



SEÑOR

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

REF: Expediente 13-001-349

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

PUBLICACIÓN: Gaceta 665 de 15 de abril de 2013, N° de publicación 361.

PRIORIDAD: FR 1055477 06/07/2010

SOLICITANTE: SANOFI

APODERADO: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

TRÁMITE: SUSTENTACION DE OPOSICIÓN

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

I. RATIFICACIÓN

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

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

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

Recalcamos en que en la mencionada reivindicación principal se encuentran moléculas que ya se encuentran en el estado de la técnica y que ni siquiera pueden ser derivables de manera sencilla de la fórmula Markush presentada.

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

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

Mediante el capítulo descriptivo de la solicitud, se demuestra que tan sólo una cantidad mínima de moléculas fueron evaluadas pues solo se revela el porcentaje de inhibición de angiogénesis en los compuestos # 87 a 90, 96 y 105; el porcentaje de inhibición de la proliferación, en los compuestos # 69, 66, 96 y 105; y la inhibición en el parámetro inflamatorio y angiogénico para los compuestos 76, 60, 35, 1, 11, 20, 25, 69 y 76, de tal forma que no se soporta la generalidad reclamada.

Ahora bien, enfocándonos en el análisis de los requerimientos de patentabilidad para la solicitud colombiana en trámite, habíamos encontrado que en la misma era contundente la total ausencia de novedad y para tal efecto se relacionó en su momento un documento presentado por el mismo solicitante en el cual se reveló con anterioridad el compuesto que se pretende proteger, veamos:

- **ES 2247540** del 12 de enero de 2005, titulado “**Nuevos derivados de indolizina 1,2,3 sustituida, inhibidores de los FGF, su procedimiento de preparación y las composiciones farmacéuticas que los contienen**”, revela nuevos derivados de indolizina 1,2,3 sustituida, inhibidores de los FGF, en donde una molécula resultante de la reacción de oxidación que es **exactamente la misma** que se pretende proteger en la reivindicación 1 de la presente solicitud colombiana en trámite, con estudios, datos y resultados prácticamente iguales a los de la descripción de la solicitud por lo cual no se permite la comparación del comportamiento biológico o del rendimiento del procedimiento de obtención de los compuestos reclamados.

Se había mencionado incluso que la solicitud empleó el rango de 10 mg/kg, el cual es el mismo enseñado por la anterioridad, con los mismos resultados biológicos de actividad, por lo tanto no hay evidencia de ningún salto cuantitativo ni cualitativo ni de nivel inventivo.

II. COMPLEMENTO DE INFORMACION

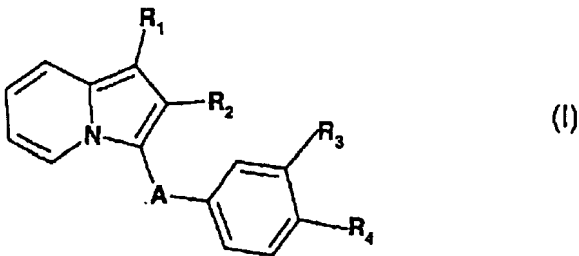
Por si no fuesen suficientes los argumentos esbozados en la oposición presentada oportunamente, queremos recalcar aspectos adicionales a tener en cuenta tales como:

- Las reivindicaciones 15 - 18 se refieren al uso de los compuestos en métodos de tratamiento, lo cual es inaceptable a la luz de la Decisión 486.
- Sin perjuicio de lo anterior, me permito hacer notar que aún si los usos o métodos de tratamiento fueran permitidos en nuestro medio, éstos deberían cumplir necesariamente con los requisitos materiales de patentabilidad, novedad, nivel Inventivo y Aplicación Industrial, cabe desde ahora anotar que el último resulta de imposible cumplimiento, en tanto la reproducción industrial

del uso separado, combinado o secuencial de ingredientes activos es en este caso del resorte de la profesión médica y no de las actividades industriales.

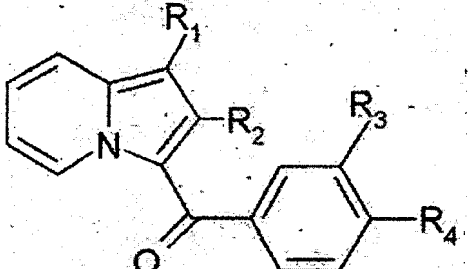
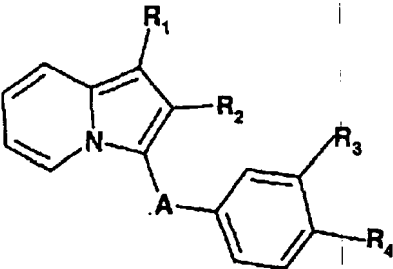
- El título de la solicitud pretende proteger claramente un método de tratamiento” por lo cual llamamos la atención a ese Despacho para que exija establecer cuál es el real objeto de la solicitud dado que de acuerdo al arte previo señalado por la oposición se ha demostrado que la presente solicitud colombiana en trámite es nada más y nada menos que una copia del estado del arte.
- Queremos resaltar que las combinaciones de principios activos por si mismas, tal y como las que se pretenden proteger entre un compuesto de fórmula (I) derivado de indolizina y otros activos anticancerosos, radioterapéuticos o anti-VEGF, no constituyen propiamente una invención, sino más bien un descubrimiento, dado que dicho efecto sinérgico o terapéutico conseguido mediante la combinación de fármacos ocurre dentro del organismo y se hace evidente a través de los respectivos ensayos preclínicos y/o clínicos y además puesto que dichas combinaciones deben estar bajo el precepto de eficacia, seguridad y eficiencia terapéutica, todo estudio, investigación o análisis de allí, derivados representan procedimientos de rutina y no originales ideas llevadas a la práctica.
- De otro lado, las composiciones que se reivindican no se encuentran debidamente soportadas ni por la descripción, ni por el capítulo reivindicatorio toda vez que sus componentes se caracterizan vagamente, por ser “inertes y apropiados” lo cual podría bien referirse a cualquier composición existente en el estado de la técnica.
- Ahora bien, existen otros documentos por medio de los cuales se reitera que la solicitud colombiana en trámite no cumple con los requisitos para ser patentable, veamos:
 - **“Novel 1,2,3-substituted indolizine derivatives, inhibitors of FGFS, method for making same and pharmaceutical compositions containing same” WO 03/084959** que enseña compuestos de formula (I) inhibidores de

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



(pág 1):
La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés d'indolizine 1,2,3 substituée, qui sont des inhibiteurs des FGFs (basic Fibroblast Growth factor), leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques les contenant.

Comparando elemento por elemento, se observa a simple vista cómo el compuesto reivindicado es el mismo que el compuesto (I) que revela la anterioridad, según la tabla siguiente:

CARACTERÍSTICAS DE LA REIVINDICACION 1 de CO 13-001349		ANTERIORIDAD WO 03084956		
(I)		(I)		
R ₁	-COOR ₅ , -OR ₅ , etc	R ₁	Radical carboxi, hidroxi,	IGUAL
R ₂	Hidrógeno, alquilo, fenilo, etc	R ₂	Hidrógeno, alquilo, fenilo, etc	IGUAL
R ₃	un heterociclo insaturado de 6 eslabones, etc	R ₃	un heterociclo insaturado de 6 eslabones, etc	IGUAL
R ₄		R ₄		
	-CO-	A	-CO	IGUAL

(pág 24):

Grâce à leur faible toxicité et leurs propriétés pharmacologiques et biologiques, les composés de la présente invention trouvent leur application dans le traitement de tout carcinome ayant un degré de vascularisation important (poumon, sein, prostate, œsophage) ou induisant des métastases (colon, estomac, mélanome) ou étant sensibles au a-FGF ou au b-FGF de manière autocrine ou enfin dans des pathologies de type lymphomes et leucémies. Ces composés représentent une thérapie de choix soit seul soit en association avec une chimiothérapie adaptée. Les composés selon l'invention trouvent également leur application dans le traitement de maladies cardiovasculaires comme l'athérosclérose, la resténose post angioplastie dans le traitement des maladies liés aux complications apparaissant suite à la pose de prothèses endovasculaires et/ou de pontages aorto-coronariens ou d'autres greffes vasculaires et l'hypertrophie cardiaque ou de complications vasculaires du diabète

(pág 25):

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

(pág 26):

Les compositions selon l'invention, pour une administration orale, contiennent donc des doses recommandées de 0,01 à 700 mg.

(pág 81):

6. Composition pharmaceutique contenant en tant que principe actif un composé de formule I, selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 éventuellement en association avec un ou plusieurs excipients inertes et appropriés.

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

inertes y apropiados” y no obstante la anterioridad sí enseña todas las opciones de aditivos, excipientes, vehículos, etc.

Así las cosas, observemos entonces cómo si tenemos en cuenta solamente uno (1) de los documentos encontrados en la oposición –cualquiera de los dos-, la solicitud pierde toda posibilidad de obtener el mérito de exclusividad puesto que carece totalmente de novedad dado que todas sus características esenciales se encuentran sugeridas en ambos.

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

III PRUEBAS

- WO 03084956 “***Novel 1,2,3-substituted indolizine derivatives, inhibitors of FGFS, method for making same and pharmaceutical compositions containing same***”. Abstract, pág 1 – 7, 24, 25, 26, 81.

Señor Superintendente,



JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. 79.152.473 de Usaquén

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

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

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
16 octobre 2003 (16.10.2003)

PCT

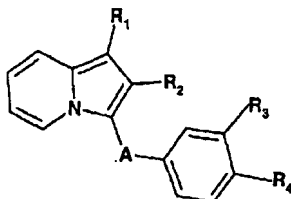
(10) Numéro de publication internationale
WO 03/084956 A1

- (51) Classification internationale des brevets⁷ : C07D 471/04, A61K 31/437, A61P 35/00, 9/00, 29/00 // (C07D 471/04, 221:00, 209:00)
- (21) Numéro de la demande internationale : PCT/FR03/01030
- (22) Date de dépôt international : 2 avril 2003 (02.04.2003)
- (25) Langue de dépôt : français
- (26) Langue de publication : français
- (30) Données relatives à la priorité : 02/04220 4 avril 2002 (04.04.2002) FR
- (71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).
- (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : BADORC, Alain [FR/FR]; 1, rue Lacanal, F-31120 Roquettes (FR). BONO, Françoise [FR/FR]; 21, rue Philadelphie de Gerde, F-31300 Toulouse (FR). BORDES, Marie-Françoise [FR/FR]; 367, impasse d'Enroux, F-31860 Labarthe sur Leze (FR). GUILLO, Nathalie [FR/FR]; 66, quai de Tounis, F-31000 Toulouse (FR). HERBERT, Jean-Marc [FR/FR]; 10, rue de l'Amandier, F-31170 Tournefeuille (FR).
- (74) Mandataire : TSITINI-SOULEAU, Maria; Sanofi-Synthelabo, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).
- (81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: NOVEL 1,2,3-SUBSTITUTED INDOLIZINE DERIVATIVES, INHIBITORS OF FGFS, METHOD FOR MAKING SAME AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAME

(54) Titre : NOUVEAUX DERIVES D'INDOLIZINE 1,2,3 SUBSTITUEE, INHIBITEURS DES FGFs, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES CONTENANT



(I)

(57) Abstract: The invention concerns derivatives of formula (I), wherein R₁ represents -OH, (C₁-C₅) alkoxy, carboxyl, (C₂-C₆) alkoxy-carbonyl, -NR₅R₆, -NH-SO₂-Alk, -NH-SO₂-Ph, -NH-CO-Ph, -N(Alk)-CO-Ph, -NH-CO-NH-Ph, -NH-CO-Alk, -NH-CO₂-alk, -O-(CH₂)_n-cAlk, -O-Alk-COOR₇, -O-Alk-O-R₈, -O-Alk-OH, -O-Alk-C(NH₂):NOH, -O-Alk-NR₅R₆, -O-Alk-CN, -O-(CH₂)_n-Ph, -O-Alk-CO-NR₅R₆, -CO-NH-(CH₂)_m-COOR₇, -CO-NH-Alk; R₂ represents H, (C₁-C₅) alkyl, (C₁-C₅) alkyl halide, (C₃-C₆) cycloalkyl or phenyl optionally substituted; A represents -CO-, -SO- or -SO₂-; R₃ and R₄ identical or different represent each H, (C₁-C₅) alkoxy, amino, carboxy, (C₂-C₆) alkoxy-carbonyl, -OH, nitro, hydroxyamino, -Alk-COOR₇, -NR₅R₆, -NH-Alk-COOR₇, -NH-COO-Alk, -N(R₁₁)-SO₂-Alk-NR₅R₆, -N(R₁₁)-SO₂-Alk, -N(R₁₁)-Alk-NR₅R₆, -N(R₁₁)-CO-Alk-NR₅R₆, -N(R₁₁)-CO-Alk, -N(R₁₁)-CO-CF₃, -NH-Alk-HetN, -O-Alk-NR₅R₆, -O-Alk-CO-NR₅R₆, -O-Alk-HetN, or R₃ and R₄ form together an unsaturated heterocycle of 5 to 6 members, optionally in the form of one of their pharmaceutically acceptable salts.

(57) Abrégé : La présente invention concerne des dérivés de formule I : dans laquelle R₁ représente -OH, alcoxy(C₁-C₅, carboxyl, alkoxy-carbonyl (C₂-C₆), -NR₅R₆, -NH-SO₂-Alk, -NH-SO₂-Ph, -NH-CO-Ph, -N(Alk)-CO-Ph, -NH-CO-NH-Ph, -NH-CO-Alk, -NH-CO₂-alk, -O-(CH₂)_n-cAlk, -O-Alk-COOR₇, -O-Alk-O-R₈, -O-Alk-OH, -O-Alk-C(NH₂):NOH, -O-Alk-NR₅R₆, -O-Alk-CN, -O-(CH₂)_n-Ph, -O-Alk-CO-NR₅R₆, -CO-NH-(CH₂)_m-COOR₇, -CO-NH-Alk, R₂ représente H, alkyle (C₁-C₅), halogénure d'alkyle (C₁-C₅), cycloalkyle (C₃-C₆) ou phényle éventuellement substitué, A représente -CO-, -SO- ou -SO₂-, R₃ et R₄ identiques ou différents représentent chacun H, alcoyl (C₁-C₅), amino, carboxyl, alkoxy-carbonyl (C₂-C₆), -OH, nitro, hydroxyamino, -Alk-COOR₇, -NR₅R₆, -NH-Alk-COOR₇, -NH-COO-Alk, -N(R₁₁)-SO₂-Alk-NR₅R₆, -N(R₁₁)-SO₂-Alk, -N(R₁₁)-Alk-NR₅R₆, -N(R₁₁)-CO-Alk-NR₅R₆, -N(R₁₁)-CO-Alk, -N(R₁₁)-CO-CF₃, -NH-Alk-HetN, -O-Alk-NR₅R₆, -O-Alk-CO-NR₅R₆, -O-Alk-HetN, ou R₃ et R₄ forment ensemble un hétérocycle insaturé de 5 à 6 chaînons, éventuellement sous la forme de l'un de leurs sels pharmaceutiques acceptables.

WO 03/084956 A1

Nouveaux dérivés d'indolizine 1,2,3 substituée, inhibiteurs des FGFs, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques les contenant

La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés d'indolizine 1,2,3 substituée, qui sont des inhibiteurs des FGFs (basic Fibroblast Growth factor), leur
5 procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques les contenant.

Les FGF 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.

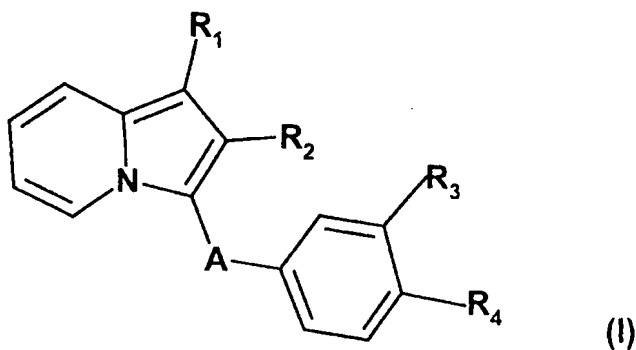
On connaît certains dérivés de naphtyridine diamines et des urées correspondantes qui sont des inhibiteurs sélectifs de FGF-1 (Batley B. et al., *Life Sciences*, (1998), vol 62 n°2, pp143-150 ; Thompson A. et al., *J. Med. Chem.*, (2000), vol 43, pp4200-4211).

Certains dérivés d'indolizine sont décrits dans les demandes de brevets et brevets US 4 378 362, FR 2 341 578, GB 2 064 536, EP 0 097 636, EP 302 792, EP 0 382 628, et EP 0 235 111. Ces composés sont utiles dans le traitement de l'angine de poitrine et de l'arythmie. Des propriétés inhibitrices de la translocation calcique sont décrites pour certains de ces composés.

La demande de brevet EP 0 022 762 décrit également certains dérivés d'indolizine qui possèdent une activité inhibitrice de la xanthine oxydase et de l'adénosine désaminase ainsi qu'une activité uricosurique. Ces composés peuvent être utilisés
25 dans le traitement des désordres physiologiques consécutifs à un excès d'acide urique, des perturbations du système immunitaire et aux agents parasitaires.

Il a été maintenant trouvé que certains composés, dérivés d'indolizine, sont des puissants antagonistes de la liaison des FGFs à ses récepteurs.

Ainsi, la présente invention a pour objet des nouveaux dérivés d'indolizine de formule I,



dans laquelle

- **R₁** représente un radical hydroxy, un radical alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, un radical carboxy, un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone ou un radical de formule :

- 5 • -NR₅R₆
- -NH-SO₂-Alk
- -NH-SO₂-Ph
- -NH-CO-Ph
- -N(Alk)-CO-Ph
- 10 • -NH-CO-NH-Ph
- -NH-CO-Alk
- -NH-CO₂-Alk
- -O-(CH₂)_n-cAlk
- -O-Alk-COOR₇
- 15 • -O-Alk-O-R₈
- -O-Alk-OH
- -O-Alk-C(NH₂):NOH
- -O-Alk-NR₅R₆
- -O-Alk-CN
- 20 • -O-(CH₂)_n-Ph
- -O-Alk-CO-NR₅R₆
- -CO-NH-(CH₂)_m-COOR₇
- -CO-NH-Alk

25 dans lesquelles

- Alk représente un radical alkyle ou un radical alkylène linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone,
- cAlk représente un radical cycloalkyle de 3 à 6 atomes de carbone,
- 30 • n représente un nombre entier de 0 à 5,
- m représente un nombre entier de 1 à 5,
- R₅ et R₆ identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical benzyle,
- 35 • R₇ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone,

- R_8 représente un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical $-\text{CO}-\text{Alk}$,
 - Ph représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, par un ou plusieurs radicaux carboxy ou par un ou plusieurs radicaux alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone,
- 5
- R_2 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone, un radical d'halogénure d'alkyle de 1 à 5 atomes de carbone comportant 3 à 5 atomes d'halogène, un radical cycloalkyle de 3 à 6 atomes de carbone ou un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un ou plusieurs radicaux carboxy ou par un ou plusieurs radicaux alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone,
- 10
- A représente un radical $-\text{CO}-$, $-\text{SO}-$ ou $-\text{SO}_2-$,
 - R_3 et R_4 identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un radical amino, un radical carboxy, un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone, un radical hydroxy, un radical nitro, un radical hydroxyamino, un radical de formule
- 15
- $-\text{Alk}-\text{COOR}_7$
 - $-\text{NR}_5\text{R}_6$
 - $-\text{NH}-\text{Alk}-\text{COOR}_7$
 - $-\text{NH}-\text{COO}-\text{Alk}$
 - $-\text{N}(\text{R}_{11})-\text{SO}_2-\text{Alk}-\text{NR}_9\text{R}_{10}$
 - $-\text{N}(\text{R}_{11})-\text{SO}_2-\text{Alk}$
 - $-\text{N}(\text{R}_{11})-\text{Alk}-\text{NR}_5\text{R}_6$
 - $-\text{N}(\text{R}_{11})-\text{CO}-\text{Alk}-\text{NR}_9\text{R}_{10}$
 - $-\text{N}(\text{R}_{11})-\text{CO}-\text{Alk}$
 - $-\text{N}(\text{R}_{11})-\text{CO}-\text{CF}_3$
 - $-\text{NH}-\text{Alk}-\text{HetN}$
 - $-\text{O}-\text{Alk}-\text{NR}_9\text{R}_{10}$
 - $-\text{O}-\text{Alk}-\text{CO}-\text{NR}_5\text{R}_6$
 - $-\text{O}-\text{Alk}-\text{HetN}$
- 20
- 25
- 30
- 35
- dans lesquels n, m, Alk, R_5 , R_6 , et R_7 , ont la signification donnée précédemment pour R_1 et

- R_9 et R_{10} identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone,
- 5 • R_{11} représente un atome d'hydrogène ou un radical -Alk-COOR₁₂ où R_{12} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical benzyle,
- 10 • HetN représente un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons comportant au moins un atome d'azote et éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi l'azote et l'oxygène

ou R_3 et R_4 forment ensemble un hétérocycle insaturé de 5 à 6 chaînons, à condition toutefois que lorsque R_3 représente un radical alcoxy et R_4 représente un radical -O-Alk-NR₉R₁₀ ou un radical hydroxy, R_1 ne représente pas un radical alcoxy, éventuellement sous la forme de l'un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

15

On préfère un composé de formule I dans laquelle

- R_1 représente un radical hydroxy, un radical alcoxy linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, un radical carboxy, un radical alcoxycarbonyl de 2 à 6 atomes de carbone ou un radical de formule :
 - 20 • -NR₅R₆
 - -NH-SO₂-Alk
 - -NH-SO₂-Ph
 - -NH-CO-Ph
 - -N(Alk)-CO-Ph
 - 25 • -NH-CO-NH-Ph
 - -NH-CO-Alk
 - -NH-CO₂-Alk
 - -O-(CH₂)_n-cAlk
 - -O-Alk-COOR₇
 - 30 • -O-Alk-O-R₈
 - -O-Alk-OH
 - -O-Alk-NR₅R₆
 - -O-Alk-CN
 - -O-(CH₂)_n-Ph
 - 35 • -O-Alk-CO-NR₅R₆
 - -CO-NH-(CH₂)_m-COOR₇
 - -CO-NH-Alk

dans lesquelles

- Alk représente un radical alkyle ou un radical alkylène linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone,
- cAlk représente un radical cycloalkyle de 3 à 6 atomes de carbone,
- n représente un nombre entier de 0 à 5,
- m représente un nombre entier de 1 à 5,
- R₅ et R₆ identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical benzyle,
- R₇ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone,
- R₈ représente un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical -CO-Alk
- Ph représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un ou plusieurs radicaux carboxy ou par un ou plusieurs radicaux alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone,
- R₂ représente un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone, un radical trifluorométhyle, un radical cycloalkyle de 3 à 6 atomes de carbone ou un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, par un ou plusieurs radicaux carboxy ou par un ou plusieurs radicaux alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone,
- A représente un radical -CO-, -SO₂-,
- R₃ et R₄ identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un radical amino, un radical carboxy, un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone, un radical nitro, un radical hydroxyamino, un radical de formule
 - -Alk-COOR₇
 - -NR₅R₆
 - -NH-Alk-COOR₇
 - -NH-COO-Alk
 - -N(R₁₁)-SO₂-Alk-NR₉R₁₀
 - -N(R₁₁)-SO₂-Alk
 - -N(R₁₁)-Alk-NR₅R₆

- $-N(R_{11})-CO-Alk-NR_9R_{10}$
- $-N(R_{11})-CO-Alk$
- $-N(R_{11})-CO-CF_3$
- $-NH-Alk-HetN$

5 dans lesquels n, m, Alk, R_5 , R_6 , et R_7 , ont la signification donnée précédemment pour R_1 et

- R_9 et R_{10} identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène ou un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone,
- 10 • R_{11} représente un atome d'hydrogène ou un radical $-Alk-COOR_{12}$ où R_{12} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone ou un radical benzyle,
- 15 • HetN représente un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons comportant au moins un atome d'azote et éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi l'azote et l'oxygène

éventuellement sous la forme de l'un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

20 On préfère en particulier un composé de formule I dans laquelle

- R_1 représente un radical alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un radical carboxy, un radical $-O-Alk-COOH$ dans laquelle Alk représente un radical alkylène linéaire ou ramifié de 1 à 5 atomes de carbone, un radical de formule $-O-Alk-Ph$ dans laquelle Alk représente un radical alkylène de 1 à 5 atomes de carbone et Ph représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou par un ou plusieurs radicaux alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone ou par un ou plusieurs radicaux carboxy, un radical de formule $-NH-CO-Ph$, un radical de formule $-NH-SO_2-Ph$ ou un radical de formule $-NH-CO-NH-Ph$,

- 30 - R_2 représente un radical alkyle de 1 à 5 atomes de carbone,
- A représente un radical $-CO-$,
- R_3 et R_4 différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical alcoxy de 1 à 5 atomes de carbone, un radical amino, un radical carboxy un radical alcoxycarbonyle de 2 à 6 atomes de carbone,
- 35 éventuellement sous la forme de l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

Parmi les composés de l'invention les composés particulièrement préférés sont les suivants :

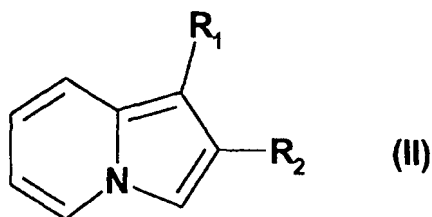
- (4-amino -3-méthoxy phényl) (1-méthoxy 2-méthyl indolizin-3-yl) méthanone
- acide 3-(4-amino -3-méthoxy benzoyl) 2-méthyl indolizin-1-yl carboxylique
- 5 - acide 2-[[3-(4-amino -3-méthoxybenzoyl) 2-méthyl indolizin-1-yl] oxy} acétique
- (4-amino -3-méthoxy phényl) {1-[(4-chlorobenzyl) oxy] 2-méthylindolizin-3-yl} méthanone
- (4-amino -3-méthoxy phényl) {1-[(3-méthoxybenzyl) oxy] 2-méthylindolizin-3-yl} méthanone
- 10 - acide 4-([3-(4-amino -3-méthoxy benzoyl) 2-méthyl indolizin-1-yl] oxy} méthyl) benzoïque
- acide 3-(4-carboxybenzoyl) 2-méthyl indolizin-1-yl carboxylique
- 3-[(1-méthoxy -2-méthyl indolizin-3-yl carbonyl] benzoate de méthyle
- 15 - acide 4-[(1-méthoxy -2-méthyl indolizin-3-yl) carbonyl] benzoïque
- acide 2-amino-5-[(1-méthoxy-2-méthylindolizin-3-yl) carbonyl] benzoïque
- acide 2-amino-5-({1-[(3-méthoxybenzoyl) amino]-2-méthylindolizin-3-yl} carbonyl) benzoïque
- acide 2-amino-5-({2-méthyl-1-[(3,4,5-triméthoxybenzoyl)amino] indolizin-3-yl} carbonyl) benzoïque
- 20 - acide 2-amino-5-({1-[(3-méthoxyphényl) sulfonyl] amino}-2-méthylindolizin-3-yl} carbonyl) benzoïque

éventuellement sous la forme de l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

25

La présente invention concerne également un procédé de préparation des composés de formule I caractérisé en ce que

A) on condense un dérivé d'indolizine de formule II,



30

l'établissement d'un système micro-vasculaire local. Cette angiogénèse d'origine inflammatoire a pour conséquence une ischémie intestinale induite par vasoconstriction. Des taux circulants et locaux de b-FGF importants ont été mesurés chez des patients atteints de ces pathologies (Kanazawa S, Tsunoda T, Onuma E, Majima T, Kagiya M, Kkuchi K., *American Journal of Gastroenterology*, (2001), vol 28, pp 96-822 ; Thorn M, Raab Y, Larsson A, Gerdin B, Hallgren R., *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, (2000), vol 12, pp35-408). Les composés de l'invention présentant une activité anti angiogénique importante dans un modèle d'angiogénèse inflammatoire représentent une thérapie de choix dans ces pathologies.

Les FGFR1 2 et 3 sont impliqués dans les processus de chronogénèse et osteogénèse. Des mutations conduisant à l'expression de FGFRs toujours activés ont été reliées à un grand nombre de maladies génétiques humaines se traduisant par des malformations du squelette comme les syndromes de Pfeiffer, Crouzon, Apert, Jackson-Weiss et Bear-Stevenson cutis gyrata. Certaines de ces mutations affectant plus particulièrement le FGFR3 conduisent notamment à des achondroplasies (ACH), des hypochondroplasies (HCH) et des TD (Thanatophoric dysplasia); ACH étant la forme la plus courante de nanisme. D'un point de vue biochimique l'activation soutenue de ces récepteurs s'effectue par une dimérisation du récepteur en absence de ligand (Chen L., Adar R. , Yang X. Monsonogo E.O., LI C., Hauschka P.V, Yagon A. and Deng C.X., (1999), *The Journ. Of Clin. Invest.*, vol 104 n° 11, pp 1517-1525). Ainsi les composés de l'invention présentant une activité antagoniste de la liaison du b-FGF au FGFR et inhibant ainsi la dimérisation du récepteur représentent une thérapie de choix dans ces pathologies.

Grâce à leur faible toxicité et leurs propriétés pharmacologiques et biologiques, les composés de la présente invention trouvent leur application dans le traitement de tout carcinome ayant un degré de vascularisation important (poumon, sein, prostate, oesophage) ou induisant des métastases (colon, estomac, mélanome) ou étant sensibles au a-FGF ou au b-FGF de manière autocrine ou enfin dans des pathologies de type lymphomes et leucémies. Ces composés représentent une thérapie de choix soit seul soit en association avec une chimiothérapie adaptée. Les composés selon l'invention trouvent également leur application dans le traitement de maladies cardiovasculaires comme l'athérosclérose, la resténose post angioplastie dans le traitement des maladies liés aux complications apparaissant suite à la pose de prothèses endovasculaires et/ou de pontages aorto-coronariens ou d'autres greffes vasculaires et l'hypertrophie cardiaque ou de complications vasculaires du diabète

comme les rétinopathies diabétiques. Les composés selon l'invention trouvent également leur application dans le traitement de maladies inflammatoires chroniques comme l'arthrite rhumatoïde ou les IBD. Enfin les composés selon l'invention peuvent être utilisés dans le traitement des achondroplasies (ACH), des hypochondroplasies (HCH) et des TD (Thanatophoric dysplasia).

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

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

Les compositions pharmaceutiques selon la présente invention sont administrées de préférence par voie orale.

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

Lorsqu'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on mélange l'ingrédient actif principal avec un véhicule pharmaceutique tel que la gélatine, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc, la gomme arabique ou analogues.

On peut enrober les comprimés de saccharose ou d'autres matières appropriées ou encore on peut les traiter de telle sorte qu'ils aient une activité prolongée ou retardée et qu'ils libèrent d'une façon continue une quantité prédéterminée de principe actif.

On obtient une préparation en gélules en mélangeant l'ingrédient actif avec un diluant et en versant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

13

Une préparation sous forme de sirop ou d'éllixir peut contenir l'ingrédient actif conjointement avec un édulcorant, acalorique de préférence, du méthylparabén et du propylparabén comme antiseptiques, ainsi qu'un agent donnant du goût et un colorant approprié.

5

Les poudres ou les granules dispersibles dans l'eau peuvent contenir l'ingrédient actif en mélange avec des agents de dispersion ou des agents mouillants ou des agents de mise en suspension, comme la polyvinylpyrrolidone, de même qu'avec des édulcorants ou des correcteurs du goût.

10

Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs.

15

Dans les compositions pharmaceutiques selon la présente invention, le principe actif peut être aussi sous forme de complexe d'inclusion dans des cyclodextrines, leurs éthers ou leurs esters.

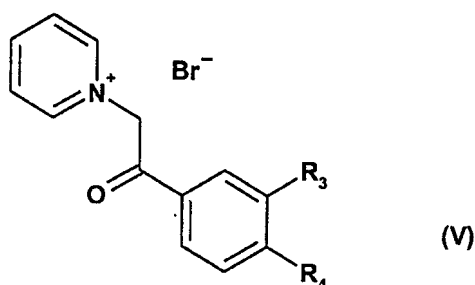
20

La quantité de principe actif à administrer dépend, comme toujours, du degré de progression de la maladie ainsi que de l'âge et du poids du patient.

Les compositions selon l'invention, pour une administration orale, contiennent donc des doses recommandées de 0,01 à 700 mg.

25

Les exemples suivants, donnés à titre non limitatif, illustrent la présente invention.



5 lesquels ensuite sont soumis à une cycloaddition 1,3-dipolaire avec l'acrylate d'éthyle ou un dérivé halogéné de crotonate d'éthyle en présence d'un oxydant pour obtenir les composés de formule Ia dans laquelle R_1 représente un radical éthoxycarbonyl et R_2 représente un atome d'hydrogène ou un radical un radical d'halogénure d'alkyle.

10

6. Composition pharmaceutique contenant en tant que principe actif un composé de formule I, selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 éventuellement en association avec un ou plusieurs excipients inertes et appropriés.

15

7. Composition pharmaceutique selon la revendication 6 utile dans le traitement des maladies nécessitant une modulation des b-FGF's.

20

8. Composition pharmaceutique selon la revendication 6 utile dans le traitement des carcinomes ayant un degré de vascularisation important tels que le 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.

25

9. Composition pharmaceutique selon la revendication 6 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
- 30