No. _____ Fecha: _____
☒ Poder, si fuera el caso con el que se acredita la representación.
☒ Pruebas de los fundamentos de la oposición
☒ Copias para traslado

8. Firma

JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR

Nombre y apellidos


Firma

79.152.473

C.C.

44655

T.P.

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: PRESENTACION 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 **TECNOQUÍMICAS S.A.**, en ejercicio de lo dispuesto por el artículo 42 de la Decisión 486 de 2000, muy respetuosamente me permito formular la siguiente

I. PETICIÓN

Sírvase negar el beneficio patentario a la solicitud contenida en el expediente 13-001-348, por no cumplir con lo dispuesto en la Decisión 486 de 2000, con base en los fundamentos que se expondrán a continuación.

II. LEGÍTIMO INTERÉS

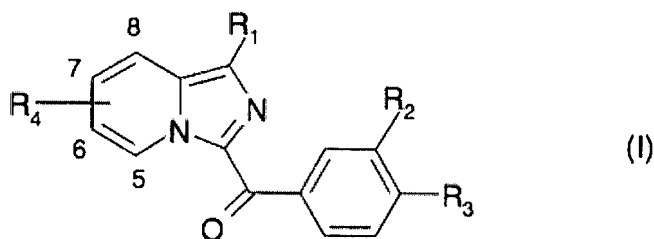
Asiste a **TECNOQUÍMICAS S.A.**, legítimo interés para presentar esta oposición, pues la eventual concesión de la solicitud restringiría injustificadamente el empleo de ciertas sustancias, derivados y procesos que a nuestro juicio carecen de nivel inventivo, en detrimento de sus legítimos intereses comerciales. De igual manera mis clientes están interesados, por su misma condición de industrias farmacéuticas, en evitar la concesión de privilegios de patente que incumplan los requisitos materiales de patentabilidad establecidos en las normas vigentes, y que supongan un riesgo para la libre competencia.

III. FUNDAMENTOS DE LA OPOSICIÓN

La solicitud colombiana en trámite 13-001-348, que revela derivados de imidazopiridina como inhibidores de los FGF (Factores de Crecimiento de Fibroblastos), su procedimiento de preparación y su aplicación en terapéutica, no cumple los requisitos materiales para otorgársele el privilegio de patente de invención, tal y como puede determinarse al valor de los siguientes argumentos:

Falta de Soporte en la descripción

La reivindicación principal busca protección para los compuestos de fórmula (I):



en donde el radical R1 representa un numero ilimitado de opciones, tal como vemos a continuación:

- R1 representa
 - . un átomo de hidrógeno o de halógeno,
 - . un grupo alquilo sustituido opcionalmente con -COOR5,
 - . un grupo alquenilo sustituido opcionalmente con -COOR5,
 - . un grupo -COOR5, -CONR5R6,
 - . un grupo -NR5COR6, -NR5-SO2R6,

o

un grupo arilo, en particular fenilo, o heteroarilo, estando dicho grupo arilo o heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre: los átomos de halógeno, los grupos alquilos, los grupos cicloalquilos, -COOR5, -CF3, -

REYES & REYES

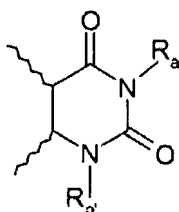
A B O G A D O S

OCF₃, -CN, -C(NH₂)NOH, -OR₅, -O-Alk-COOR₅, -O-Alk-NR₅R₆, -O-Alk-NR₇R₈, -Alk-OR₅, -Alk-COOR₅, -CONR₅R₆, -CO-NR₅-OR₆, -CO-NR₅-SO₂R₇, -CONR₅-Alk-NR₅R₆, -CONR₅-Alk-NR₇R₈, -Alk-NR₅R₆, -NR₅R₆, -NC(O)N(CH₃)₂, -CO-Alk, -CO(OAlk)_nOH, COO-AlkNR₅R₆, COO-AlkNR₇R₈ y los grupos heteroarilos de 5 eslabones, estando dichos grupos heteroarilos sustituidos opcionalmente con uno o varios grupos elegidos entre los átomos de halógeno y los grupos alquilo, -CF₃, -CN, -COOR₅, -Alk-OR₅, -Alk-COOR₅, -CONR₅R₆, -CONR₇R₈, -CO-NR₅-OR₆, -CO-NR₅-SO₂R₆ y -NR₅R₆, -Alk-NR₅R₆, o con un grupo hidroxilo o con un átomo de oxígeno, -n es un número entero que va de 1 a 3;

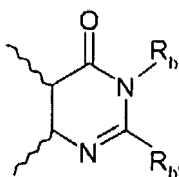
teniendo en cuenta lo anterior, el radical R₁ al ser sustituido en la estructura (I) origina un número indeterminado de compuestos para los que no hay suficiencia ni soporte en la descripción.

En el caso de los radicales R₂ y R₃, estos pueden unirse entre si dando lugar a tres subgrupos dentro de los radicales mencionados formando heterociclos nitrogenados de 6 miembros (A) (B) o (C), que a su vez están sustituidos por otros radicales:

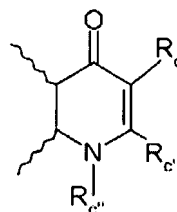
R₂ y R₃ forman conjuntamente, con los átomos de carbono del núcleo fenilo al que están unidos, un heterociclo nitrogenado de 6 eslabones que responde a una de las fórmulas (A), (B) o (C) siguientes:



(A)



(B)



(C)

en las que los trazos ondulados representan el núcleo fenilo al que están unidos R₂ y R₃ y:

R_a representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, 5 halógenoalquilo, -Alk-CF₃, -Alk-COOR₅, -Alk'-COOR₅, -Alk-CONR₅R₆, -Alk'-CONR₅R₆, -Alk-CONR₇R₈, -Alk-NR₅R₆, -AlkCONR₅-OR₆, -Alk-NR₇R₈, -Alk-cicloalquilo, -Alk-OR₅, -Alk-S-R₅, -Alk-CN, -OR₅, -OAlkCOOR₅, -NR₅R₆, -NR₅-COOR₆, -Alk-arilo, -Alk-O-arilo, -Alk-O-heteroarilo, -Alk-heteroarilo o heteroarilo en el que el grupo arilo o heteroarilo está sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno y/o grupos alquilo, cicloalquilo, -CF₃, -OCF₃, -O-R₅ o -S-R₅;

R_{a'} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, lineal, ramificado, cíclico o parcialmente cíclico, o un grupo -Alk-OR₅ o -Alk-NR₅R₆, -Alk-NR₇R₈, estando R_a sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno;

R_b representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o -Alk-COOR₅;

R_{b'} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, halógenoalquilo, cicloalquilo, fenilo o -Alk-COOR₅;

R_c representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, -CN, -COOR₅, -CO-NR₅R₆, -CONR₇R₈, -CO-NR₅-Alk-NR₅R₆, -CONR₅-Alk-OR₅, -CONR₅SO₂R₅, o -Alk-arilo, -Alk-heteroarilo, en el que el grupo arilo o heteroarilo está sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno y/o grupos alquilo;

cicloalquilo, -CF3, -OCF3, -O-alquilo o -S-alquilo,
Rc' representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo,
Rc'' representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, alquenilo,
halógenoalquilo, cicloalquilo, -Alk-NR5R6, -Alk-NR7R8, -Alk-OR5, -Alk-SR5]

Como vemos, de acuerdo a lo reclamado por la reivindicación 1 y lo expuesto hasta el momento, dicha reivindicación incluye un número indeterminado de compuestos para los cuales no se demuestra la misma actividad biológica en la descripción, por lo cual, la reivindicación principal es excesivamente amplia y carece de debido soporte en la descripción.

En consecuencia, la solicitud no cumple con los requerimientos mínimos de concisión, ni adecuado soporte en la descripción, debido a la amplitud de materia que busca proteger a través de la reivindicación principal.

También se quiere llamar la atención de este Despacho sobre el hecho que en la descripción de la solicitud únicamente se demuestra actividad biológica para los compuestos # 49, 71, 72 y 68 (tablas 1 y 2), lo cual representa un número muy bajo de compuestos con respecto a la totalidad reclamados por la reivindicación principal:

Tabla 1: Angiogénesis *in vitro* de células HUVEC estimuladas con FGF-2 y efecto de los antagonistas de los FGF-R (inhibición de la angiogénesis en porcentaje del control).

Compuestos n°	3nM	30nM
71	-1	41
72	36	24
68	37	52

Tabla 2: Proliferación celular de células HUVEC estimuladas con FGF-2 y efecto de los antagonistas de los FGF-R (inhibición de la proliferación en porcentaje del control).

Compuestos n°	30nM	300nM
49	9	29
71	35	34
72	38	55

Sin embargo, y a pesar de estar revelada en las Tablas 1 y 2 la capacidad biológica de los 4 compuestos, no hay forma de comparar esta actividad con los compuestos descritos en otras anterioridades por que no hay datos que demuestren la existencia de una ventaja técnica sorprendente sobre lo divulgado de forma previa a la solicitud 10-001-348, lo cual es un indicio de la carencia de nivel inventivo de la misma.

Por otro lado, en relación con la inclusión de uno o varios excipientes en asociación con los principios activos de la composición en la reivindicación 14 y sus dependientes sin mencionar dichos compuestos desde las primeras reivindicaciones, obedece a un grupo inventivo completamente diferente ya que no cualquier excipiente ofrece las mismas ventajas ni presenta los mismos efectos al asociarse con una molécula como la reivindicada.

De la misma manera, los compuestos activos anticancerosos de la Reivindicación 17 en asociación con el compuesto reivindicado caen dentro de grupos funcionales muy diversos, ya que no se especifica qué sustancia anticancerosa es, y es bien sabido que dichos agentes anticancerosos provienen de una gran diversidad de estructuras químicas. En consecuencia, lo consignado en la reivindicación 17 no puede ser aceptable pues no se realiza mediante una definición técnica de los compuestos activos reclamados, como puede ser la estructura química o en el caso de "el tratamiento anti-VEGF" no se enseña la secuencia del anti-VEGF y la reivindicación 18 se define a partir de su uso en el tratamiento o prevención de enfermedades lo cual no puede ser admisible si se tiene en cuenta el artículo 20 d) de la Decisión 486.

Así pues, los compuestos anticancerosos y los compuestos usualmente empleados para tratamiento anti-VEGF (tales como anticuerpos monoclonales) han sido conocidos ampliamente, tanto solos, como en combinación, teniendo en cuenta que son moléculas que por si solas confieren un efecto técnico terapéutico en un individuo.

En conclusión, las reivindicaciones no son claras ni concisas y tampoco tienen soporte en la descripción; por tanto, no cumplen con el requisito de unidad de invención. Por lo anterior la concesión del privilegio patentario solicitado, en caso de concederse, haría nulo el derecho de acuerdo con lo descrito por los artículos 25 de la Decisión 486, en consonancia con lo dispuesto por el artículo 75, literales d) y e) de la misma norma.

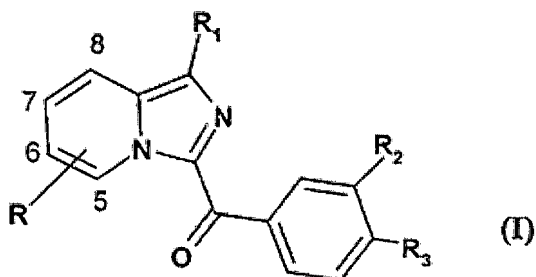
Ahora bien, con el ánimo de profundizar en cuanto a la falta de requisitos para la patentabilidad total o parcial de la solicitud, se ha observado lo siguiente:

La solicitud no cumple con el requisito de nivel inventivo.

Pese a la flagrante violación a la D. 486 en cuanto a claridad, soporte, unidad de invención y amplitud se refiere, la materia reclamada ha sido descrita en el arte anterior, de forma que se resuelve el problema técnico según la publicación internacional **WO 2006/097625** de Chantal et al., de 21 de septiembre de 2006, en la cual se encuentran derivados de imidazopiridina útiles para el tratamiento de enfermedades asociadas al cáncer debido a la actividad inhibitoria de los factores de crecimiento de fibroblastos (FGFs), veamos:

La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés d'imidazo[1,5-a]pyridines, inhibiteurs des FGFs (Fibroblast Growth Factor), leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques les contenant.

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



El citado documento WO 2006/097625 describe la fórmula general de los derivados de imidazopiridina y revela los sustituyentes R1, R2, R3 y R, los cuales no presentan diferencias funcionales tales que permiten intercambiar los compuestos entre si, logrando moléculas similares, con respecto a lo revelado en la solicitud colombiana en trámite.

De esta manera, el problema a ser resuelto por la solicitud en estudio y que se plantea como la provisión de inhibidores adicionales de FGFs con potencial utilidad para el tratamiento del enfermedades de cáncer tal como se muestra en el aparte de la página 28 y 36 de la WO 2006/097625 queda evidenciado en el estado del arte:

(Pág 28)

Les a-FGF et b-FGF jouent un rôle important dans la croissance et le maintien des
35 cellules de la prostate. Il a été montré à la fois dans des modèles animaux et chez l'homme qu'une altération de la réponse cellulaire à ces facteurs joue un rôle primordial dans la progression du cancer de la prostate. En effet dans ces pathologies on enregistre à la fois une

(...)

(Pág 36)

La présente invention a également pour objet l'utilisation d'un composé de formule I, tel que défini plus haut, pour la préparation d'un médicament utile dans le traitement des cancers, notamment des carcinomes ayant un degré de vascularisation important tels que les carcinomes de poumon, sein, prostate et œsophage, des cancers induisant des métastases tels que le cancer du colon et le cancer de l'estomac, des mélanomes, des gliomes, des lymphomes, et des leucémies.

(...)

Ahora bien, si comparamos la Reivindicación 17 de la solicitud en trámite con el extracto de la página 36 de la publicación internacional WO 2006/097625 tantas veces mencionada, tenemos que se usan los mismos compuestos de fórmula (I) y su administración puede hacerse en combinación con uno o más compuestos contra el cáncer, citotóxicos, radioterapia, veamos :

17. Compuesto según la reivindicación 16, para su utilización en asociación con uno o varios principios activos anticancerosos y/o con una radioterapia y/o con cualquier tratamiento anti-VEGF.

(Solicitud
colombiana)

Un composé de formule I selon la présente invention peut être administré seul ou en association avec un ou plusieurs composé(s) possédant une activité anti-angiogène ou avec un ou plusieurs composé(s) cytotoxique(s) (chimiothérapie), ou encore en association avec un traitement par des radiations. Ainsi, la présente invention a également pour objet l'utilisation d'un composé de formule I, tel que défini plus haut, en association avec un ou plusieurs principe(s) actif(s) anticancéreux et/ou avec une radiothérapie.

(WO 2006/097625)

Así, la anterioridad considerada como el estado de la técnica más cercano ya indicaba los compuestos descritos como inhibidores de FGF de fórmula (I) con una aplicación similar e incluso con combinaciones tal como lo describe la solicitud colombiana en trámite.

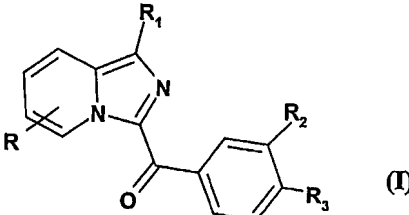
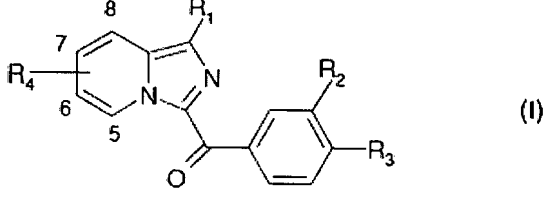
Por otra parte, la WO 2006/097625 mencionada ya señalaba que R2 y R3 pueden formar un heterociclo de 6 miembros en donde al menos uno es nitrógeno y puede contener un heteroátomo adicional tipo oxígeno:

ou bien R₂ et R₃ 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.

Teniendo en cuenta lo anterior, una persona versada en la materia habría sugerido la posibilidad de formar heterociclos nitrogenados exclusivamente como los propuestos por (A), (B) y (C) tal como se reivindican en la solicitud colombiana en trámite, los cuales además, pudieran resultar con actividad farmacéutica.

De acuerdo con lo reivindicado por la solicitud, no existen fundamentos que indiquen que los compuestos seleccionados tengan un efecto técnico diferente o alguna ventaja sorprendente frente al arte anterior, ya que todos los compuestos son derivados de una misma fórmula y los dos documentos comparten las características técnicas esenciales, por lo tanto no puede existir nivel inventivo.

De otro lado, si existiera algún efecto técnico ventajoso, la solicitud en estudio debería indicar dicho efecto, bien sea por los compuestos de fórmula (I) por la agrupación o la asociación efectuada, lo que no ocurre en este caso; por tal razón, no existe nivel inventivo, simplemente se observa una selección arbitraria de sustituyentes sobre una misma estructura principal de fórmula (I), lo cual puede ser ilustrado mediante la comparación del grupo farmacofórico de D1 y de la presente solicitud, siendo iguales en ambos casos:

WO 2006/097625 de 21/09/2006	SOLICITUD CO 13-001-348
 (I)	 (II)

No siendo suficiente los argumentos anteriores en donde se describe en esencia la misma molécula con variaciones mínimas en los sustituyentes reclamados, la anterioridad tantas veces mencionada revela una composición de un compuesto de fórmula (I) con un excipiente de igual forma que la solicitud en estudio, veamos:

- 15 9. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un composé de formule I selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, ou un sel pharmaceutiquement acceptable, un hydrate ou un solvat de ce composé, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.
- 20 10. Utilisation d'un composé de formule I selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des maladies nécessitant une modulation des FGF's.
- 25 11. Utilisation selon la revendication 10, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des cancers, notamment des carcinomes ayant un degré de vascularisation important tels que les carcinomes de poumon, sein, prostate et œsophage, des cancers induisant des métastases tels que le cancer du colon et le cancer de l'estomac, des mélanomes, des gliomes, des lymphomes, et des leucémies.

En este caso, las moléculas así compuestas, los conjugados, los sustituyentes, los grupos de unión y los efectos técnicos tanto en la solicitud como en la anterioridad son los mismos.

De esta forma, queda demostrado que es evidente para cualquier técnico medio versado en la materia resolver el problema técnico de encontrar alternativas de compuestos de imidazopiridina bajo una selección evidente y reemplazo de diferentes sustituyentes y verificar su asociación por ejemplo con biomoléculas, entre otros sin que exista un efecto técnico sorprendente sobre los compuestos derivados de imidazopiridina del estado de la técnica.

Por lo tanto, con los argumentos dados en el presente escrito y demostrada la ausencia de un efecto técnico para todos los conjugados posibles con respecto al arte previo, se concluye que la solicitud colombiana en trámite carece de nivel inventivo.

Reivindicaciones con referencia a Usos

Las reivindicaciones 15 a 18 se refieren a la utilización de los compuestos en métodos de tratamiento para enfermedades como cánceres o carcinomas, por tanto, llamamos la atención de ese Despacho sobre este hecho en particular para que se realicen las debidas aclaraciones al respecto.

Como se observa, la solicitud colombiana en trámite incumple el requisito fundamental de nivel inventivo para merecer el privilegio de patente de invención, ya que como se dijo, los compuestos de fórmula (I), su procedimiento de obtención y composiciones se describen en el estado de la técnica mediante el documento previamente mencionado.

Así las cosas, y con fundamento en los argumentos expuestos a lo largo del presente escrito, respetuosamente solicito que su Despacho se abstenga de conceder el privilegio de patente solicitado, y ordene en consecuencia el archivo del expediente respectivo.

IV. FUNDAMENTOS DE DERECHO

Son fundamentos de derecho el Capítulo I, (Requisitos de Patentabilidad), artículo 25, artículo 42 (Oposiciones), así como artículo 75 d) y e) de la Decisión 486 de 2000.

V. SOLICITUD DE PLAZO EXTRA PARA SUSTENTAR LA OPOSICIÓN

En desarrollo de lo dispuesto por el artículo 42, inciso 2º de la Decisión 486, solicito comedidamente a su Despacho el plazo adicional de sesenta días para sustentar la presente oposición. Para los anteriores efectos, me permito anexar la constancia de pago correspondiente.

VI. PRUEBAS

Ruego que se tenga como tal, sin perjuicio de las que puedan presentarse al vencimiento de la prórroga solicitada, y de aquellas que el Despacho considere oficiosamente, las siguientes:

- La publicación internacional **WO 2006/097625** de Chantal et al., titulada "Novel Imidazo (1,5-A) pyridine derivatives, method for preparing same and pharmaceutical compositions containing same" Publicada el 21 de septiembre de 2006. Portada, Páginas 1 – 5, 28, 79 – 81, 95, 96.

VII. ANEXOS

Para efectos del trámite correspondiente, me permito anexar al presente escrito los siguientes anexos:

1. Certificado de existencia y representación legal de Tecnoquímicas S.A.
2. Poder para actuar.
3. Constancia de pago de las tasas de tramitación de oposición.
4. Constancia de pago para sustentar la solicitud de prórroga a que se refiere el artículo 42, inciso 2º de la Decisión 486.
5. Copia para correr traslado al solicitante.
6. Las mencionadas en el acápite de pruebas

VIII. NOTIFICACIONES

El suscrito recibirá notificaciones en la secretaría de su Despacho o en mi oficina localizada en la Carrera 17 No. 88-23, Oficina 205, Fax (1) 621.25.42 de esta

REYES & REYES
A B O G A D O S

ciudad. Tecnoquímicas S.A. las recibirá en sus oficinas localizadas en la Calle 23
N° 7-39 de Cali.

Señor Superintendente,



JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. 79.152.473 de Usaquén

T.P.A. 44.655 de C.S.J.

15

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0064017
		Bogotá D.C., Junio 28 de 2013 - 09:29:11

RECIBIDO DE : REYES Y REYES ABOGADOS	NI 900.048.328
--------------------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	598287045	27/06/2013	1.284.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	
1	50005-01-04 PRESENTACION DE OBSERVACIONES A SOLICITUDES	1632 OPOSICION NUEVA CRACION / PRESENTACION	
			Vr. UNDITARIO Vr. CONCEPTO
			325.000.00 325.000.00
			\$325.000.00

SON: **TRESCIENTOS VEINTICINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____
*****_
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-001348- -00001-0000

Fecha: 2013-07-12 08:50:53 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 24

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

16

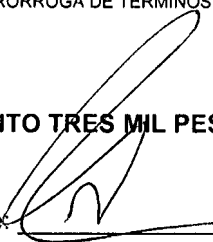
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0064018
		Bogotá D.C., Junio 28 de 2013 - 09:29:11

RECIBIDO DE : REYES Y REYES ABOGADOS	NI 900.048.328
--------------------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	598287045	27/06/2013	1.284.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO Vr.CONCEPTO
1	50005-01-08	PRORROGA DE TERMINOS	103.000.00
		1608 N.CREACION PRORROGA DE TERMINOS O PLAZO ADICIONAL	103.000.00
			\$103.000.00
=====			

SON: **CIENTO TRES MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-001348- -00001-0000
Fecha: 2013-07-12 08:50:53 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 24



AA

3286

NOTARIA TERCERA
ENCOMENDADA

ESCRITURA NUMERO CUATRO MIL QUINIENTOS -

TREINTA Y NUEVE (No. 4.539) -----

En la ciudad de Cali, Capital del Departamento del Valle del Cauca, República de Colombia, a los VEINTITRES (23) días - del mes de OCTUBRE del año DOS MIL UNO --

(2.001), ante mí, JORGE ENRIQUE CAICEDO ZAMORANO, Notario

T E R C E R O (3o.) del Círculo de Cali, - - - - -

- - - - -

- - - - -

compareció JUAN MANUEL BARBERI OSPINA mayor de edad, vecino de Cali, identificado con la cédula de ciudadanía número 14.949.561 de Cali, y dijo: ----

PRIMERO.- Que obra en su carácter de Representante Legal de en nombre y representación de TECNOQUIMICAS S.A. sociedad comercial organizada y existente conforme a las leyes colombianas, con domicilio y sede principal en Cali constituida mediante escritura pública número 2670 de la Notaría Segunda de Cali de fecha 12 de junio de 1957, reformada en distintas oportunidades, según consta en el certificado expedido por la Cámara de Comercio de Cali -----

SEGUNDO: Que en tal carácter, por este público instrumento, concede Poder Especial pero amplio y suficiente a JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, vecino de Bogotá, identificado con C.C. # 79.152.473 c/ Isaquén, abogado en ejercicio, portador de la T.P. 44655 del C.S. de la J., domiciliado en Bogotá, D.C., República de Colombia con dirección carrera 7 No. 88.23 oficina 205, de la misma ciudad, como su representante con poder especial, amplio y suficiente, para obtener la protección de nuestra propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto lo autorizo, para que nos represente ante cualesquiera entidad o persona, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención, formulación de observaciones y oposición a patentes de invención, modelos y dibujos industriales y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de oposición, cancelación, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias y en general los procesos civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos u otros de diferente naturaleza; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan; y c) para

ESTE PAPEL NO TIENE COSTO ALGUNO PARA EL USUARIO

Como Notario Venitres de este Círculo hago constar que esta fotocopia es fiel a la vista.
13 AGO 2007
WILLY VALERIO
NOTARIO VENITRES
Bogotá D.C. Colombia

4534
0523

LUZ MERY CORREA
ELABORACION DE ESCRITURAS
Notaría 3ª de Cali

que en todos los asuntos arriba determinados, , tanto en los términos señalados por los artículos 42 y complementarios de la Decisión 486 de la Comunidad Andina como del artículo 70 del C.P.C pueda sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos y ceder a título gratuito y/o oneroso, licenciar, inscribir contratos de cesión y de licencia, inscripción de prendas, levantamiento de prendas, inscribir derechos de retención y en general todos los asuntos que se deban tramitar ante la Superintendencia de Industria y Comercio.-----

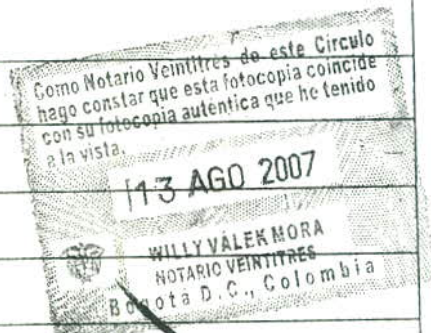
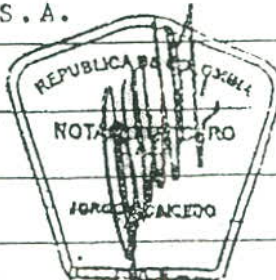
Leído el presente instrumento al otorgante, lo aprobó y en constancia firma conmigo el Notario de todo lo cual doy fe.-----

Se agregan comprobantes. Derechos \$30.000.00 Decreto 1681 de Septiembre 16 de 1996. Reformado mediante Resolución No.5839 de Diciembre 27 del año 2.000 y Decreto 1326 de Julio 06 del año 2.001. Se corrió en la hoja número AA 3286877. ENMENDADO "OCTUBRE" VALE.

91 *Juan m Barberi*

JUAN MANUEL BARBERI OSPINA

En rep. de TECNOQUIMICAS S.A.



El Notario Tercero de Cali

Dr. JORGE ENRIQUE CAICEDO ZAMORANO

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
21 septembre 2006 (21.09.2006)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2006/097625 A1

(51) Classification internationale des brevets :

C07D 471/04 (2006.01) A61P 27/02 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01) A61P 19/02 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01) A61P 3/04 (2006.01)

[FR/FR]; 21, rue Philadelphe de Gerde, F-31300 Toulouse
(FR). BORDES, Marie-Françoise [FR/FR]; 367, impasse
d'Enroux, F-31860 Labarthe sur Leze (FR).

(74) Mandataire : GUILLAUME, Geneviève; Sanofi-Aven-
tis, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2006/000567

(22) Date de dépôt international : 15 mars 2006 (15.03.2006)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :

0502590 16 mars 2005 (16.03.2005) FR

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

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : AL-
COUFFE, Chantal [FR/FR]; 7, rue Montcalm, F-31120
Roquettes (FR). BADORC, Alain [FR/FR]; 1, rue
Lacanal, F-31120 Roquettes (FR). BONO, Françoise

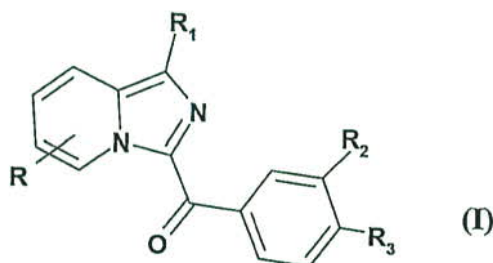
(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO,
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,
GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,
KM, KN, KP, KR, KZ, LC,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

(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, 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).

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: NOVEL IMIDAZO[1,5-A]PYRIDINE DERIVATIVES, METHOD FOR PREPARING SAME AND PHARMACEU-
TICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAME

(54) Titre : NOUVEAUX DÉRIVÉS D'IMIDAZO[1,5-a]PYRIDINES, LEUR PROCÉDÉ DE PRÉPARATION ET LES COMPO-
SITIONS PHARMACEUTIQUES LES CONTENANT.



(57) Abstract: The invention concerns compounds of formula I, wherein: R represents H, a halogen, an alkyl, a hydroxy, an alkoxy, a -COOR₆, -NR₄R₅, -NH-SO₂-Alk, -NH-CO-Alk, -NR₆-CO₂-Alk, -O-Alk-COOR₆, -O-Alk-NR₄R₅, -O-(CH₂)_n-Ph, -CO-NR₄R₅ or -CO-NH-CH(R₇)-(CH₂)_m-COOR₆ radical; R₁ represents H, a halogen, a cyano a -COOR₆, -NR₄R₅, -NH-SO₂-Alk, -NH-CO-CF₃, -NH-CO-Ph, -NH-CO-Alk, -NH-CO₂-Alk, -CONR₄R₅ radical, an optionally substituted phenyl or an optionally substituted heteroaryl; R₂ and R₃ independently of each other represent a hydroxy, an alkoxy, a -COOR₆, a nitro, -NR₄R₅, -NH-CO-Alk, -NH-CO-Ph, -NH-CO₂-Alk, -NH-SO₂-alk, -CO-NR₄R₅ or -CO-NHIOH; or R₂ and R₃ form together,

with the carbon atoms of the phenyl ring to which they are bound a 6-membered carbon-containing ring, comprising a nitrogen atom and another heteroatom such as oxygen; in base or salt form, as well as in hydrate or solvate form. The invention also concerns a method for preparing said compounds, pharmaceutical composition containing same and the therapeutic uses thereof.

(57) Abrégé : L'invention concerne des composés de formule I : dans laquelle : R représente H, un halogène, un alkyle, un hydroxy, un alcoxy, un radical -COOR₆, -NR₄R₅, -NH-SO₂-Alk, -NH-CO-Alk, -NR₆-CO₂-Alk, -O-Alk-COOR₆, -O-Alk-NR₄R₅, -O-(CH₂)_n-Ph, -CO-NR₄R₅ ou -CO-NH-CH(R₇)-(CH₂)_m-COOR₆ ; R₁ représente H, un halogène, un cyano, un radical -COOR₆, -NR₄R₅, -NH-SO₂-Alk, -NH-CO-CF₃, -NH-CO-Ph, -NH-CO-Alk, -NH-CO₂-Alk, -CONR₄R₅, un phényle éventuellement substitué ou un hétéroaryle éventuellement substitué ; R₂ et R₃ représentent indépendamment l'un de l'autre un hydroxy, un alcoxy, un -COOR₆, un nitro, -NR₄R₅, -NH-CO-Alk, -NH-CO-Ph, -NH-CO₂-Alk, -NH-SO₂-alk, -CO-NR₄R₅ ou -CO-NHOH ; ou bien R₂ et R₃ 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 ; à l'état de base ou de sel, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat. Procédé de préparation, composition pharmaceutique et applications en thérapeutique.

WO 2006/097625 A1

WO 2006/097625 A1



Publiée :

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

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

Nouveaux dérivés d'imidazo[1,5-a]pyridines, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques les contenant.

La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés d'imidazo[1,5-a]pyridines, inhibiteurs des FGFs (Fibroblast Growth Factor), leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques les contenant.

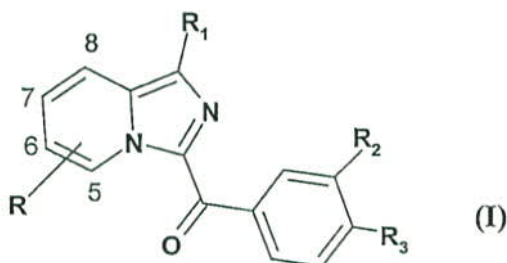
Les FGFs sont une famille de polypeptides synthétisés par un grand nombre de cellules lors du développement embryonnaire et par des cellules des tissus adultes dans diverses conditions pathologiques.

On connaît certains dérivés de naphtyridine diamines et des urées correspondantes qui sont des inhibiteurs sélectifs de FGF-1 (Batley B. et al., *Life Sciences*, (1998), vol. 62 n°2, pp143-150 ; Thompson A. et al., *J. Med. Chem.*, (2000), vol. 43, pp4200-4211).

Des dérivés d'indolizine, antagonistes de la liaison des FGFs à leurs récepteurs sont décrits dans les demandes de brevets internationales WO 03/084956 et WO 2005/028476.

Il a été maintenant trouvé que des composés, dérivés d'imidazo[1,5-a]pyridines, présente une puissante activité antagoniste de la liaison des FGFs à leurs récepteurs, ainsi qu'une très bonne activité in vivo. En effet et de manière surprenante, dans les modèles in vivo chez la souris, la dose de 10 mg/kg nous permet d'obtenir une activité maximale des composés. Cet effet n'était obtenu qu'à la dose de 50 mg/kg avec la série indolizine décrite dans les demandes de brevets internationales WO 03/084956 et WO 2005/028476.

Ainsi, la présente invention a pour objet des nouveaux dérivés d'imidazo[1,5-a]pyridines de formule I :



dans laquelle :

- R, présent 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 de 1 à 5 atomes de carbone, un radical hydroxy, un radical alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un radical -COOR₆ ou un radical de formule :
 - -NR₄R₅
 - -NH-SO₂-Alk
 - -NH-CO-Alk

- -NR₆-CO₂-Alk
- -O-Alk-COOR₆
- -O-Alk-NR₄R₅
- -O-(CH₂)_n-Ph
- 5 • -CO-NR₄R₅, ou
- -CO-NH-CH(R₇)-(CH₂)_m-COOR₆

dans lesquels :

- Alk représente un radical alkyle ou un radical alkylène de 1 à 5 atomes de carbone,
- 10 • n représente un nombre entier de 1 à 5,
- m représente un nombre entier de 0 à 4,
- R₄ et R₅ représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical benzyle,
- R₆ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone,
- 15 • R₇ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical de formule :
 - -Alk-CONR₄R₅
 - -Alk-OR₆
 - 20 • -Alk-NR₄R₅
 - -Ph, ou
 - -CH₂Ph, et
- Ph représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone et les radicaux -COOR₆, où R₆ est tel que défini ci-dessus ;
- 25 • R₁ représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical cyano, un radical -COOR₆ ou un radical de formule :
 - -NR₄R₅
 - 30 • -NH-SO₂-Alk
 - -NH-CO-CF₃
 - -NH-CO-Ph
 - -NH-CO-Alk
 - -NH-CO₂-Alk
 - 35 • -CONR₄R₅

20

- un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux alkyles de 1 à 5 atomes de carbone, les radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone et les radicaux -COOR₆,
- un radical hétéroaryle à 5 chaînons comportant un hétéroatome choisi parmi un atome de soufre, un atome d'oxygène ou un atome d'azote, et comportant éventuellement un second atome d'azote, ledit hétéroaryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux alkyles de 1 à 5 atomes de carbone, les radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone et les radicaux -COOR₆, ou
- un radical hétéroaryle à 6 chaînons comportant 1 ou 2 atomes d'azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux alkyles de 1 à 5 atomes de carbone, les radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone et les radicaux -COOR₆, dans lesquels Alk, Ph, R₄, R₅ et R₆ sont tels que définis dans ce qui précède ;
- R₂ et R₃ représentent indépendamment l'un de l'autre un radical hydroxy, un radical alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un radical amino, un radical -COOR₆, un radical nitro ou un radical de formule :
 - -NR₄R₅
 - -NH-CO-Alk
 - -NH-CO-Ph
 - -NH-CO₂-Alk
 - -NH-SO₂-Alk
 - -CO-NR₄R₅, ou
 - -CO-NHOH dans lesquels Alk, Ph, R₄, R₅ et R₆ sont tels que définis dans ce qui précède ;

ou bien R₂ et R₃ 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.

Les composés de formule I peuvent exister à l'état de bases ou salifiés par des acides ou des bases, notamment des acides ou des bases pharmaceutiquement acceptables. De tels sels d'addition font également partie de l'invention.

Les composés selon l'invention peuvent également exister sous forme d'hydrates ou de solvats, à savoir sous forme d'associations ou de combinaisons avec une ou plusieurs

molécules d'eau ou avec un solvant. De tels hydrates et solvats font également partie de l'invention.

Dans le cadre de la présente invention, on entend par :

- 5 - un radical alkyle : un radical aliphatique saturé, linéaire ou ramifié, pouvant comporter de 1 à 5 atomes de carbone. A titre d'exemple, on peut citer les radicaux méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, tertbutyle, 2,2-diméthylpropyle;
- un radical alkylène : un radical alkyle tel que précédemment défini, qui est saturé, linéaire ou ramifié, et qui est divalent. A titre d'exemple, on peut citer les radicaux
- 10 méthylène, éthylène et propylène ;
- un radical alcoxy : un radical -O-alkyle où le groupe alkyle est tel que précédemment défini et peut comporter de 1 à 5 atomes de carbone. A titre d'exemple, on peut citer les radicaux méthoxy, éthoxy et propoxy ;
- un atome d'halogène : un fluor, un chlore, un brome ou un iode ;
- 15 - un hétéroatome : un atome d'azote, d'oxygène ou de soufre ;
- un radical hétéroaryle à 5 chaînons : un radical aromatique cyclique comprenant 5 chaînons et comportant un hétéroatome tel que précédemment défini, ainsi éventuellement qu'un second hétéroatome étant un atome d'azote, le dit radical aromatique étant éventuellement substitué. A titre d'exemple, on peut citer un radical thiényl, furyl et
- 20 pyrrolyl ; et
- un radical hétéroaryle à 6 chaînons : un radical aromatique cyclique comprenant 6 chaînons et comportant 1 ou 2 atomes d'azote, éventuellement substitué. A titre d'exemple, on peut citer un radical pyridinyle.

25 Parmi les composés objets de l'invention, on peut citer un second groupe de composés de formule I dans laquelle :

- R, présent sur les positions 6, 7 ou 8 de l'imidazo[1,5-a]pyridine, représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone, un radical alcoxy de 1 à 5
- 30 atomes de carbone, un radical hydroxy, un radical -COOR₆ ou un radical de formule :
 - -NR₄R₅
 - -NH-SO₂-Alk
 - -NH-CO-Alk
 - -NR₆-CO₂-Alk
 - 35 • -O-Alk-COOR₆
 - -O-Alk-NR₄R₅
 - -O-CH₂-Ph

21

5

- -CO-NR₄R₅, ou
- -CO-NH-CH(R₇)-(CH₂)_m-COOR₆

dans lesquels Alk, Ph, R₄, R₅, R₆, R₇ et m sont tels que définis dans ce qui précède ;

- 5 • R₁ représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical cyano, un radical -COOR₆ ou un radical de formule :
- -NR₄R₅
 - -NH-SO₂-Alk
 - -NH-CO-CF₃
 - 10 • -NH-CO-Ph
 - -NH-CO-Alk
 - -CO-NR₄R₅
 - un radical phényle éventuellement substitué par un ou deux groupes choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone et les radicaux -COOR₆ ;
 - 15 • un radical hétéroaryle à 5 chaînons comportant un hétéroatome choisi parmi un atome de soufre, un atome d'oxygène ou un atome d'azote, et comportant éventuellement un second atome d'azote, ledit hétéroaryle étant éventuellement substitué par un ou deux groupes choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux alkyles de 1 à 5 atomes de carbone, les radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone et les radicaux -COOR₆, ou
 - 20 • un radical hétéroaryle à 6 chaînons comportant 1 ou 2 atomes d'azote et étant éventuellement substitué par un ou deux groupes choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux alkyles de 1 à 5 atomes de carbone, les radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone et les radicaux -COOR₆,
 - 25 où Alk, Ph et R₆ sont tels que définis dans ce qui précède ;
- R₂ et R₃ représentent indépendamment l'un de l'autre un radical alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un radical -COOR₆, un radical amino, un radical nitro ou un radical de
- 30 formule :
- -NR₄R₅
 - -NH-CO-Alk
 - -NH-CO-Ph
 - -NH-SO₂-Alk
- 35 dans lesquels Alk, Ph, R₄, R₅ et R₆ sont tels que définis dans ce qui précède.

dérégulation de la stimulation de la croissance des cellules cancéreuses. De plus, les récepteurs FGFs affectent l'angiogénèse tumorale qui joue un rôle prépondérant à la fois sur la croissance de la tumeur mais aussi sur les phénomènes de métastatisation.

5 L'angiogénèse est un processus de génération de nouveaux vaisseaux capillaires à partir de vaisseaux préexistants ou par mobilisation et différenciation de cellules de la moelle osseuse. Ainsi, à la fois une prolifération incontrôlée des cellules endothéliales et une mobilisation d'angioblastes à partir de la moelle osseuse sont observées dans les processus de néo-vascularisation des tumeurs. Il a été montré *in vitro* et *in vivo* que plusieurs facteurs
10 de croissance stimulent la prolifération endothéliale, et notamment le récepteur FGF-1 ou a-FGF et le récepteur FGF-2 ou b-FGF. Ces deux facteurs induisent la prolifération, la migration et la production de protéases par les cellules endothéliales en culture et la néo-vascularisation *in vivo*. Les récepteurs a-FGF et b-FGF interagissent avec les cellules endothéliales par l'intermédiaire de deux classes de récepteurs, les récepteurs de haute
15 affinité à activité tyrosine kinase (FGFs) et les récepteurs de basse affinité de type héparane sulfate protéoglycane (HSPGs) situés à la surface des cellules et dans les matrices extracellulaires. Alors que le rôle paracrine de ces deux facteurs sur les cellules endothéliales est largement décrit, les a-FGF et b-FGF pourraient également intervenir sur ces cellules à travers un processus autocrine. Ainsi, les a-FGF et b-FGF et leurs récepteurs
20 représentent des cibles très pertinentes pour les thérapies visant à inhiber les processus d'angiogénèse (Keshet E, Ben-Sasson SA., *J. Clin. Invest.*, (1999), vol. 501, pp104-1497 ; Presta M, Rusnati M, Dell'Era P, Tanghetti E, Urbinati C, Giuliani R et al, *New York: Plenum Publishers*, (2000), pp7-34, Billottet C, Janji B, Thiery J.P., Jouanneau J, *Oncogene*, (2002) vol. 21, pp8128-8139).

25 Par ailleurs, des études systématiques visant à déterminer l'expression due aux a-FGF et b-FGF et de leurs récepteurs (FGFs) sur différents types de cellules tumorales mettent en évidence qu'une réponse cellulaire à ces deux facteurs est fonctionnelle dans une grande majorité de lignées tumorales humaines étudiées. Ces résultats supportent l'hypothèse
30 qu'un antagoniste des a-FGF et b-FGF pourrait également inhiber la prolifération des cellules tumorales (Chandler LA, Sosnowski BA, Greenlees L, Aukerman SL, Baird A, Pierce GF., *Int.J.Cancer*, (1999), vol. 58, pp81-451).

35 Les a-FGF et b-FGF jouent un rôle important dans la croissance et le maintien des cellules de la prostate. Il a été montré à la fois dans des modèles animaux et chez l'homme qu'une altération de la réponse cellulaire à ces facteurs joue un rôle primordial dans la progression du cancer de la prostate. En effet dans ces pathologies on enregistre à la fois une

22

	Composé selon l'invention	50,0 mg
	Mannitol	223,75 mg
	Croscarmellose sodique	6,0 mg
	Amidon de maïs	15,0 mg
5	Hydroxypropyl-méthylcellulose	2,25 mg
	Stéarate de magnésium	3,0 mg

La présente invention concerne également une composition pharmaceutique telle que définie plus haut, en tant que médicament.

10 La présente invention a également pour objet l'utilisation d'un composé de formule I, tel que défini plus haut, pour la préparation d'un médicament utile dans le traitement des maladies nécessitant une modulation des FGF's.

La présente invention a également pour objet l'utilisation d'un composé de formule I, tel que défini plus haut, pour la préparation d'un médicament utile dans le traitement des
15 cancers, notamment des carcinomes ayant un degré de vascularisation important tels que les carcinomes de poumon, sein, prostate et œsophage, des cancers induisant des métastases tels que le cancer du colon et le cancer de l'estomac, des mélanomes, des gliomes, des lymphomes, et des leucémies.

Un composé de formule I selon la présente invention peut être administré seul ou en
20 association avec un ou plusieurs composé(s) possédant une activité anti-angiogène ou avec un ou plusieurs composé(s) cytotoxique(s) (chimiothérapie), ou encore en association avec un traitement par des radiations. Ainsi, la présente invention a également pour objet l'utilisation d'un composé de formule I, tel que défini plus haut, en association avec un ou plusieurs principe(s) actif(s) anticancéreux et/ou avec une radiothérapie.

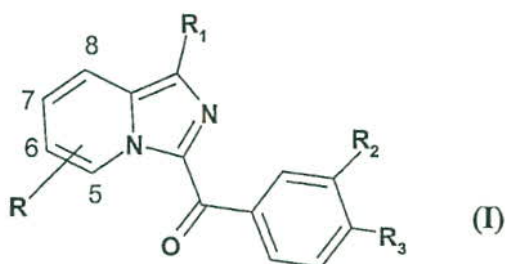
25 La présente invention a également pour objet l'utilisation d'un composé de formule I, tel que défini plus haut, pour la préparation d'un médicament utile dans le traitement de maladies cardiovasculaires telles que l'athérosclérose, la resténose post angioplastie, des maladies liés aux complications apparaissant suite à la pose de prothèses endovasculaires et/ou de pontages aorto-coronariens ou d'autres greffes vasculaires de l'hypertrophie
30 cardiaque, ou des complications vasculaires du diabète comme les rétinopathies diabétiques.

La présente invention a également pour objet l'utilisation d'un composé de formule I, tel que défini plus haut, pour la préparation d'un médicament utile dans le traitement de maladies inflammatoires chroniques comme l'arthrite rhumatoïde ou les IBD.

La présente invention a également pour objet l'utilisation d'un composé de formule I,
35 tel que défini plus haut, pour la préparation d'un médicament utile dans le traitement de l'ostéoarthrite, des achondroplasies (ACH), des hypochondroplasies (HCH) et des TD (Thanatophoric dysplasia).

REVENDICATIONS

1. Composé de formule I :



dans laquelle :

- R, présent 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 de 1 à 5 atomes de carbone, un radical hydroxy, un radical alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un radical -COOR₆ ou un radical de formule :
 - -NR₄R₅
 - -NH-SO₂-Alk
 - -NH-CO-Alk
 - -NR₆-CO₂-Alk
 - -O-Alk-COOR₆
 - -O-Alk-NR₄R₅
 - -O-(CH₂)_n-Ph
 - -CO-NR₄R₅, ou
 - -CO-NH-CH(R₇)-(CH₂)_m-COOR₆
- dans lesquels :
- Alk représente un radical alkyle ou un radical alkylène de 1 à 5 atomes de carbone,
 - n représente un nombre entier de 1 à 5,
 - m représente un nombre entier de 0 à 4,
 - R₄ et R₅ représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical benzyle,
 - R₆ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone,
 - R₇ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical de formule :
 - -Alk-CONR₄R₅

23

- -Alk-OR₆
 - -Alk-NR₄R₅
 - -Ph, ou
 - -CH₂Ph, et
- 5 • Ph représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone et les radicaux -COOR₆, où R₆ est tel que défini ci-dessus ;
- 10 • R₁ représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical cyano, un radical -COOR₆ ou un radical de formule :
- -NR₄R₅
 - -NH-SO₂-Alk
 - -NH-CO-CF₃
 - -NH-CO-Ph
 - 15 • -NH-CO-Alk
 - -NH-CO₂-Alk
 - -CONR₄R₅
 - un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux alkyles de 1 à 5 atomes de carbone, les radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone et les radicaux -COOR₆,
 - 20 • un radical hétéroaryle à 5 chaînons comportant un hétéroatome choisi parmi un atome de soufre, un atome d'oxygène ou un atome d'azote, et comportant éventuellement un second atome d'azote, ledit hétéroaryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux alkyles de 1 à 5 atomes de carbone, les radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone et les radicaux -COOR₆, ou
 - 25 • un radical hétéroaryle à 6 chaînons comportant 1 ou 2 atomes d'azote et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux alkyles de 1 à 5 atomes de carbone, les radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone et les radicaux -COOR₆,
 - 30 dans lesquels Alk, Ph, R₄, R₅ et R₆ sont tels que définis dans ce qui précède ;
- 35 • R₂ et R₃ représentent indépendamment l'un de l'autre un radical hydroxy, un radical alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un radical amino, un radical -COOR₆, un radical nitro ou un radical de formule :
- -NR₄R₅
 - -NH-CO-Alk

- -NH-CO-Ph
- -NH-CO₂-Alk
- -NH-SO₂-Alk
- -CO-NR₄R₅, ou
- -CO-NHOH

5

dans lesquels Alk, Ph, R₄, R₅ et R₆ sont tels que définis dans ce qui précède ;

ou bien R₂ et R₃ 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.

10

à l'état de base ou de sel, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

2. Composé de formule I selon la revendication 1, dans laquelle :

15

- R, présent sur les positions 6, 7 ou 8 de l'imidazo[1,5-a]pyridine, représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone, un radical alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un radical hydroxy, un radical -COOR₆ ou un radical de formule :

20

- -NR₄R₅
- -NH-SO₂-Alk
- -NH-CO-Alk
- -NR₆-CO₂-Alk
- -O-Alk-COOR₆
- -O-Alk-NR₄R₅
- -O-CH₂-Ph
- -CO-NR₄R₅, ou
- -CO-NH-CH(R₇)-(CH₂)_m-COOR₆

25

dans lesquels Alk, Ph, R₄, R₅, R₆, R₇ et m sont tels que définis dans la revendication 1 ;

30

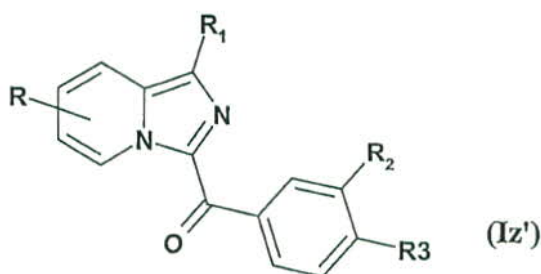
- R₁ représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical cyano, un radical -COOR₆ ou un radical de formule :

35

- -NR₄R₅
- -NH-SO₂-Alk
- -NH-CO-CF₃
- -NH-CO-Ph
- -NH-CO-Alk
- -CO-NR₄R₅

24

95



Composé de formule I où :
 $R = O\text{-Alk}, O\text{-(CH}_2)_n\text{-Ph}, O\text{-Alk-NR}_4\text{R}_5$ ou $O\text{-Alk-CO}_2\text{R}_6$

dans laquelle R_1, R_2 et R_3 sont tels que définis pour les composés de formule Iz ,

- 5 et lorsque R est un radical $-O\text{-Alk-COOR}_6$, où R_6 représente un radical Alk tel que défini pour les composés de formule I, ces composés peuvent être saponifiés pour obtenir les composés de formule Iz' où R est un radical $-O\text{-Alk-COOR}_6$, où R_6 représente un atome d'hydrogène et R_1, R_2, R_3 sont tels que définis précédemment.
- 10 8. Médicament, caractérisé en ce qu'il comprend un composé de formule I selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, ou un sel d'addition de ce composé à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, ou encore un hydrate ou un solvat du composé de formule I.
- 15 9. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un composé de formule I selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, ou un sel pharmaceutiquement acceptable, un hydrate ou un solvat de ce composé, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.
- 20 10. Utilisation d'un composé de formule I selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des maladies nécessitant une modulation des FGF's.
- 25 11. Utilisation selon la revendication 10, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des cancers, notamment des carcinomes ayant un degré de vascularisation important tels que les carcinomes de poumon, sein, prostate et œsophage, des cancers induisant des métastases tels que le cancer du colon et le cancer de l'estomac, des mélanomes, des gliomes, des lymphomes, et des leucémies.

12. Utilisation selon la revendication 11, caractérisée en ce que le composé de formule I est associé avec un ou plusieurs principe(s) actif(s) anticancéreux et/ou avec une radiothérapie.
- 5 13. Utilisation selon la revendication 10, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des maladies cardiovasculaires telles que l'athérosclérose, la resténose post angioplastie, des maladies liés aux complications apparaissant suite à la pose de prothèses endovasculaires et/ou de pontages aorto-coronariens ou d'autres greffes vasculaires de l'hypertrophie cardiaque, ou des complications vasculaires du diabète comme les
10 rétinopathies diabétiques.
14. Utilisation selon la revendication 10, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des maladies inflammatoires chroniques comme l'arthrite rhumatoïde ou les IBD.
- 15 15. Utilisation selon la revendication 10, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de l'ostéoarthrite, des achondroplasies (ACH), des hypochondroplasies (HCH) et des TD (Thanatophoric dysplasia).
16. Utilisation selon la revendication 10, pour la préparation d'un médicament destiné au
20 traitement de l'obésité.
17. Utilisation selon la revendication 10, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de la dégénérescence maculaire, tel que la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA).