

Señor Director

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-001349- -00006-0000

Fecha: 2014-04-10 17:17:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 449 RESPUESOPOSICI Folios: 26

Trámite : 011

Evento : 378

Actuación : 449

Referencia : Expediente No. **13.001.349**
Asunto : Solicitud de patente para: **DERIVADOS DE INDOLIZINA, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPEUTICA**
Solicitante : **SANOFI**
Opositor : **TECNOQUIMICAS S.A.**
Fecha solicitud : 4 de enero de 2013

I. ALEGATOS CONTESTACIÓN OPOSICIÓN

1. Yo, Luz Clemencia de PAÉZ, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante **SANOFI**, por el presente escrito doy respuesta a la oposición formulada por la compañía **TECNOQUIMICAS S.A.** en contra de la solicitud de patente de invención que se tramita en el presente expediente.

II. CONTESTACIÓN DENTRO DEL TÉRMINO LEGAL

El Oficio No. **19484**, mediante el cual su Despacho admitió a trámite la oposición presentada por **TECNOQUIMICAS S.A.** y dispuso otorgar a mi representada término para presentar sus argumentaciones a favor de la patentabilidad del invento de que trata el asunto en referencia, me fue notificado por fijación en lista el 22 de octubre de 2013.

Mediante memorial radicado ante ese Despacho el 16 de enero de 2014 y dentro del término legal correspondiente, solicité una prórroga de sesenta (60) días para presentar la respuesta a la oposición. Por lo tanto, la presente defensa es presentada en tiempo oportuno. Por lo tanto, la presente defensa es presentada en tiempo oportuno.

"EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Tel: (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650 - Fax in U.S.A: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43 A No. 1 - 50 - Torre Protección Oficina 852 - Tel: (57-4) 520 4760 / (57-4) 326 0789 / (57) 317 365 8663 / (57) 318 532 2365- COLOMBIA

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

III. RESPUESTA A LAS PETICIONES

Me opongo a las peticiones de la sociedad opositora y en consecuencia, solicito a ese Despacho que con fundamento en las consideraciones de hecho y de derecho que se presentan en este escrito se declare sin fundamento la oposición presentada por la sociedad **TECNOQUIMICAS S.A.**

En consecuencia, se declare que el invento titulado **DERIVADOS DE INDOLIZINA, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPEUTICA** cumple con los requisitos exigidos en el artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y demás normas concordantes.

IV. FUNDAMENTO FÁCTICO DE LA OPOSICIÓN

A continuación procederé a enumerar los argumentos tenidos en cuenta por la sociedad opositora para presentar oposición en contra de la presente solicitud:

4.1. Falta de claridad y soporte en la descripción:

4.1.1 En la reivindicación principal el grupo R1 al ser sustituido en la estructura (I) origina un número muy amplio y no determinado de compuestos para los que no hay suficiencia ni soporte en la descripción.

4.1.2 En las reivindicaciones 2 y 3 se encuentra que el grupo R1 posee una gran cantidad de radicales de diferente funcionalidad y complejidad, por lo que es posible encontrar una multiplicidad de compuestos.

4.1.3 Lo anterior también ocurre en la reivindicación 5, en la cual se revela que los radicales R3 y R4 se unen para formar un heterociclo nitrogenado de 6 miembros que puede tener las posibilidades (A), (B) o (C);

4.1.4 Las estructuras A, B, C son muy distintas entre sí, por tanto existen diferencias estructurales, de comportamiento o función entre ellas;

4.1.5 En relación con la inclusión de uno o varios excipientes en asociación con los principios activos de la composición descrita en la reivindicación 14 y sus dependientes, también existe falta de claridad y concisión ya que no se mencionan dichos excipientes desde las primeras reivindicaciones; adicionalmente, estos compuestos obedecen a un grupo

inventivo completamente diferente y no existe definición técnica que permita llevar a cabo lo reclamado para cualquier excipiente obteniendo las mismas ventajas ni presentando los mismos efectos técnicos;

4.1.6 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.

4.2 Objeciones al nivel inventivo:

4.2.1 El documento **ES 2 247 540**, ya revela los compuestos mencionados en las reivindicaciones de la presente solicitud, así, la molécula resultante de la reacción de oxidación obedece a la misma fórmula presentada en la reivindicación 1 de la presente solicitud.

En la solicitud en trámite se proporcionan estudios y resultados obtenidos por derivados de indolizina similares a los de la anterioridad mencionada; por lo tanto, no existen datos que permitan la comparación del comportamiento biológico o del rendimiento del procedimiento de obtención de los activos reclamados con los revelados en el estado del arte. Por lo tanto no es posible identificar resultados biológicos mejorados, ni un método de obtención que muestre algún efecto inesperado o sorprendente con respecto a los derivados ya existentes o a los ya revelados en la anterioridad ES 2 247 540.

Si existiera algún efecto técnico ventajoso, la solicitud en trámite 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).

4.2.2 El documento ES 2 247 540 titulado "Nuevos derivados de indolizina 1,2,3 sustituida, inhibidores de los FGF, su procedimiento de preparación y las composiciones farmacéuticas que los contienen", publicado el 12.01.2005 y de SANOFI-AVENTIS, revela nuevos derivados de indolizina 1,2,3 sustituida, inhibidores de los FGF, su procedimiento de preparación y las composiciones farmacéuticas que los contienen. El problema que busca resolver dicho documento, es proveer derivados de indolizina de fórmula I, de la misma manera en que lo pretende hacer la solicitud en trámite. La estructura de la formula Markush es muy similar a la

reclamada por la solicitud en trámite, adicionalmente, el problema planteado por el solicitante es el mismo.

Los ejemplos 1 a 214 de la anterioridad revelan la obtención de determinados compuestos que se incluyen dentro de la reivindicación 1 de la solicitud en trámite, en ese sentido, el método para llegar a dichos compuestos ha sido conocido ampliamente en el estado de la técnica, por lo tanto los compuestos a lograr y sus sustituyentes son fácilmente derivables y obedecen a una selección evidente de los compuestos ya divulgados.

Existen argumentos que permiten comprobar que los compuestos reclamados en la anterioridad ES 2 247 540 tienen una relación con la solicitud en trámite en cuanto a la actividad biológica usual se refiere y es precisamente la dosificación que en general parecen requerir estos compuestos derivados de indolizina divulgados en la anterioridad mencionada.

Teniendo en cuenta que en la solicitud en trámite, se empleó en la mayoría de los casos el rango de 10 mg/kg, se observa que el rango se mantiene dentro del enseñado por la anterioridad, por lo tanto, no es posible pensar que estos compuestos han logrado un salto cuantitativo o cualitativo sobre el efecto que presentan aquellos derivados en el estado de la técnica, si se tiene en cuenta que los resultados biológicos muestran que el rango de actividad biológica sigue siendo el mismo.

Bajo esta argumentación se concluye que los compuestos reclamados por el solicitante de la presente solicitud no demuestran una actividad biológica mejorada con respecto a aquellos compuestos divulgados por el documento ES 2 247 540, por lo que esta solicitud no cumple con el requisito de nivel inventivo.

4.2.3 Existe otro documento el **WO 03/084959** que enseña compuestos de fórmula (I) inhibidores de los FGF factores de crecimiento de fibroblastos y su proceso de preparación.

El objeto de la solicitud en trámite, tal como aparece en la reivindicación 1, tampoco resulta nuevo de acuerdo con el documento mencionado, ya que el compuesto en mención, era plenamente conocido, por lo que tampoco serían nuevas sus reivindicaciones dependientes, ni sus combinaciones, ni las composiciones que los contienen más aún cuando de acuerdo a la composición reivindicada en la solicitud en trámite se caracterizan meramente por "excipientes inertes y apropiados" y no obstante la anterioridad sí enseña todas las opciones de aditivos, excipientes, vehículos, etc.

4.2.4 Las reivindicaciones 15 a 18 se refieren a la utilización de los compuestos en el tratamiento y en la prevención de las enfermedades.

Así mismo dentro del alcance de la solicitud se incluye un método de tratamiento.

V. RESPUESTA A LOS HECHOS Y ALEGATOS

A continuación presento a su Despacho las razones que demuestran que contrario a lo señalado por el apoderado de la sociedad opositora, el invento para el cual se solicita la protección a través de la concesión de la patente en el expediente de la referencia, cumple cabalmente con el requisitos del artículo 14, 16, 18 y demás normas concordantes de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Además, los argumentos que aquí se presentan demuestran que los fundamentos de la opositora carecen de fundamento válido y por tanto, no pueden ni deben ser tomados en cuenta para negar la patente solicitada.

5.1. Modificación de la solicitud de acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486:

En primer lugar y con el fin de presentar la materia reivindicada de conformidad con los lineamientos actuales, se ha procedido con la modificación del pliego reivindicatorio. Lo anterior, en virtud del artículo 34 de la Decisión 486, en donde se establece que la modificación de una solicitud puede realizarse en cualquier momento del trámite mientras no implique la ampliación del alcance inicialmente solicitado.

Por lo tanto, se presenta un nuevo pliego reivindicatorio conformado por **12 reivindicaciones**, en el cual se efectuaron las siguientes modificaciones:

- La reivindicación 1 ha sido modificada limitando la formula (I) a los compuestos ejemplificados 1 a 112 (*Tabla, páginas 40-53 de la descripción*)
- En consecuencia, las reivindicaciones 5 y 7 a 11 se han modificado.
- Las reivindicaciones originales 2 y 3 se han eliminado.
- El número de átomos de carbono en cadenas y anillos se ha incluido en las reivindicaciones al igual que la definición de un grupo heteroarilo.
- Las reivindicaciones 15-18 referentes a usos se han eliminado.

5.2. Falta de claridad y soporte en la descripción:

Con las modificaciones al capítulo reivindicatorio realizadas y mencionadas anteriormente, los sustituyentes de la fórmula (I) en la reivindicación 1 se han limitado a compuestos 1 a 112 y a sus variables cercanas, de tal manera que la materia reivindicada se encuentra debidamente soportada en la descripción de la invención.

De hecho, la solicitud proporciona una enseñanza general en cuanto a los procedimientos y condiciones a implementar para obtener los compuestos de la invención (*solicitud, páginas 9 a 16, esquemas 1-7*).

Adicionalmente, se proporciona orientación adicional a la persona versada en la materia sobre cómo obtener los compuestos de la invención a través de los ejemplos de síntesis 1 a 17 (*descripción, páginas 17 – 39*).

Por lo tanto, no es discutible para una persona versada en la materia que con base en la presente solicitud, pueda obtener los compuestos reivindicados, sin un esfuerzo excesivo, y aplicando solamente la enseñanza de la solicitud, al igual que su conocimiento general.

En relación con la reivindicación 14, nueva reivindicación 12, dado que los compuestos de la fórmula son claros, inventivos y soportados por la descripción, las composiciones que las contienen también cumplen con los mencionados requisitos.

5.3 Nivel inventivo:

5.3.1 Aun cuando la sociedad opositora **TECNOQUIMICAS S.A.** cita como documentos del estado del arte, los documentos ES 2 247 540 y WO 03/084956, como aquellos que afectarían el nivel inventivo de la invención que se tramita en el presente expediente, no sigue el procedimiento para determinar si una invención cumple con este requisito. En efecto, el opositor debe señalar específicamente las partes de los documentos más cercanos del estado del arte, donde se revelen las características técnicas de la invención que se tramita en el presente expediente y/o sugerencias y enseñanzas claras para el técnico en la materia que lo llevarían a obtener las mismas.

Frente al requisito de nivel inventivo, es pertinente destacar lo señalado por el Manual Andino de Patentes:

*“La pregunta a contestar es si teniendo en cuenta el estado de la técnica en su conjunto existe alguna **indicación que lleve a la persona versada en la materia a modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema técnico**, de tal forma que llegue a un resultado que estuviera incluido en el tenor de la(s) reivindicación(es)”. (Resaltado fuera del texto).*

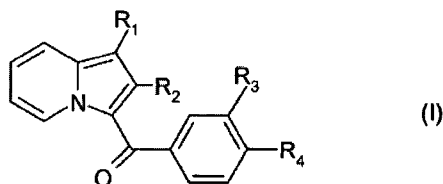
Así, el opositor no debe basarse en apreciaciones personales sino que toda objeción respecto a la falta de nivel inventivo debe probarse a partir del estado de la técnica. En particular, el opositor tienen la carga de demostrar a partir de lo revelado en el estado del arte que la invención en su integridad ya se encontraba allí revelada o que una persona versada en la materia habría propuesto las características técnicas que distinguen la invención reivindicada y que permiten alcanzar los resultados obtenidos por la misma.

De esta manera, es claro que para la evaluación de nivel inventivo, se deben señalar los documentos más cercanos del estado del arte **en los cuales se revelan sugerencias y enseñanzas claras para el técnico en la materia que lo lleven a obtener la presente invención.**

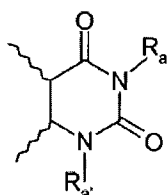
En el texto de la oposición no se realiza un análisis claro que permita determinar con facilidad que las anterioridades citadas afectarían el nivel inventivo de la presente solicitud. Solamente se indica que las anterioridades, de acuerdo con la opositora, mencionan elementos de la invención acá reivindicada, pero no existe una evaluación o análisis de las características técnicas de la invención.

5.3.2 Al respecto, mi representada no está de acuerdo con dicha objeción sobre falta de nivel inventivo de la invención en trámite, considerada por el opositor con base en los documentos ES 2 247 540 y WO 03/084956, por las siguientes razones:

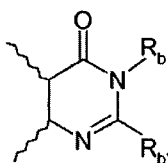
5.3.2.1 La invención reivindicada en la presente solicitud se refiere a derivados de indolizina de la fórmula (I):



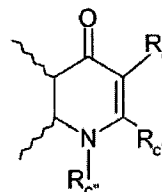
en la que R_3 y R_4 forman conjuntamente, con los átomos de carbono del núcleo fenilo al que están unidos, un heterociclo nitrogenado de 6 eslabones que responde a una de las fórmulas (A), (B) o (C) a continuación:



(A)



(B)

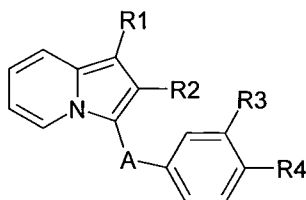


(C)

en el que las líneas onduladas representan el núcleo fenilo al cual se unen R_3 y R_4 .

5.3.2.2 La presente invención también se refiere a procesos para preparar los compuestos de fórmula (I), la composición farmacéutica que los contiene y su uso en el tratamiento y prevención de enfermedades que requieren una modulación de b-FGFs, en particular cáncer.

5.3.2.3 Por su parte los documentos citados por la sociedad opositora, ES 2 247 540 (WO 03/084956 se refiere a compuestos de la siguiente fórmula:



los cuales son inhibidores FGFRs.

R_3 y R_4 de la fórmula de ES 2 247 540 (WO 03/084956) pueden formar, junto con los átomos de carbono del núcleo fenilo al cual estos se unen, un heterociclo de 5- o 6-eslabones.

Sin embargo, R_3 y R_4 de la fórmula de ES 2 247 540 (wo 03/084956) **nunca pueden formar juntos un heterociclo nitrogenado de 6 eslabones que corresponda a una de las fórmulas (A), (B) o (C) descritas anteriormente**, los cuales son todos oxo-sustituídos.

5.3.2.4 Las estructuras específicas de los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención **permiten obtener nuevos inhibidores de FGFs presentando muy buena actividad** como se muestra en los ejemplos 16 a 19 de la presente solicitud.

Nada en ES 2 247 540 (WO 03/084956) alentaría a la persona versada en la materia a preparar compuestos en los que R_3 y R_4 , formen juntos un anillo de quinolina o quinazolina para obtener compuestos inhibidores de FGFs.

5.3.2.5 Aun cuando ES 2 247 540 (WO 03/084956) menciona que R_3 y R_4 juntos, pueden formar un heterociclo de 5- o 6- eslabones, nunca es considerada esta posibilidad. De hecho, en este documento R_3 y R_4 pueden formar juntos un heterociclo de 5- o 6- eslabones, pero:

- el heterociclo puede no ser sustituido, siendo por lo tanto diferente de (A), (B) y (C),
- esto corresponde a una posibilidad de 22 para los compuestos de ES 2 247 540 (WO 03/084956) en la lista de las definiciones de R_3 y R_4 , y
- esta posibilidad no se encuentra ejemplificada.

Con mayor razón ES 2 247 540 (WO 03/084956) nunca considera que R_3 y R_4 puedan formar un anillo de quinazolina o quinolina.

5.3.2.5 En consecuencia, nada en ES 2 247 540 (WO 03/084956) habría motivado a una persona versada en la materia a preparar compuestos en los que R_3 y R_4 formen juntos un heterociclo oxo-sustituido tal como (A), (B) y (C) descritos en la invención en trámite.

En vista de todo lo anterior, el documento citado como anterioridad por la parte opositora ES 2 247 540 (WO 03/084956) no establece o sugiere la estructura de compuestos de la fórmula (I) reivindicados en la presente invención y su aplicación como inhibidores de FGFs.

5.4. Usos:

Como indiqué anteriormente, el capítulo reivindicatorio fue modificado, de tal manera que se eliminaron las reivindicaciones 15 a 18 correspondientes a usos, de tal manera que la objeción al respecto se encuentra superada.

5.5. En consecuencia, un experto en la materia no consultaría las anterioridades citadas por la sociedad opositora para resolver el problema técnico planteado en la presente solicitud, pues estos documentos no enseñan ni sugieren de ninguna forma a obtener la invención reivindicada en la presente solicitud y por lo tanto no llegaría a la composición actualmente

reivindicada; esto, permite concluir que las reivindicaciones actuales claramente gozan del requisito de nivel inventivo frente a las anterioridades citadas por el opositor.

Así, ese Despacho puede apreciar que los documentos citados como anterioridades por la sociedad opositora, no describen el compuesto de fórmula (I) especificado en capítulo descriptivo y reivindicatorio de la presente solicitud. Tampoco hay sugerencias en ninguno de los documentos citados que permita a una persona medianamente versada en la materia, referirse a dicho compuesto para resolver el problema técnico planteado por la solicitud de mi representada. Por lo tanto la materia objeto de protección como patente de invención que se tramita en el presente expediente goza de los requisitos de patentabilidad.

VI. PETICIONES

Con fundamento en lo anterior solicito a ese Despacho lo siguiente:

- 6.1 Declarar infundada la oposición presentada por la sociedad **TECNOQUIMICAS S.A.**
- 6.2 Declarar que el invento titulado **“DERIVADOS DE INDOLIZINA, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPEUTICA”** para el cual mi representada solicita el otorgamiento de la patente de invención cumple con los requisitos del artículo 14 y concordantes de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.
- 6.3 Otorgar el privilegio de patente de invención para **“DERIVADOS DE INDOLIZINA, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPEUTICA”** a favor de **SANOFI**.

VII. ANEXOS

Anexo a este escrito los siguientes documentos:

- 7.1. Formulario de Modificaciones y/o Correcciones;
- 7.2. Recibo por concepto de modificaciones de solicitud en trámite.
- 7.3. Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 12 reivindicaciones.

VIII. NOTIFICACIONES

Mi representada y yo recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mi oficina de abogada ubicada en la Carrera 4ª No. 72-35 de la ciudad de Bogotá, D.C.

Señor Director,


LUZ CLEMENCIA DE PAÉZ

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén
T.P.A. No. 23.555

 COLO-00751-0841-066-2
COLO-00751-0264-023-1
JGGWGGID-263617WPCL0751
No. M-2014-263617JGG

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	Espacio reservado para el adhesivo de radicación
---	--

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES

1. Identificación del Trámite

☐ Error material

☒ Modificación a una Solicitud en trámite

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural

☐

Persona Jurídica

☒

SANOFI

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐

Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número _____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Francia	54, rue La Boétie, F-75008 Paris, Francia	Paris
Dirección electrónica		No. Fax
clientes@cavelier.com		2 11 86 50
		Número telefónico
		3 47 36 11

☐ 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 apoderado:

Apellidos y Nombre
De Páez Luz Clemencia

Documento de identificación
C.C. 35.456.344

Tarjeta profesional
T.P.A. 23.555

Dirección y domicilio		Ciudad
Carrera 4ª No. 72 –35		Bogotá
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
cavelier@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

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 o protocolo de poder general

4. Datos del trámite

Corrección:

Expediente No 13.001.349

Aparece

Debe ser

Modificación:

☒ **Modificación al capítulo reivindicatorio.**

Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 12 reivindicaciones y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas. Respetuosamente manifiesto que a pesar de eliminar materia del pliego reivindicatorio originalmente presentado, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud, beneficiándose de la fecha de prioridad inicialmente reivindicada.

☐ **Modificación al capítulo descriptivo.**

☐ **Modificación al resumen.**

☐ **Modificación a los dibujos.**

☐ **Modificación al solicitante.**

5. Anexos

☒ Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación por \$128.000.

☐ Poder, si fuere el caso.

☒ Documento que contiene las modificaciones o correcciones.

☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.

6. Firma

Nombre y apellidos

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 35.456.344 DE Usaquén

Firma

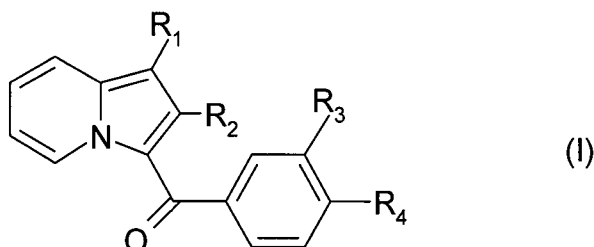
Luz Clemencia de Paez

Tarjeta Profesional 23.555

TP # 23.555

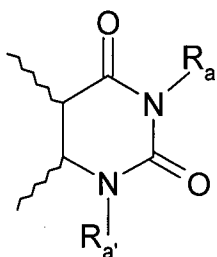
REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I) :

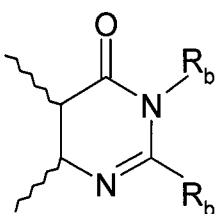


en la que:

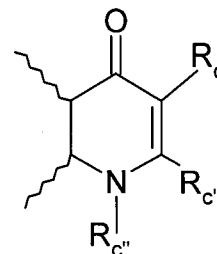
- R_1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo $-OR_5$, $-O-Alk-OR_5$, ó $-O-Alk-NR_7R_8$ o un grupo C_5-C_{10} -arilo, en particular fenilo, o un grupo heteroarilo, dicho grupo C_5-C_{10} -arilo siendo sustituido opcionalmente con uno o más $-COOR_5$,
- R_2 representa un grupo C_1-C_6 -alquilo o un grupo fenilo,
- R_3 y R_4 juntos forman, con los átomos de carbono del núcleo fenilo al cual están unidos, un heterociclo nitrogenado de 6 eslabones que corresponde a uno de la fórmula (A), (B) o (C) a continuación :



(A)



(B)



(C)

en el que las líneas onduladas representan el núcleo fenilo al cual se unen R_3 y R_4 y:

. R_a representa un átomo de hidrógeno o un grupo C_1-C_6 -alquilo, $-Alk-CF_3$, $-Alk-COOR_5$, $-Alk-CONR_7R_8$, $-AlkCONR_5-OR_6$, $-Alk-NR_7R_8$, $-Alk-O-R_5$, $-Alk-CN$, $-OAlkCOOR_5$, $-NR_5R_6$, $-NR_5-COOR_6$, $-Alk-C_5-C_{10}$ -arilo, $-Alk$ -heteroarilo or heteroarilo, donde el grupo C_5-C_{10} -arilo o heteroarilo es sustituido opcionalmente con uno o más átomos de alógeno y/o grupos C_1-C_6 -alquilo,

. $R_{a'}$ representa un átomo de hidrógeno o un grupo C_1-C_6 -alquilo lineal o ramificado, o un grupo $-Alk-OR_5$,

. R_b representa un átomo de hidrógeno o grupo $-Alk-COOR_5$,

. $R_{b'}$ representa un átomo de hidrógeno o un grupo C_1-C_6 -alquilo, halo- C_1-C_6 -alquilo, o $-Alk-COOR_5$,

. R_c representa un átomo de hidrógeno o $-CN$, $-COOR_5$, $-CONR_7R_8$, $-CONR_5-Alk-OR_5$ o un grupo heteroarilo,

- . R_{c'} representa un átomo de hidrógeno o un grupo C₁-C₆-alquilo,
 - . R_{c''} representa un átomo de hidrógeno o un grupo C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alquenilo, o -Alk-NR₇R₈, -Alk-OR₅,
 - R₅ y R₆, que pueden ser idénticos o diferentes, representan átomos de hidrógeno, o grupos C₁-C₆-alquilo,
 - R₇ y R₈, que pueden ser idénticos o diferentes, representan átomos de hidrógeno o grupos C₁-C₆-alquilo, o bien R₇ and R₈ forman juntos un anillo saturado de 3 a 8 eslabones que puede contener opcionalmente un heteroátomo,
 - Alk representa una cadena C₁-C₆-alquileo lineal o ramificada,
 - un grupo heteroarilo contiene entre 3 y 10 átomos, incluyendo 1 a 4 heteroátomos, y
- opcionalmente en la forma de una sal farmacológicamente aceptable de la misma.

2. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 en la que R₂ representa un grupo alquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo fenilo.

3. Compuestos de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en los que R₃ y R₄ 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) definidas anteriormente, y en las que:

- . R_a representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo -NR₅R₆, -Alk-NR₇R₈, -Alk-CN, -NR₅-COOR₆, -Alk-CO-NR₅-OR₆ o -O-Alk-COOR₅, o un grupo heteroarilo, -Alk-heteroarilo, o -Alk-C₅-C₁₀-arilo en los que el grupo C₅-C₁₀-arilo o heteroarilo está sustituido opcionalmente con un grupo alquilo o un átomo de halógeno,
- . R_{a'} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o -Alk-OR₅,
- . R_b representa un átomo de hidrógeno o un grupo -Alk-COOR₅,
- . R_{b'} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, halógenoalquilo o -Alk-COOR₅,
- . R_c representa un átomo de hidrógeno -COOR₅, CN o un grupo -CO-NR₇R₈, o un heteroarilo,
- . R_{c'} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo,
- . R_{c''} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o alquenilo,
- . comprendiendo dichos grupos alquilos o alquenos citados anteriormente de 1 a 4 átomos de carbono,
- . R₅ y R₆ representan átomos de hidrógeno o grupos alquilos, comprendiendo dichos grupos alquilos de 1 a 4 átomos de carbono,
- . R₇ y R₈ representan átomos de hidrógeno o grupos alquilos que comprenden de 1 a 4 átomos de carbono, o forman conjuntamente un ciclo saturado de 5 ó 6 eslabones,

. Alk representa una cadena alquileo lineal o ramificada que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, y

. un grupo heteroarilo que contiene entre 3 y 10 átomos, incluyendo 1 a 4 heteroátomos

4. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 3, en los que R_3 y R_4 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) o (C), siendo R_a , R_a' , R_c , R_c' , R_c'' tales como se han definido en la reivindicación 1.

5. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 3, en los que R_3 y R_4 forman conjuntamente, con los átomos de carbono del núcleo fenilo al que están unidos, un heterociclo nitrogenado de 6 eslabones que responde a la fórmula (C), siendo R_c , R_c' , R_c'' tales como se han definido en la reivindicación 1.

6. Compuestos de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, elegidos entre los compuestos siguientes:

2-{6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}-N,N'-dimetilacetamida,

2-{6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}-N,N'-dimetilacetamida,

6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-3-[(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]quinazolina-2,4(1H,3H)-diona,

ácido 3-{3-(2,4-dioxo-3-propil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il)carbonil}-2-metilindolizin-1-il}benzoico,

ácido {6-[(1-metoxi-2-fenilindolizin-3-il)carbonil]-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}acético,

Etil ({6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il}oxi)acetato,

3-amino-6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]quinazolina-2,4(1H,3H)-diona,

6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2-metilquinazolin-4(3H)-ona,

ácido 3-{2-metil-3-[(2-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)carbonil]indolizin-1-il}benzoico,

6-{[1(2-metoxietoxi)-2-metilindolizin-3-il]carbonil}-3-propilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona,

ácido 6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico,

ácido 6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico,

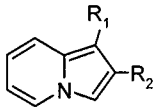
6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-N-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-

carboxamida

N,1-dimetil-6-[(2-metilindolizin-3-il)carbonil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxamida
Hidrocloruro de *N*,1-dimetil-6-[[2-metil-1-(piridin-4-il)indolizin-3-il]carbonil]-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxamida

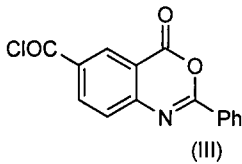
7. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en los que R₃ y R₄ forman conjuntamente, con los átomos de carbono del núcleo fenilo a los que están unidos, un heterociclo nitrogenado de 6 eslabones que responde a la fórmula (A), R₁ representa un grupo -OR₅, -O-Alk-OR₅ o -O-alk-NR₇R₈, y siendo R₂ tal como se ha definido en la reivindicación 1, caracterizado porque:

se condensa el compuesto de fórmula (II):



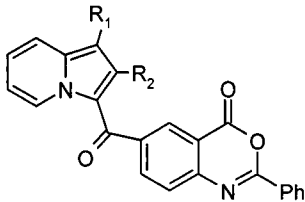
(II)

con el compuesto de fórmula (III):



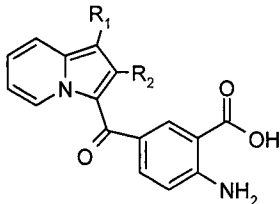
(III)

con el fin de obtener el compuesto de fórmula (IV) :



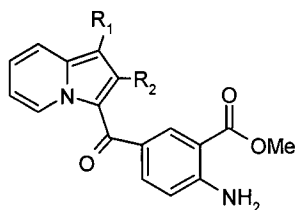
(IV)

- se somete el compuesto de fórmula (IV) a una reacción de hidrólisis básica con el fin de obtener el compuesto de fórmula (V):



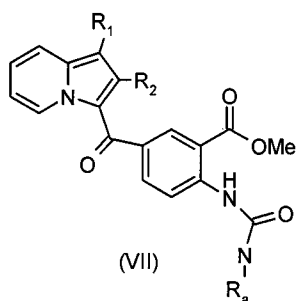
(V)

- se efectúa una esterificación del compuesto de fórmula (V) y se obtiene el compuesto de fórmula (VI) :



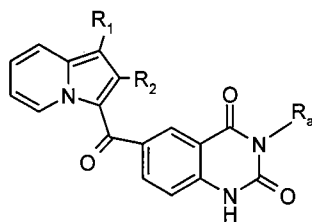
(VI)

- se somete el compuesto de fórmula (VI) a la acción de trifosgeno para formar el isocianato correspondiente al compuesto de fórmula (VI) y se condensa este isocianato con una amina de fórmula R_aNH_2 , siendo R_a tal como se ha definido en la reivindicación 1, con el fin de obtener la urea de fórmula (VII):



(VII)

- se somete el compuesto de fórmula (VII) a una reacción de ciclación en medio básico con el fin de obtener el compuesto de fórmula (VIII):

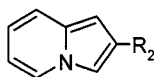


(VIII)

- se somete el compuesto de fórmula (VIII) a una reacción de alquilación en presencia de una base y de un derivado halogenado $R_a'X$, siendo R_a' tal como se ha definido en la reivindicación 1 y siendo X un halógeno.

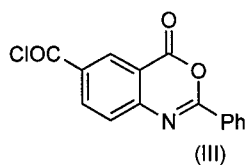
8. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en los que R_3 y R_4 forman conjuntamente un heterociclo nitrogenado de fórmula (A) y en los que R_1 es tal como se ha definido en la reivindicación 1 bajo reserva de que R_1 no representa uno de los grupos siguientes: $-OR_5$, $-O-Alk-OR_5$ y $-O-alk-NR_7R_8$, siendo R_2 tal como se ha definido en la reivindicación 1, caracterizado porque:

- se condensa el compuesto de fórmula (IX):

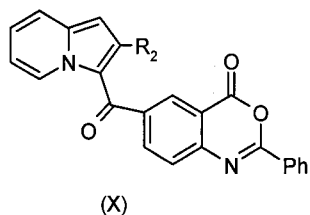


(IX)

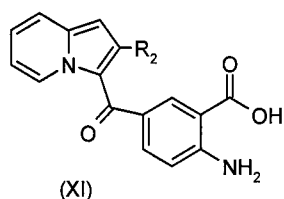
con el compuesto de fórmula (III):



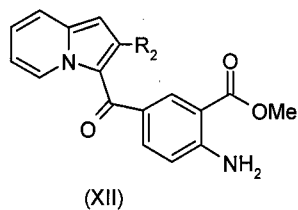
con el fin de obtener el compuesto de fórmula (X) :



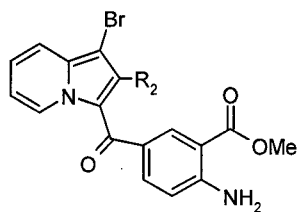
- se somete el compuesto de fórmula (X) a una reacción de hidrólisis básica con el fin de obtener el compuesto de fórmula (XI):



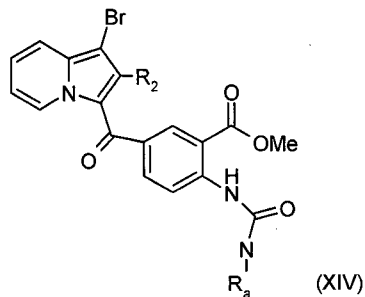
- se efectúa una esterificación del compuesto de fórmula (XI) y se obtiene el compuesto de fórmula (XII) :



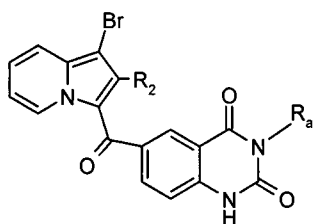
- se hace reaccionar el compuesto de fórmula (XII) con N-bromosuccinimida y se obtiene el compuesto de fórmula (XIII) :



- se somete el compuesto de fórmula (XIII) a la acción de trifosgeno y se obtiene el isocianato correspondiente al compuesto de fórmula (XIII) que se condensa con una amina de fórmula R_aNH_2 , siendo R_a tal como se ha definido en la reivindicación 1, con el fin de obtener la urea de fórmula (XIV):



- se somete el compuesto de fórmula (XIV) a una reacción de ciclación en medio básico con el fin de obtener el compuesto de fórmula (XV):



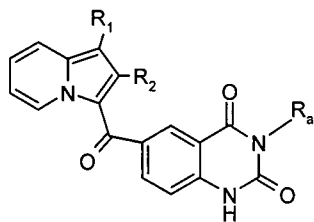
(XV)

- se somete el compuesto de fórmula (XV), en presencia de un catalizador de paladio, de un ligando y de una base:

.a una reacción con los derivados fenilborónicos o heteroarilborónicos o fenilboronatos de éster o heteroarilboronatos de éster según un acoplamiento de Suzuki,

.o bien a una reacción de cianación con cianuro de cinc seguido de una hidrólisis ácida,

con el fin de obtener el compuesto de fórmula (XVI) :

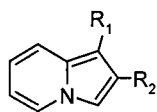


(XVI)

- se somete el compuesto de fórmula (XVI) a una reacción de alquilación en presencia de una base y de un derivado halogenado Ra'X, siendo Ra' tal como se ha definido en la reivindicación 1 y siendo X un halógeno.

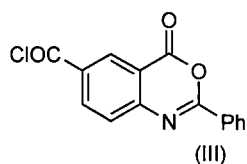
9. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en los que R₃ y R₄ forman conjuntamente un heterociclo nitrogenado de fórmula (C), en los que R₁ representa un grupo -OR₅, -O-Alk-OR₅ o -O-alk-NR₇R₈ y siendo R₅, R₆ y R₂ como se han definido en la reivindicación 1, caracterizado porque:

se condensa el compuesto de fórmula (II):



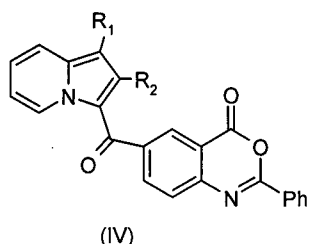
(II)

con el compuesto de fórmula (III):

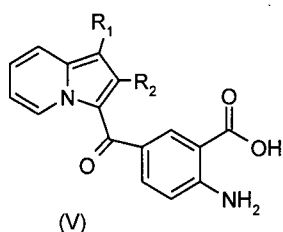


(III)

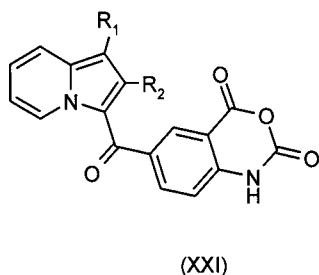
con el fin de obtener el compuesto de fórmula (IV) :



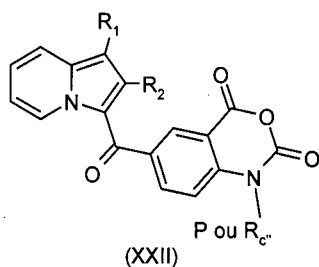
- se somete el compuesto de fórmula (IV) a una reacción de hidrólisis básica con el fin de obtener el compuesto de fórmula:



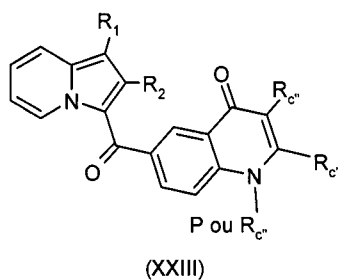
se somete el compuesto (V) a una reacción de condensación con el fin de obtener el compuesto (XXI):



- se somete el compuesto (XXI) a una reacción de alquilación en presencia de una base y de un derivado halogenado $R_{c''}X$, siendo $R_{c''}$ tal como se ha definido en la reivindicación 1 y siendo X un halógeno o de un grupo protector y se obtiene el compuesto de fórmula (XXII) :



- se somete el compuesto (XXII) a una reacción de condensación con un derivado malónico con el fin de obtener el compuesto de fórmula (XXIII):



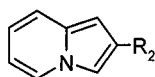
en el que $R_{c'}$ y R_c están definidos en la reivindicación 1,

- se somete el compuesto de fórmula (XXIII) a una reacción de desprotección.

10. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según

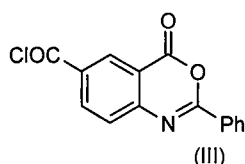
una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en los que R_3 y R_4 forman conjuntamente un heterociclo nitrogenado de fórmula (C), R_1 representa un grupo C_5 - C_{10} -arilo o heteroarilo, sustituido opcionalmente con uno o varios grupos $-COOR_5$, R_6 representa preferentemente un alquilo, estando R_6 , R_5 , R_6 y R_2 definidos en la reivindicación 1, caracterizado porque:

- se condensa el compuesto de fórmula (IX):



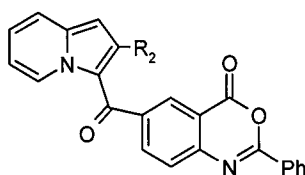
(IX)

con el compuesto de fórmula (III):



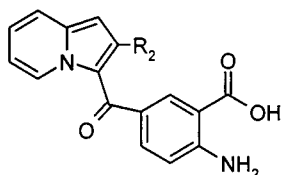
(III)

con el fin de obtener el compuesto de fórmula (X) :



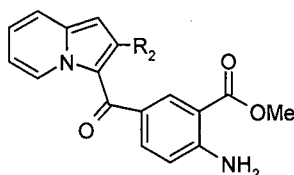
(X)

- se somete el compuesto de fórmula (X) a una reacción de hidrólisis básica con el fin de obtener el compuesto de fórmula (XI):



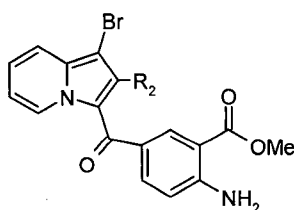
(XI)

- se efectúa una esterificación del compuesto de fórmula (XI) y se obtiene el compuesto de fórmula (XII) :



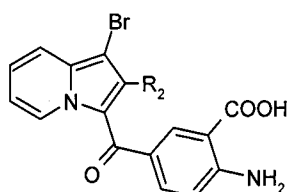
(XII)

- se hace reaccionar el compuesto de fórmula (XII) con N-bromosuccinimida y se obtiene el compuesto de fórmula (XIII) :



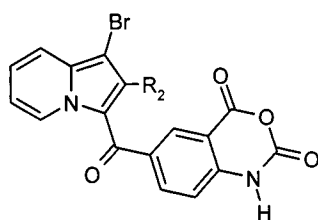
- se somete el compuesto de fórmula (XIII) a una reacción de

saponificación en medio básico con el fin de obtener el compuesto XVIII:



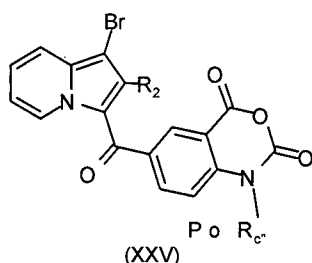
(XVIII)

- se somete el compuesto (XVIII) a una reacción de condensación con el fin de obtener el compuesto (XXIV):



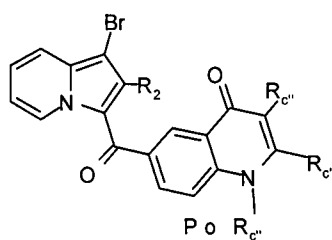
(XXIV)

- se somete el compuesto de fórmula (XXIV) a una reacción de alquilación en presencia de una base y de un derivado halogenado $R_c''X$, siendo R_c'' tal como se ha definido en la reivindicación 1 y siendo X un halógeno, o de un grupo protector con el fin de obtener el compuesto de fórmula (XXV) :



(XXV)

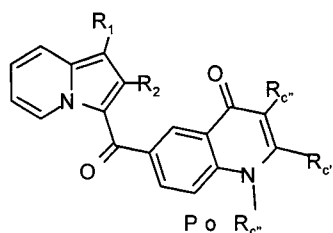
- se somete el compuesto de fórmula (XXV) a una reacción de condensación con un derivado malónico con el fin de obtener el compuesto de fórmula (XXVI):



(XXVI)

en la que R_c' y R_c son tales como se han definido en la reivindicación 1,

- se somete el compuesto de fórmula (XXVI) en presencia de un catalizador de paladio, de un ligando y de una base, a una reacción con los derivados fenilborónicos o heteroarilborónicos o fenilboronatos de éster o heteroarilboronatos de éster según un acoplamiento de Suzuki, con el fin de obtener el compuesto de fórmula (XXVII):

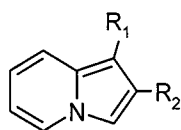


(XXVII)

- se somete el compuesto de fórmula (XXVII) a una reacción de desprotección.

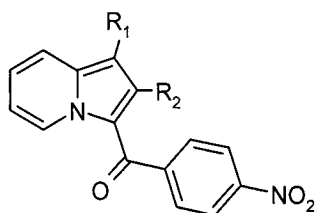
11. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en los que R_3 y R_4 forman conjuntamente un heterociclo nitrogenado de fórmula (C), con Rc' que representa un hidrógeno, siendo Rc y Rc'' tales como se han definido en la reivindicación 1, R_1 representa hidrógeno o un grupo $-OR_5$, $-O-Alk-OR_5$ o $-O-alk-NR_7R_8$ siendo tal como se ha definido en la reivindicación 1, caracterizado porque:

- se condensa el compuesto de fórmula (II):



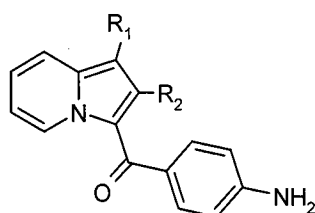
(II)

con el cloruro del ácido 4-nitro benzoico y se obtiene el compuesto de fórmula (XXVIII) :



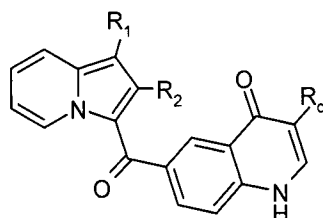
(XXVIII)

- se somete el compuesto de fórmula (XXVIII) a una reacción en presencia de hierro y de ácido acético y se obtiene el compuesto de fórmula (XXIX) :



(XXIX)

- se somete el compuesto de fórmula (XXIX) a una reducción de condensación y se obtiene el compuesto de fórmula (XXX) :



(XXX)

- se somete el compuesto de fórmula (XXX) a una reacción de alquilación en presencia de un halogenuro $Rc''X$, siendo Rc'' tal como se ha definido en la

reivindicación 1 y siendo X un halógeno y en presencia de una base.

12. Composición farmacéutica que contiene, como principio activo, un compuesto de fórmula (I), según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 opcionalmente en asociación con uno o varios excipientes inertes y apropiados.

26

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0035436

Bogotá D.C., Abril 01 de 2014 - 17:03:30

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

***** Soporte del Pago *****

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	610746286	01/04/2014	17.952.000.00

***** Conceptos Pagados *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES	EN CREACION CORRECCION A SOLICITUD EN TRAMITE / MODIFICA	128.000.00	128.000.00
				\$128.000.00

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

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-001349- -00006-0000

Fecha: 2014-04-10 17:17:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 449 RESPUESOPOSICI Folios: 26

0010: 00751-264-023-1

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Abril 1 de 2014 - 17:03:38