



No. 13-001349- -00001-0000

Fecha: 2013-07-12 08:49:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Follos: 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: 13-001-349

Solicitante: SANOFL

Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

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

Gaceta: 665 de 15 de abril de 2013, No. de publicación 361

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

621.25.42

Número telefónico

621.26.31

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

2

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

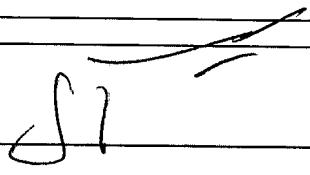
☒

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 13-001-349

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:

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 13-001-349, 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

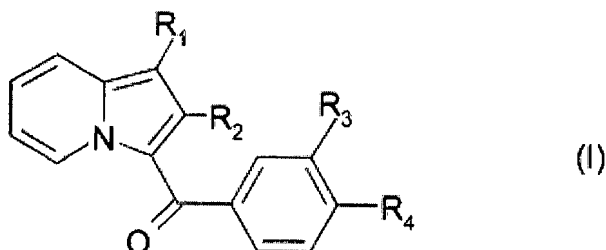
Asiste a **TECNOQUÍMICAS S.A.**, legítimo interés para presentar esta oposición, pues la eventual concesión de la solicitud restringiría injustificadamente el empleo de ciertas sustancias, derivados y procesos que a nuestro juicio carecen de nivel inventivo, en detrimento de sus legítimos intereses comerciales. 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 13-001-349, que revela derivados de indolizina 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 Claridad y Soporte en la descripción

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



en donde el radical R1 representa un número elevado de posibilidades, tal como vemos a continuación:

- . 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,
- . un grupo -OR₅, -O-Alk-OR₅, -O-Alk-COOR₅, -O-Alk-OR₅, -O-Alk-NR₅R₆, -O-Alk-NR₇R₈, 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, -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, COOAlk-NR7R8 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 alquilos, -CF3, -CN, -COOR5, -Alk-OR5, -Alk-COOR5, -CONR5R6, -CONR7R8, -CO-NR5-OR6, -CO-NR5-SO2R7 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

Dicho 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.

Al observar el contenido de las reivindicaciones dependientes 2 y 3 se encuentra que el grupo R1 en efecto, posee una gran cantidad de radicales de diferente funcionalidad y complejidad tal que es posible encontrar una multiplicidad de compuestos incluidos allí:

2. Compuesto según la reivindicación 1 en los que R1 representa un grupo -OR5, -O-Alk-OR5, -COOR5, -O-Alk-COOR5 o un grupo fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios grupos alquilos o -COOR5, en los que R5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, y Alk representa una cadena alquilenos que comprende 1 ó 2 átomos de carbono, o un grupo heteroarilo, preferentemente piridinilo.

3. Compuestos según la reivindicación 1 ó 2 en los que R1 representa un grupo -OR5, -O-Alk-OR5, -O-Alk-COOR5 o un grupo fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios grupos alquilos o -COOR5, en los que R5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo y Alk representa una cadena alquilenos que comprende 1 ó 2 átomos de carbono, o un grupo heteroarilo, preferentemente piridinilo.

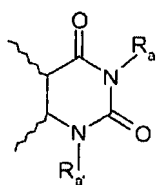
Lo anterior ocurre también en la reivindicación 5, en la cual se revela que los radicales R3 y R4 se unen para formar un heterociclo nitrogenado de 6 miembros que puede tener las posibilidades (A), (B) o (C):

5. Compuestos de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, 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:

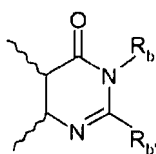
- . Ra representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o halógenoalquilo, -OR5, -Alk-OR5, -Alk'-COOR5, -NR5R6, -Alk-NR7R8, -Alk-CN, -NR5-COOR6, -Alk'-CO-NR5R6, -Alk-CO-NR5-OR6, -O-Alk-COOR5, un grupo heteroarilo, -Alk-heteroarilo, o -Alk-arilo en los que el grupo arilo o heteroarilo está sustituido opcionalmente con un grupo alquilo o un átomo de halógeno,
- . Ra' representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o -Alk-OR5,
- . Rb representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o -Alk-COOR5,
- . Rb' representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, halógenoalquilo o -Alk-

COOR5,

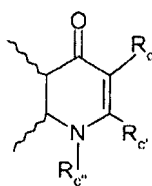
- . Rc representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, -COOR5, CN, -CO-NR5R6, -CO-NR7R8, un heteroarilo o un Alk-heteroarilo,
- . Rc' representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo,
- . Rc'' representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o alquénilo, comprendiendo dichos grupos alquilos o alquénilos citados anteriormente de 1 a 4 átomos de carbono,
- . R5 y R6 representan átomos de hidrógeno o grupos alquilos o halógenoalquilos, comprendiendo dichos grupos alquilos y halógenoalquilos 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 alquilenos lineal o ramificada que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, y
- . Alk' representa una cadena alquilenos lineal, ramificada, cíclica o parcialmente cíclica, que comprende de 1 a 4 átomos de carbono.



(A)



(B)



(C)

(Estructuras A, B, C)

Como vemos, las estructuras A, B, C son muy distintas entre si, por tanto existen diferencias estructurales, de comportamiento o función entre ellas.

Continuando con nuestro análisis, es importante resaltar que de la lectura de la solicitud en estudio, se observa además que los ejemplos de obtención de los compuestos sustentado en el capítulo descriptivo son sólo algunos comparados con la gran cantidad de compuestos incluidos en la reivindicación principal.

Adicional a lo anterior, en la mencionada reivindicación principal se encuentran incluidas moléculas simples y otras de complejidad significativa, incluso moléculas que ya se encuentran en el estado de la técnica y otras muy complejas que ni siquiera pueden ser derivables de manera sencilla de la fórmula Markush (I) presentada.

Por otro lado, 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.

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 sí solas confieren un efecto técnico terapéutico en un individuo.

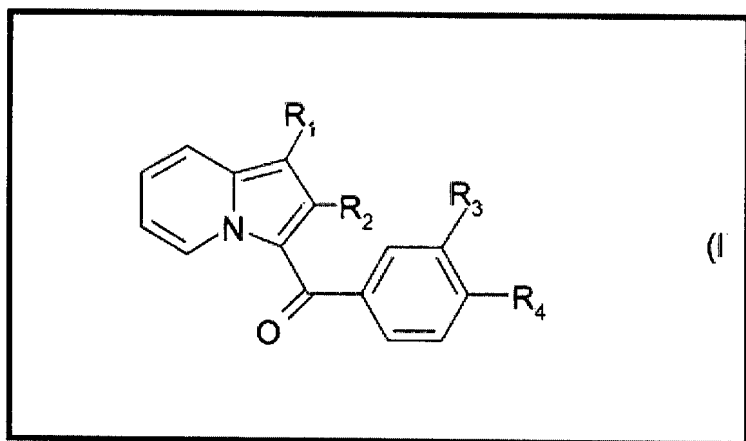
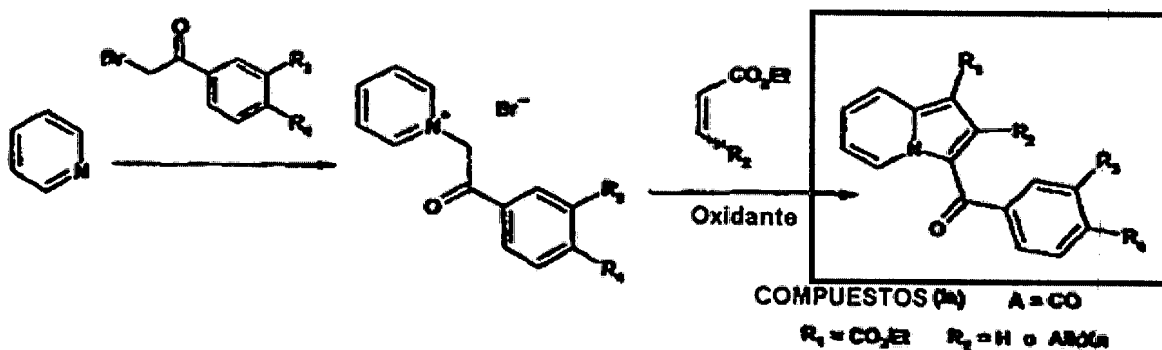
En conclusión, las reivindicaciones no son claras ni concisas y tampoco tienen soporte en la descripción; por tanto, no cumplen con el requisito de unidad de invención. Por lo anterior la concesión del privilegio patentario solicitado, en caso de concederse, haría nulo el derecho de acuerdo con lo descrito 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 un poco más en cuanto a la falta de requisitos para la patentabilidad total o parcial de la solicitud, se ha observado lo siguiente:

Objeción al Nivel inventivo

El problema técnico presentado por el solicitante es la necesidad de proveer nuevos compuestos derivados de indolizina como inhibidores de los FGF 5 (Factores de Crecimiento de Fibroblastos). Teniendo en cuenta esto, y luego de una búsqueda en el estado de la técnica, se considera que los compuestos mencionados en las reivindicaciones como solución del problema técnico, con cambios menores, ya han sido revelados por el mismo solicitante desde el año 2002 en el documento **ES 2 247 540**, veamos:

ES 2 247 540 T3



Como se observa, la molécula resultante de la reacción de oxidación obedece a la misma fórmula presentada en la reivindicación 1 de la presente solicitud colombiana.

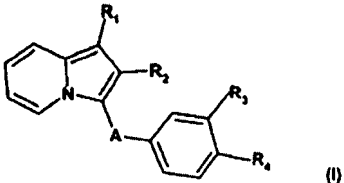
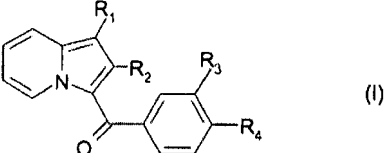
Por otro lado, en la solicitud en trámite 13-001-349 se proporcionan estudios y resultados obtenidos por derivados de indolizina *similares* a los de la anterioridad mencionada; por lo tanto, no existen datos que permitan la comparación del comportamiento biológico o del rendimiento del procedimiento de obtención de los



activos reclamados con los revelados en el estado del arte. De acuerdo con lo anterior, 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 2247540.

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:

ES 2247540		SOLICITUD CO 13-001-349									
											
45											
50											
55											
Compuestos de fórmula Ia											
<table><tr><th>Ejemplo</th><th>R'</th><th>Rendimiento (%)</th><th>Punto de fusión</th></tr><tr><td>69</td><td>CH₂CH₂H₂-2Cl</td><td>90</td><td>173°C</td></tr></table>		Ejemplo	R'	Rendimiento (%)	Punto de fusión	69	CH ₂ CH ₂ H ₂ -2Cl	90	173°C		
Ejemplo	R'	Rendimiento (%)	Punto de fusión								
69	CH ₂ CH ₂ H ₂ -2Cl	90	173°C								

Además y de acuerdo a lo que se ha analizado en cuanto a la claridad de la solicitud, ésta no posee evidencia suficiente para todas y cada una de las modalidades de realización de la invención reclamadas por la reivindicación principal; los siguientes cuadros presentados por el solicitante en la solicitud

colombiana únicamente permiten evaluar 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, demostrando así que tan sólo una cantidad mínima de moléculas fueron evaluadas y por tanto no demuestran de ninguna manera la generalidad reclamada.

5 **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).

N° de compuesto	Porcentaje de inhibición de la angiogénesis (%)	
	3nM	30nM
87	41	33
88	39	33
89	39	46
90	26	46
96	123	129
105	25	105

10 **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).

N° de compuesto	Porcentaje de inhibición de la proliferación (%)	
	30nM	300nM
69	26	49
66	17	45
96	123	129
105	14	123

Tabla 3: Efecto de los antagonistas de los FGF-R en un modelo de angiogénesis

inflamatoria en el peso seco de las pieles o en su contenido en colorante rojo carmin.

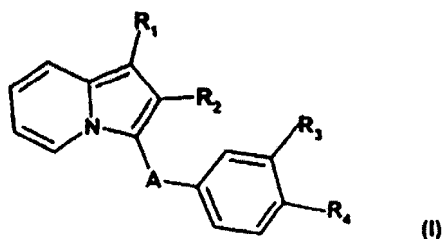
Modelo de angiogénesis inflamatoria	Inhibición en % del parámetro inflamatorio (masa del granuloma)	Inhibición en % del parámetro angiogénico (contenido en colorante)
Compuesto N° 76 ; 10 mg/kg.	19	23
Compuesto N° 62 (ejemplo 11) ; 10 mg/kg.	38	43
Compuesto N° 35 (ejemplo 1) ; 30mg/kg	36	36
Compuesto N° 1 ; 30mg/kg	24	44
Compuesto N° 11 ; 10 mg/kg.	23	14
Compuesto N° 20 ; 30mg/kg	28	25
Compuesto N° 15 (ejemplo 8) ; 30mg/kg	21	21
Compuesto N° 69 ; 30mg/kg	35	11
Compuesto N° 76 ; 10 mg/kg.	19	23

Así entonces, no existe evidencia real de la ventaja técnica de los compuestos reclamados ya que únicamente se presentan datos de ensayos biológicos que han sido obtenidos por una mínima muestra de los componentes de la misma solicitud; por tanto, no es posible comparar el efecto sorprendente o inesperado de los compuestos reclamados frente a los del estado de la técnica con otros, ni siquiera con muchos compuestos de la misma solicitud.

Documento ES 2 247 540

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, como se había señalado antes, 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 (p.2, línea 30) de la misma manera en que lo pretende hacer la solicitud en estudio 13-001-349:



Como se puede observar, la estructura de la formula Markush es muy similar a la reclamada por la solicitud colombiana en trámite. Adicionalmente, el problema planteado por el solicitante es el mismo.

En efecto, los ejemplos 1 a 214 de dicha 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, sin embargo, 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 en mención (p. 42, líneas 6, 35 y 51) :

Los compuestos de la invención son activos por vía oral a dosis de 0,1 a 100 mg/kg

Teniendo en cuenta que en la solicitud colombiana en trámite, en la mayoría de los casos se empleó 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 en la presente solicitud 13-001-349 no demuestran una actividad biológica mejorada con respecto a aquellos compuestos divulgados por el documento ES 2 247 540, por lo cual, esta solicitud no cumple con el requisito de nivel inventivo.

Referencia a Usos

Las reivindicaciones 15 a 18 se refieren a la utilización de los compuestos en el tratamiento y en la prevención de las enfermedades, por tanto, llamamos la atención del Examinador sobre este hecho en particular para que se realicen las debidas aclaraciones al respecto.

Método de tratamiento

Es importante resaltar que dentro del alcance de la invención limitado por la descripción se incluye un método de tratamiento (pág. 74, líneas 25 a 31):

La presente invención, según otro de sus aspectos, se refiere igualmente a un método de tratamiento de las patologías indicadas anteriormente, que comprende la 30

administración, a un paciente, de una dosis eficaz de un compuesto según la invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o hidratos o solvatos.

Se llama la atención de ese Despacho sobre este hecho con el fin de vigilar desde este punto de vista cualquier modificación que se realice en este aspecto.

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 ES 2 247 540 de Bono et al., *"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 de enero de 2005. Portada, página 1, 2, 40 - 42, y reivindicaciones.

VII. ANEXOS

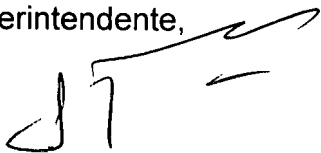
Para efectos del trámite correspondiente, me permito anexar al presente escrito los siguientes anexos:

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 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.

5



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0064016

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	50005-01-04	PRESENTACION DE OBSERVACIONES A SOLICITUDES	1632	OPOSICION NUEVA CRACION / PRESENTACION
			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. 13-001349- -00001-0000

Fecha: 2013-07-12 08:49:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Follos: 24

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

Junio 28 de 2013 - 09:29:12

18

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0064019
		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	1608 N.CREACION PRORROGA DE TERMINOS O PLAZO ADICIONAL	103.000.00	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. 13-001349- -00001-0000
Fecha: 2013-07-12 08:49:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 24



AA 328677
 RAMIREZ MARRANO
 NOTARIA TERCERA
 ENCARGADO

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
 TERCERO (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 de 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

Como Notario Veintitres de este Círculo
 hago constar que esta fotocopia es fiel a la original
 con su fotocopia auténtica que se tiene

4539
 OCT 23

LUZ MERY CORREA
 ELABORACION DE ESCRITURAS
 Notaría 3 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 titulo 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.-----

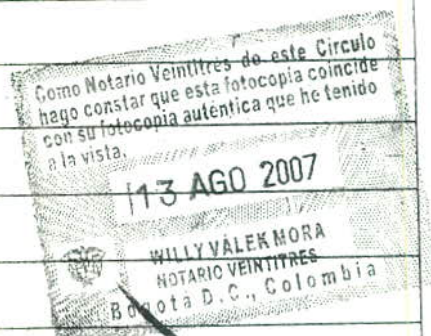
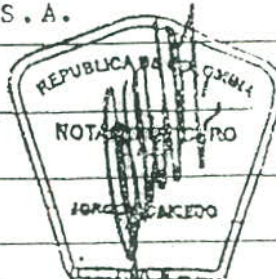
Leído el presente instrumento al otorgante, lo aprobó y en constancia firma conmigo el Notario de todo lo cual doy fe.-----

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 corrigió en la hoja número AA 3286877. ENMENDADO "OCTUBRE" VALE.

Juan m. Barberi

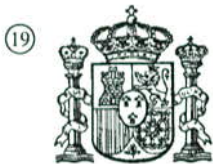
JUAN MANUEL BARBERI OSPINA

En rep. de TECNOQUIMICAS S.A.



El Notario Tercero de Cali

Dr. JORGE ENRIQUE CAICEDO ZAMORANO



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 247 540**
⑤① Int. Cl.⁷: **C07D 471/04**, A61K 31/437
A61P 35/00, A61P 9/00
A61P 29/00
// (C07D 471/04, C07D 221:00)
C07D 209:00

⑫ **TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA** T3
⑧⑥ Número de solicitud europea: **03730302 .1**
⑧⑥ Fecha de presentación : **02.04.2003**
⑧⑦ Número de publicación de la solicitud: **1495023**
⑧⑦ Fecha de publicación de la solicitud: **12.01.2005**

⑤④ Título: **Nuevos derivados de indolizina 1,2,3 sustituida, inhibidores de los FGF, su procedimiento de preparación y las composiciones farmacéuticas que los contienen.**

③⑩ Prioridad: 04.04.2002 FR 02 04220	⑦③ Titular/es: Sanofi-Aventis 174, avenue de France 75013 Paris, FR
④⑤ Fecha de publicación de la mención BOPI: 01.03.2006	⑦② Inventor/es: Badorc, Alain; Bono, Françoise; Bordes, Marie-Françoise; Guillo, Nathalie y Herbert, Jean-Marc
④⑤ Fecha de la publicación del folleto de la patente: 01.03.2006	⑦④ Agente: Elzaburu Márquez, Alberto

ES 2 247 540 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

ES 2 247 540 T3

DESCRIPCIÓN

Nuevos derivados de indolizina 1,2,3 sustituida, inhibidores de los FGF, su procedimiento de preparación y las composiciones farmacéuticas que los contienen.

La presente invención tiene por objeto nuevos derivados de indolizina 1,2,3 sustituida, que son inhibidores de los FGF (Factor básico del Crecimiento Fibroblástico), su procedimiento de preparación y las composiciones farmacéuticas que los contienen.

Los FGF son una familia de polipéptidos sintetizados por un gran número de células durante el desarrollo embrionario y por células de los tejidos adultos e diversas condiciones patológicas.

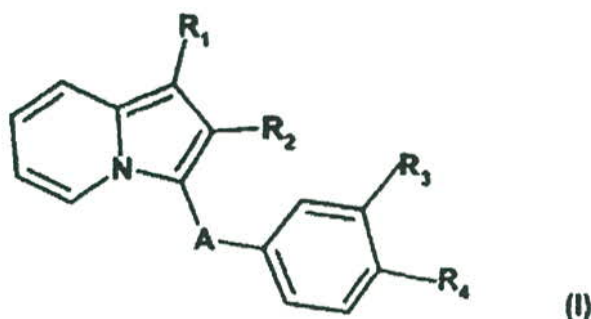
Se conocen ciertos derivados de naftiridin diaminas y de las ureas correspondientes que son inhibidores selectivos de FGF-1 (Batley B. *et al.*, *Life Sciences*, (1998), vol 62 nº 2, p 143-150; Thompson A. *et al.*, *J. Med. Chem.*, (2000), vol 43, p. 4200-4211).

En las solicitudes de patentes y patentes US 4 378 362, FR 2 341 578, GB 2 064 536, EP 0 097 636, EP 302 792, EP 0 382 628 y EP 0 235 111 se describen ciertos derivados de indolizina. Estos compuestos son útiles en el tratamiento de la angina de pecho y de la arritmia. Las propiedades inhibidoras de la translocación cálcica se describen para ciertos de estos compuestos.

La solicitud de patente EP 0 022 762 describe igualmente ciertos derivados de indolizina que poseen una actividad inhibidora de la xantina oxidasa y de la adenosina desaminasa, así como una actividad uricosúrica. Estos compuestos pueden utilizarse en el tratamiento de los trastornos psicológicos debidos a un exceso de ácido úrico, perturbaciones del sistema inmunitario y a agentes parasitarios.

Se ha encontrado ahora que ciertos compuestos, derivados de indolizina, son potentes antagonistas de la unión de los FGF a sus receptores.

Así, la presente invención tiene por objeto nuevos derivados de indolizina de fórmula I,



en la que:

- R1 representa un radical hidroxilo, un radical alcoxi lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono, un radical carboxi, un radical alcóxicarbonilo de 2 a 6 átomos de carbono o un radical de fórmula:

- -NR₅R₆
- -NH-SO₂-Alk
- -NH-SO₂-Ph
- -NH-CO-Ph
- -N(Alk)-CO-Ph
- -NH-CO-NH-Ph
- -NH-CO-Alk
- -NN-CO₂-Alk
- -O-(CH₂)_n-cAlk

Rendimiento: 67%

Punto de Fusión: 85°C

5 Ejemplo 213

Clorhidrato de 2-[[[2-(dibutilamino) etil] sulfonyl] 2-metoxi 4-[(1-metoxi 2-fenil indolizin-3-il) carbonil] anilino] acetato de bencilo

10 Este compuesto se ha obtenido según el mismo modo de operación que el ejemplo 212 etapa A por alquilación de 2-(dibutilamino) N-{2-metoxi 4-[(1-metoxi 2-metil indolizin-3-il) carbonil] fenil}-1-etanosulfonamida, con bromoa-

15 Se obtiene después de salificación con ácido clorhídrico 1N en éter etílico un polvo amarillo (clorhidrato, hemihidrato).

Rendimiento: 55%

Punto de Fusión: 95°C

20 Ejemplo 214

Clorhidrato del ácido 2-[[[2-(dibutilamino) etil] sulfonyl] 2-metoxi 4-[(1-metoxi 2-fenil indolizin-3-il) carbonil] anilino] acético

25 Este compuesto se ha obtenido según el mismo modo de operación que el ejemplo 212 etapa B por hidrogenación de 2-[[[2-(dibutilamino) etil] sulfonyl] 2-metoxi 4-[(1-metoxi 2-fenil indolizin-3-il) carbonil] anilino] acetato de bencilo compuesto del ejemplo 213, con ciclohexeno en presencia de Pd/C en etanol. Se obtiene después de salificación con ácido clorhídrico 1N en éter etílico un polvo amarillo (clorhidrato, 1,5H₂O).

30 Rendimiento: 75%

Punto de Fusión: 113°C

35 Ejemplo 215

Estudio de la unión ¹²⁵I - b-FGF al Receptor purificado FGF R α IIIc por análisis de centelleo por proximidad

40 Placas NBS (placa sólida blanca NBS, pocillo 96, CORNING 3600) se revisten con 100 μ l de gelatina al 0,1% por pocillo, 2 horas a 37°C. Al término de la incubación, se elimina el revestimiento, se enjuagan y se secan bien las placas. Se distribuyen 100 μ l de tampón de Binding (Tampón Bis Tris 40 mM pH 7,0) en las placas.

45 Las diluciones de los compuestos de la invención se reparten en los pocillos a razón de 10 μ l / pocillo. Se distribuyen a continuación 10 μ l / pocillo de b-FGF (AMERSHAM ARM 35050) y 10 μ l / pocillo de FGF R α III c (R&D Systems 658 FR). Se añaden después 10 μ l / pocillo de ¹²⁵I-bFGF (Dupont NEN NEX 268 - Actividad específica > 70 μ Ci) y 50 μ l / pocillo de bolas SPA (AMERSHAM RPQN 00019). Se agita algunos segundos la placa y se incuba 60 minutos a 37°C y al abrigo de la luz.

50 Al término de la incubación, la placa se lee en un contador de radioactividad MIBROBETA TRILUX (: WALLAC - PERKINELMER)

Los compuestos de la invención han mostrado una actividad específica comprendida entre 10⁻⁶ M y 10⁻⁹ M.

55 Ejemplo 216

Efectos de los compuestos de la fórmula I sobre la proliferación de HUVEC frente a 30 ng/ml de b-FGF ó 10 ng/ml de a-FGF

60 Revestir las placas de 24 pocillos (FALCON PRIMARIA) con 200 μ l de una disolución de fibronectina (50 μ g / ml preparada en PBS) / pocillo.

Sembrar a razón de 30000 células / ml / pocillo en un medio RPMI 1640 + 10% SVF + 1% Glutamina + mezcla Heparina-ECGF (HE).

65 Incubar a 37°C, 5% CO₂ el tiempo que las células se adhieren.

Disolver los productos y preparar disoluciones en el DMSO / medio de reacción que tiene una concentración final de 1 μ M final a 10⁻⁷ M.

ES 2 247 540 T3

Después de la adhesión de las células durante 6 horas a 37°C en presencia de 5% CO₂, el medio se reemplaza por RPMI 1640 0,1% SVF + Glutamina +HE.

Para la derivatización, se utiliza como control negativo 0,1% SVF, como control positivo 0% SVF y como patrón 0,1% SVF + 30 ng/ml de b-FGF ó 10 ng/ml de a-FGF. Se incuba a continuación 24 horas a 37°C en presencia de 5% CO₂.

El segundo día las células se enjuagan con 1 ml de PBS y 200 µl de tripsina, a continuación se recuperan en isotón. Se procede a la numeración ($n > 9 \mu\text{m}$)

En este ensayo de proliferación de células endoteliales inducida por el b-FGF o el a-FGF, los compuestos de la invención han demostrado una actividad específica comprendida entre 10^{-5} M y 10^{-9} M.

Ejemplo 217

Modelo de angiogénesis in-vitro

Preparar los geles distribuyendo en cada pocillo en un sistema ChamberSlide (Sistema de cultivo Biocoat Cellware revestido de colágeno de cola de rata, Tipo I, 8-pocillos: Becton Dickinson 354630) 160 µl de matrigel diluido a 1/6 (Matrigel de factor de crecimiento reducido: Becton Dickinson 356230) en colágeno (Colágeno de cola de rata, tipo I: Becton Dickinson 354236). Dejar gelificar durante 1 hora a 37°C.

Sembrar las células endoteliales venosas humanas (HUVEC ref:C-015-10C - cascade Biologics, INC) o arteriales de cerdo (PAEC) a $15 \cdot 10^3$ células/pocillo en 400 µl de medio EBM (Clonetics C3121) + 2% FBS + hEGF 10 µg/ml para las HUVEC y DMEM + 3% SVF + Glutamina 2 mM + piruvato de sodio 1 mM + Ácidos Aminados No Esenciales 1% (GIBCO) para las PAEC.

Estimular con el b-FGF (TEBU/Peprotech) a 10 ng/ml o el a-FGF (TEBU/Peprotech) a 10 ng/ml en presencia o no de productos de la invención durante 24h a 37°C en presencia de 5% CO₂.

Después de 24 horas, fijar las células y colorear la lámina al tricromo de Masson antes de la observación al microscopio con objetivo X4 y análisis de imagen (aplicación BIOCOM, Visiolab 2000).

Para el ensayo de angiogénesis *in vitro* inducido por el b-FGF o el a-FGF, los compuestos de la invención han mostrado una actividad específica comprendida entre 10^{-7} M y 10^{-11} M.

Ejemplo 218

Modelo de angiogénesis inflamatoria en el ratón

La angiogénesis se requiere para el desarrollo de enfermedades inflamatorias crónicas como la artritis reumatoide, los IBD, pero también el desarrollo de tumores sólidos. La formación de nuevos vasos permite no solamente la perfusión de los tejidos patológicos sino también el transporte de citocinas responsables del establecimiento del carácter crónico de la enfermedad.

El modelo descrito por Colville-Nash P y al (*D. JPET.*, 1995, vol 274 n° 3, págs 1463-1472) permite estudiar los agentes farmacológicos susceptibles de modular la aparición de la angiogénesis.

Los animales, ratones blancos no consanguíneos de aproximadamente 25 g se anestesian con pentobarbital sódico (60 mg/kg; Sanofi Nutrición Salud animal) por vía intraperitoneal.

Se crea una bolsa de aire sobre la espalda del ratón por inyección subcutánea de 3 ml de aire.

Después de despertarse, los animales reciben un tratamiento en general por cebado y reciben una inyección de 0,5 ml de adyuvante de Freund (Sigma) con 0,1% de aceite de crotón (Sigma) en la bolsa.

Siete días después, los ratones se anestesian de nuevo y se colocan en una placa calentadora a 40°C. Se inyecta un ml de carmín rojo (5% en 10% de gelatina - Aldrich Chemicals) en la vena de la cola. Los animales a continuación se ponen a 4°C durante 2-3 horas.

Se toman las pieles a continuación y se ponen a secar durante 48 horas en una estufa a 56°C. Los tejidos secos se pesan y se colocan en 1,8 ml de tampón digestivo (ditiotritol 2 mM, Na₂HPO₄ 20mM, EDTA 1 mM, papaína 12U/ml) durante 24 horas.

El colorante es entonces disuelto en 0,2 ml de NaOH 5M. Las pieles se centrifugan a 2000 g durante 10 min. Los sobrenadantes se filtran sobre membranas de acetato de celulosa de 0,2 µm. Los filtrados se leen en un espectrofotómetro a 492 nm frente a una escala patrón de rojo carmín.

ES 2 247 540 T3

Se estudian dos parámetros: el peso seco del granuloma y la cantidad de colorante después de la digestión de los tejidos.

Los resultados se expresan en valores medios ($\pm$ etm). Las diferencias entre los grupos se ensayan con un ANOVA seguido de un ensayo de Dunnet, en el que el grupo de referencia es el grupo "patrón disolvente".

Los compuestos de la invención son activos por vía oral a dosis de 0,1 a 100 mg/kg

Ejemplo 219

Modelo de angiogénesis MATRIGEL en el ratón

El modelo descrito por Passaniti *et al.* (*Laboratory Investigation* (1992) 67(4) p. 519-524) permite estudiar los agentes farmacológicos susceptibles de modular la aparición de la angiogénesis específicamente inducida por el bFGF. Al Matrigel (Beckton Dickinson) mantenido en forma líquida a 4°C se añade FGF2 (Peprotech) a razón de 300 ng/ml. Después de homogeneización, la mezcla (0,5 ml) se inyecta por vía subcutánea en la parte baja de la espalda de los ratones negros hembras (C57/B16) de aproximadamente 20 g anteriormente anestesiados con pentobarbital sódico (60 mg/kg; Sanofi Nutrición Salud animal) por vía intraperitoneal. Los animales se tratan por cebado. Después de 5 días, los ratones se anestesian de nuevo, y la piel de la parte baja de la espalda se toma, en este estadio, se evalúan las diferencias cualitativas de vascularización del granuloma (puntuadas) y se fotografían los granulomas. Se efectúa a continuación una medida del ADN en los granulomas para cuantificar la celularidad de éstos. Para esto, los granulomas aislados son digeridos por collagenasa (3 mg/ml) toda una noche a 37°C. Después de centrifugación a 850 g durante 10 min, el sobrenadante se separa y el residuo se recoge en disolución en 1,2 ml de tampón PBS que contiene 1 mM CaCl_2 , 1 mM MgCl_2 y 5 mM de glucosa. La cantidad de DNA presente se mide con ayuda de un kit (Cyquant-GR®, sonda Molecular) siguiendo las instrucciones del fabricante.

Los resultados se expresan en valores medios ($\pm$ etm). Las diferencias entre los grupos se ensayan con un ANOVA seguido de un ensayo de Dunnet, en el que el grupo de referencia es el grupo "patrón disolvente".

Para los estudios histológicos, los granulomas se toman con el músculo y la piel, se fijan una noche en una disolución de formaldehído al 10% y se incluyen en parafina (Embedder Leica®). Los granulomas a continuación se cortan con ayuda de un microtomo (Leica) y se colorean con el colorante Tricromo de Mason. La neovascularización de los granulomas se evalúa entonces. Los niveles de vascularización están comprendidos entre un valor de 0 y 5.

Los compuestos de la invención son activos por vía oral a dosis de 0,1 a 100 mg/kg

Ejemplo 220

Modelo de angiogénesis tumoral en el ratón

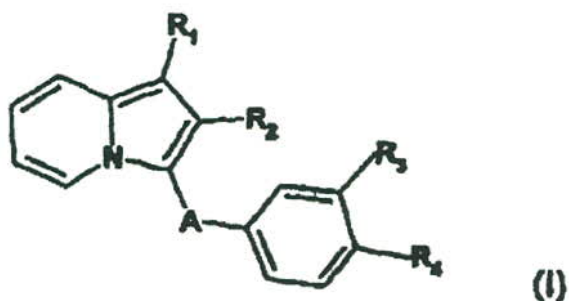
Este modelo permite estudiar los agentes farmacológicos susceptibles de modular la aparición de la angiogénesis específicamente inducida por el desarrollo tumoral. Ratones C56/B16 de aproximadamente 20 g se anestesian con pentobarbital sódico (60 mg/kg; Sanofi Nutrición Salud animal) por vía intraperitoneal. Los tumores se establecen por inyección subcutánea en la espalda de células Lewis Lung de ratón a razón de 2×10^5 células/ratón. Después de 5 días, los ratones se tratan todos los días por cebado. El tamaño de los tumores se mide 2 veces por semana durante 21 días y se calcula el volumen tumoral utilizando la fórmula: $[\pi/6(\omega_1 \times \omega_2 \times \omega_2)]$, donde ω_1 representa el diámetro más grande y ω_2 representa el diámetro más pequeño.

Los resultados se expresan en valores medios ($\pm$ etm). Las diferencias entre los grupos se ensayan con un ANOVA seguido de un ensayo de Dunnet, en el que el grupo de referencia es el grupo "patrón disolvente".

Los compuestos de la invención son activos por vía oral a dosis de 0,1 a 100 mg/kg

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula I,



en la que:

- R_1 representa un radical hidroxilo, un radical alcoxi lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono, un radical carboxi, un radical alcoxycarbonilo de 2 a 6 átomos de carbono o un radical de fórmula:

- $-NR_5R_6$
- $-NH-SO_2-Alk$
- $-NH-SO_2-Ph$
- $-NH-CO-Ph$
- $-N(Alk)-CO-Ph$
- $-NH-CO-NH-Ph$
- $-NH-CO-Alk$
- $-NH-CO_2-Alk$
- $-O-(CH_2)_n-cAlk$
- $-O-Alk-COOR_7$
- $-O-Alk-O-R_8$
- $-O-Alk-OH$
- $-O-Alk-C(NH_2):NOH$
- $-O-Alk-NR_5R_6$
- $-O-Alk-CN$
- $-O-(CH_2)_n-Ph$
- $-O-Alk-CO-NR_5R_6$
- $-CO-NH-(CH_2)_m-COOR_7$
- $-CO-NH-Alk$

en las que

- Alk representa un radical alquilo o un radical alquilenol lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono
- $cAlk$ representa un radical cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono,
- n representa un número entero de 0 a 5,

- m representa un número entero de 1 a 5,
- R_5 y R_6 iguales o diferentes representan cada uno un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o un radical bencilo,
- R_7 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono,
- R_8 representa un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o un radical -CO-Alk,
- Ph representa un radical fenilo opcionalmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno, por uno o varios radicales alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, uno o varios radicales carboxi o por uno o varios radicales alcóxicarbonilo de 2 a 6 átomos de carbono,
- R_2 representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, un radical de halógeno de alquilo de 1 a 5 átomos de carbono que comprende de 3 a 5 átomos de halógeno, un radical cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono o un radical fenilo opcionalmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno, por uno o varios radicales alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, uno o varios radicales carboxi o por uno o varios radicales alcóxicarbonilo de 2 a 6 átomos de carbono,
- A representa un radical -CO-, -SO- o -SO₂-,
- R_3 y R_4 iguales o diferentes representan cada uno un átomo de hidrógeno, un radical alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, un radical amino, un radical carboxi, un radical alcóxicarbonilo de 2 a 6 átomos de carbono, un radical hidroxil, un radical nitro, un radical hidroxiamino, un radical de fórmula
 - -Alk-COOR₇
 - -NR₅R₆
 - -NH-Alk-COOR₇
 - -NH-COO-Alk
 - -N(R₁₁)-SO₂-Alk-NR₉R₁₀
 - -N(R₁₁)-SO₂-Alk
 - -N(R₁₁)-Alk-NR₅R₆
 - -N(R₁₁)-CO-Alk-NR₉R₁₀
 - -N(R₁₁)-CO-Alk
 - -N(R₁₁)-CO-CF₃
 - -NH-Alk-HetN
 - -O-Alk-NR₉R₁₀
 - -O-Alk-CO-NR₅R₆
 - -O-Alk-HetN

en las que n, m, Alk, R_5 , R_6 , y R_7 , tienen el significado anteriormente dado para R_1 y

- R_9 y R_{10} iguales o diferentes representan cada uno un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono,
- R_{11} representa un átomo de hidrógeno o un radical -Alk-COOR₁₂ donde R_{12} representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o un radical bencilo,
- HetN representa un heterociclo a 5 o 6 miembros que comprende al menos un átomo de nitrógeno y opcionalmente otro heteroátomo elegido entre nitrógeno y oxígeno

o R_3 y R_4 forman juntos un heterociclo insaturado de 5 a 6 miembros, con la condición de que cuando R_3 representa un radical alcoxi y R_4 representa un radical -O-Alk-NR₉R₁₀ o un radical hidroxil, R_1 no representa un átomo de hidrógeno o un radical alcoxi,

ES 2 247 540 T3

opcionalmente en forma de una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Compuestos de fórmula I, según la reivindicación 1, en la que

- 5 - R_1 representa un radical hidroxilo, un radical alcoxi lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono, un radical carboxi, un radical alcoxycarbonilo de 2 a 6 átomos de carbono o un radical de fórmula:
- $-NR_5R_6$
 - 10 • $-NH-SO_2-Alk$
 - $-NH-SO_2-Ph$
 - $-NH-CO-Ph$
 - 15 • $-N(Alk)-CO-Ph$
 - $-NH-CO-NH-Ph$
 - 20 • $-NH-CO-Alk$
 - $-NH-CO_2-Alk$
 - $-O-(CH_2)_n-cAlk$
 - 25 • $-O-Alk-COOR_7$
 - $-O-Alk-O-R_8$
 - 30 • $-O-Alk-OH$
 - $-O-Alk-NR_5R_6$
 - $-O-Alk-CN$
 - 35 • $-O-(CH_2)_n-Ph$
 - $-O-Alk-CO-NR_5R_6$
 - 40 • $-CO-NH-(CH_2)_m-COOR_7$
 - $-CO-NH-Alk$
- en las que
- 45 • Alk representa un radical alquilo o un radical alquileo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono
- $cAlk$ representa un radical cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono,
- 50 • n representa un número entero de 0 a 5,
- m representa un número entero de 1 a 5,
- 55 • R_5 y R_6 iguales o diferentes representan cada uno un átomo de hidrógeno, un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono o un radical bencilo,
- R_7 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono,
- 60 • R_8 representa un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o un radical $-CO-Alk$,
- Ph representa un radical fenilo opcionalmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno, por uno o varios radicales alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, por uno o varios radicales carboxi o por uno o varios radicales alcoxycarbonilo de 2 a 6 átomos de carbono,
- 65 - R_2 representa un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, un radical trifluorometilo, un radical cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono o un radical fenilo opcionalmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno, por uno o varios radicales alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, por uno o varios radicales carboxi o por uno o varios radicales alcoxycarbonilo de 2 a 6 átomos de carbono

22

- A representa un radical -CO-, -SO₂-,
- R₃ y R₄ iguales o diferentes representan cada uno un átomo de hidrógeno, un radical alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, un radical amino, un radical carboxi, un radical alcóxicarbonilo de 2 a 6 átomos de carbono, un radical nitro, un radical hidroxiamino, un radical de fórmula

- -Alk-COOR₇
- -NR₅R₆
- NH-Alk-COOR₇
- -NH-COO-Alk
- -N(R₁₁)-SO₂-Alk-NR₉R₁₀
- -N(R₁₁)-SO₂-Alk
- -N(R₁₁)-Alk-NR₅R₆
- -N(R₁₁)-CO-Alk-NR₉R₁₀
- -N(R₁₁)-CO-Alk
- -N(R₁₁)-CO-CF₃
- -NH-Alk-HetN

en las que n, m, Alk, R₅, R₆, y R₇, tienen el significado anteriormente dado para R₁ y

- R₉ y R₁₀ iguales o diferentes representan cada uno un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono,
- R₁₁ representa un átomo de hidrógeno o un radical -Alk-COOR₁₂ donde R₁₂ representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o un radical bencilo,
- HetN representa un heterociclo de 5 ó 6 miembros que comprende al menos un átomo de nitrógeno y opcionalmente otro heteroátomo elegido entre nitrógeno y oxígeno

opcionalmente en forma de una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

3. Compuestos de fórmula I, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en la que

- R₁ representa un radical alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, un radical carboxi, un radical -O-Alk-COOH en la que Alk representa un radical alquileo de 1 a 5 átomos de carbono, un radical de fórmula -O-AlkPh en la que Alk representa un radical alquileo de 1 a 5 átomos de carbono y Ph representa un radical fenilo opcionalmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno o por uno o varios radicales alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono o por uno o varios radicales carboxi, un radical de fórmula -NH-CO-Ph, un radical de fórmula -NH-SO₂-Ph o radical de fórmula -NH-CO-NH-Ph,
- R₂ representa un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono,
- A representa un radical -CO-,
- R₃ y R₄ diferentes representan cada uno un átomo de hidrógeno, un radical alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, un radical amino, un radical carboxi, un radical alcóxicarbonilo de 2 a 6 átomos de carbono,

opcionalmente en forma de una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

4. Compuesto de fórmula I, según la reivindicación 1, elegido entre los compuestos siguientes:

- (4-amino 3-metoxi fenil) (1-metoxi 2-metil indolizin-3-il) metanona
- ácido 3-(4-amino 3-metoxi benzoil) 2-metil indolizin-1-il carboxílico
- ácido 2-[[3-(4-amino 3-metoxibenzoil) 2-metil indolizin-1-il] oxi] acético
- (4-amino 3-metoxi fenil) { 1-[(4-clorobencil) oxi] 2-metil-indolizin-3-il } metanona

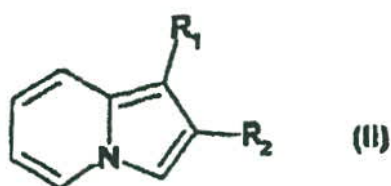
ES 2 247 540 T3

- (4-amino 3-metoxi fenil) { 1-[(3-metoxibencil) oxi] 2-metil-indolizin-3-il} metanona
- ácido 4-({[3-(4-amino 3-metoxi benzoil) 2-metil indolizin-1-il] oxi} metil) benzoico
- ácido 3-(4-carboxibenzoil) 2-metil indolizin-1-il carboxílico
- 3-[(1-metoxi -2-metil indolizin-3-il carbonil] benzoato de metilo
- ácido 4-[(1-metoxi-2-metil indolizin-3-il) carbonil] benzoico
- ácido 2-amino-5-[(1-metoxi-2-metil indolizin-3-il) carbonil] benzoico
- ácido 2-amino-5-({ 1-[(3-metoxibenzoil)amino]-2-metil indolizin-3-il} carbonil) benzoico
- ácido 2-amino-5-({ 2-metil-1-[(3,4,5-trimetoxibenzoil)amino] indolizin-3-il} carbonil) benzoico
- ácido 2-amino-5-({ 1-[(3-metoxifenil) sulfonil] amino}-2-metil indolizin-3-il} carbonil) benzoico

opcionalmente en forma de una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

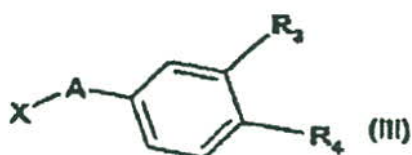
5. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula I según las reivindicaciones 1 a 4 **caracterizado** porque

A) se condensa un derivado de indolizina de fórmula II,

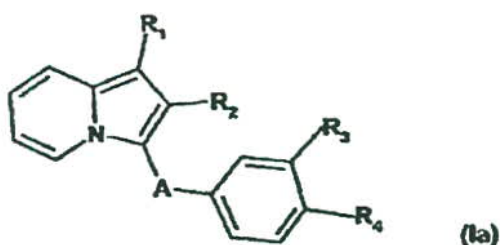


en la que R_1 y R_2 tienen el significado dado para la fórmula I pero R_2 no representa un átomo de hidrógeno o un radical de halogenuro de alquilo,

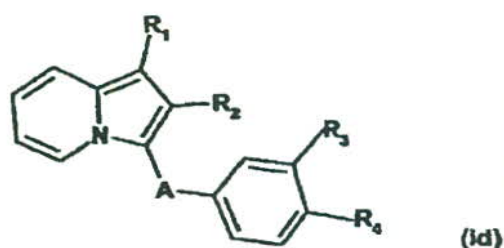
con un derivado de fórmula III,



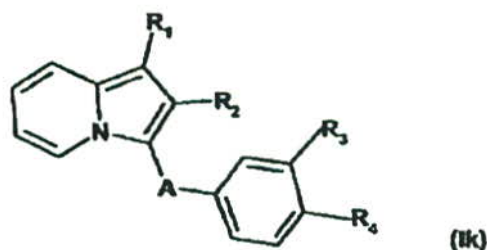
en la que X representa un átomo de halógeno y R_3 o R_4 iguales o diferentes representan cada uno un átomo de hidrógeno, un radical nitro, un radical trifluoroacetamido, o un radical alcóxicarbonilo de 2 a 6 átomos de carbono, para obtener los compuestos de fórmula Ia, Id o Ik,



R_3 y/o $R_4 = -NO_2$

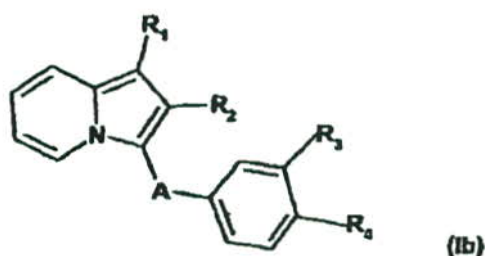


R_3 y/o $R_4 = -CO_2Alkyl$



y a continuación,

a) se someten los compuestos de fórmula Ia a una reducción para obtener los compuestos de fórmula Ib,



en la que R_3 y/o R_4 representan un radical amino, los cuales a continuación compuestos de fórmula Ib

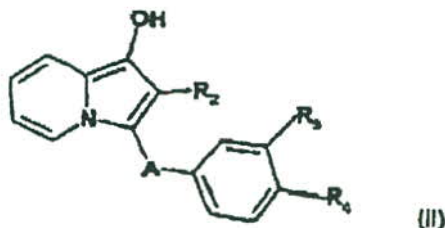
- se someten a la acción de un halogenuro de alquilo para obtener los compuestos de la fórmula I para los que R_4 y/o R_3 representan un radical $-NR_5R_6$ (en el que R_5 representa un átomo de hidrógeno y R_6 representa un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono) un radical $-NH-Alk-NR_5R_6$ o un radical $-NH-Alk-COOR_7$ (en el que R_7 no representa un átomo de hidrógeno) a partir del cual, mediante una saponificación posterior se obtienen los compuestos de fórmula I para los que R_4 y/o R_3 representan un radical $-NH-Alk-COOR_7$ en la que R_7 representa un átomo de hidrógeno,
- se someten a una acilación para obtener los compuestos de fórmula I para los que R_4 y/o R_3 representan un radical $-NH-CO-Alk$, o un radical $-NH-CO-Alk-NR_9R_{10}$, que a continuación se someten a una alquilación para obtener un radical $-N(R_{11})-CO-Alk$ o un radical $-N(R_{11})-CO-Alk-NR_9R_{10}$ donde R_{11} representa un radical $-Alk-COOR_{12}$ en el que R_{12} no representa un átomo de hidrógeno, estos últimos compuestos a continuación se somete opcionalmente a una saponificación para obtener los compuestos de fórmula I para los que R_4 y/o R_3 representan un radical $-N(R_{11})-CO-Alk$ o un radical $-N(R_{11})-CO-Alk-NR_9R_{10}$ donde R_{11} representa un radical $-Alk-COOH$,
- se someten a una sulfonilación, para obtener los compuestos de fórmula I para los que R_4 y/o R_3 representan un radical $-NH-SO_2-Alk$ o un radical $-NH-SO_2-Alk-NR_9R_{10}$, los cuales a continuación se someten a una alquilación para obtener un radical $-N(R_{11})-SO_2-Alk$ o un radical $-N(R_{11})-SO_2-Alk-NR_9R_{10}$ donde R_{11} representa un radical $-Alk-COOR_{12}$ en el que R_{12} no representa un átomo de hidrógeno, estos últimos compuestos se someten a continuación opcionalmente a una saponificación para obtener los compuestos de fórmula I para los que R_4 y/o R_3 representan un radical $-N(R_{11})-SO_2-Alk$ o un radical $-N(R_{11})-SO_2-Alk-NR_9R_{10}$ donde R_{11} representa un radical $-Alk-COOH$

b) se someten los compuestos de fórmula Id en la que R_3 y/o R_4 representan un radical alcóxicarbonilo a una saponificación para obtener los compuestos de fórmula I en la que R_3 y/o R_4 representa un radical carboxi,

c) se someten cuando R_1 representa un radical benciloxi los compuestos de fórmula Ia a la acción del áci-

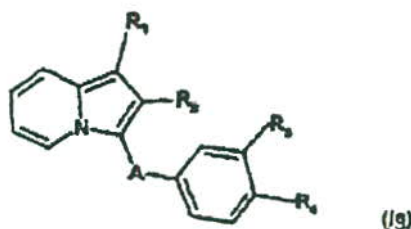
ES 2 247 540 T3

do trifluoroacético o los compuestos de fórmula Id a una hidrogenación, para obtener los compuestos de fórmula If,



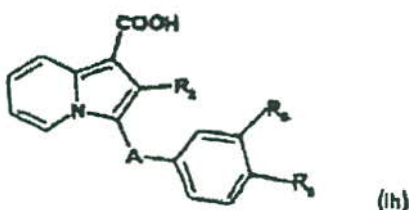
en la que R₃ y/o R₄ tienen el significado dado anteriormente,

y a continuación que se somete los compuestos de fórmula If a una O-alkilación para obtener los compuestos de fórmula Ig,



en la que R₃ y/o R₄ tienen el significado dado anteriormente, y R₁ representa un radical alcoxi lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono, un radical -O-(CH₂)_n-cAlk, un radical -O-Alk-COOR₇, un radical -O-Alk-NR₅R₆, un radical -O-(CR₂)_n-Ph un radical -O-Alk-O-R₈, - que cuando R₈ representa un radical -COCH₃ puede dar por saponificación posterior un radical -O-Alk-OH - o un radical -O-Alk-CN que por tratamiento con hidroxilamina conduce a un radical -O-Alk-C(NH₂)=NOH, o

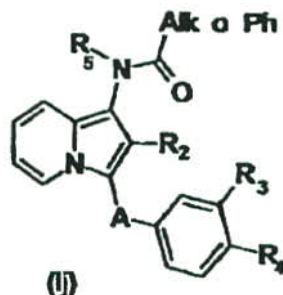
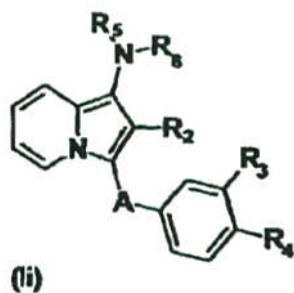
d) se someten cuando R₁ representa un radical alcóxycarbonilo los compuestos de fórmula Ia a una saponificación para obtener los compuestos de fórmula Ih,



en la que R₃ y/o R₄ tienen el significado dado anteriormente, los cuales a continuación se someten a la acción de un derivado de amina para obtener los compuestos de fórmula I en la que R₁ representa un radical -CO-NH-Alk o a la acción de un derivado de aminoácido para obtener los compuestos de fórmula I en la que R₁ representa un radical -CO-NH-(CH₂)_m-COOR₇

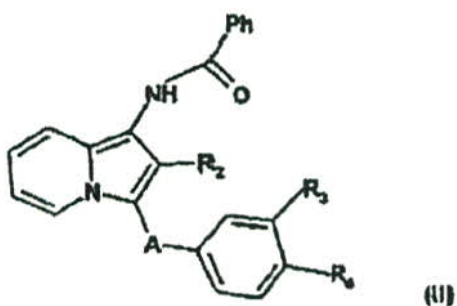
e) se someten cuando R₁ representa un radical -NH-CO₂tButilo los compuestos de fórmula Ia o Id

- bien a una alquilación seguida de una desprotección y una segunda alquilación opcional para obtener los compuestos de fórmula Ii,
- bien a una desprotección seguida de una acilación para obtener los compuestos de fórmula Ij en la que R₅ representa un átomo de hidrógeno, seguida de una alquilación opcional para obtener los compuestos de fórmula Ij en la que R₅ representa un radical alquilo

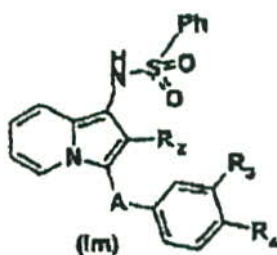


f) se someten cuando R_1 representa un radical $-NH-CO_2t$ Butilo los compuestos de fórmula Ik

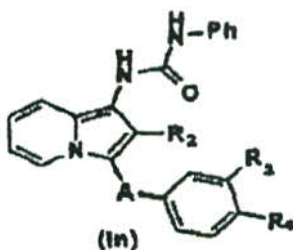
- bien a una desprotección seguida de una acilación para obtener los compuestos de fórmula II



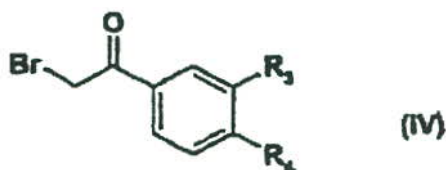
- bien a una desprotección seguida de una sulfonylación para obtener los compuestos de fórmula Im



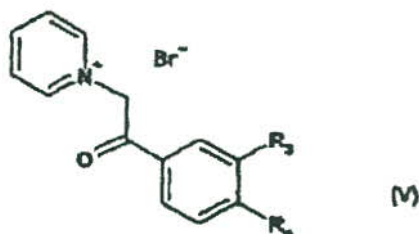
- bien a una desprotección seguida de un tratamiento por un fenilisocianato para obtener los compuestos de fórmula In



B) cuando R_1 representa un grupo electro-atrayente, R_2 representa un átomo de hidrógeno o un radical de halógeno de alquilo y A representa un radical $-CO-$, se hace reaccionar la piridina con una bromoacetofenona de fórmula IV,



10 para obtener los compuestos de fórmula V,



20 los cuales a continuación se someten a una cicloadición 1,3-dipolar con acrilato de etilo o un derivado halogenado de crotonato de etilo en presencia de un oxidante para obtener los compuestos de fórmula Ia en la que R1 representa un radical etoxycarbonilo y R2 representa un átomo de hidrógeno o un radical de halogenuro de alquilo.

25 6. Composición farmacéutica que contiene como principio activo un compuesto de fórmula I, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 opcionalmente en asociación con uno o varios excipientes inertes y apropiados,

30 7. Composición farmacéutica según la reivindicación 6, útil en el tratamiento de las enfermedades que necesitan una modulación de los b-FGF.

35 8. Composición farmacéutica según la reivindicación 6, útil en el tratamiento de los carcinomas que tiene un grado de vascularización importante tales como el carcinoma de pulmón, pecho, próstata y esófago, cánceres que inducen metástasis tales como el cáncer de colon y el cáncer de estómago, melanomas, gliomas, linfomas y leucemias.

40 9. Composición farmacéutica según la reivindicación 6, útil en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares tales como la aterosclerosis, restenosis post-angioplastia, enfermedades asociadas a complicaciones que aparecen después de la colocación de prótesis endovasculares y/o puentes aorto-coronarios u otros injertos vasculares de la hipertrofia cardíaca o complicaciones vasculares de la diabetes como las retinopatías diabéticas.

10. Composición farmacéutica según la reivindicación 6, útil en el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas como la artritis reumatoide o las IBD.

45 11. Composición farmacéutica según la reivindicación 6, útil en el tratamiento de las acondroplasias (ACH), hipocondroplasias (HCH) y TD (displasia tanatofórica).

50 12. Utilización de un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, para la preparación de una composición farmacéutica útil en el tratamiento de las enfermedades que necesitan una modulación de los b-FGF.