

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 700 4814
Fax in U.S.A.: (1-305) 675 7743

Señor Director

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-094731- -00008-0000

Fecha: 2012-04-20 17:01:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 21

Trámite : 011

Evento : 378

Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 07.094.731

Asunto : Solicitud de Patente para:

**NUEVOS DERIVADOS DE IMIDAZO[1,5-a] PIRIDINAS, SU
PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES
FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN**

Solicitante : **SANOFI-AVENTIS**

Fecha de Solicitud : 13 de septiembre de 2007

1. Yo, Luz Clemencia de PAÉZ, obrando como apoderada del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al Oficio No. 19566 notificado por fijación en lista del 16 de Diciembre de 2011.

2. Mediante memorial radicado el día 05 de Marzo de 2012, solicité plazo de treinta (30) días para atender el oficio No. 19566.

3. Mediante el Oficio No. 19566 se puso en conocimiento del solicitante el informe del examen de fondo que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente.

4. De la Solicitud de Patente

El Examinador menciona que la reivindicación 7 hace referencia a compuestos que no se encuentran definidos en las reivindicaciones. Igualmente, indica que las reivindicaciones 10, 11 y 13

a 17 no son claras porque hacen referencia a las indicaciones terapéuticas del producto. Así mismo, considera que las reivindicaciones 8, 9 y 12 no están sustentadas en la memoria descriptiva, con respecto a las sales, hidratos, solvatos y asociaciones con compuestos activos anticancerígenos.

5. Respuesta a las objeciones

De este modo y con el objeto de atender las objeciones arriba mencionadas, se pone de presente al Despacho las siguientes modificaciones, aclaraciones y argumentos:

5.1. Modificación a una Solicitud en Trámite

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 10 reivindicaciones. Así, las objeciones formuladas con respecto a la falta de claridad del capítulo reivindicatorio quedan superadas respectivamente de la siguiente manera:

Inicialmente, se desea poner de presente que la reivindicación 7 ha sido redactada nuevamente, con el fin de definir de la manera más clara posible el procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula I. De esta manera, y siguiendo la amable recomendación del Señor Examinador, los posibles mecanismos de reacción se definen a partir del compuesto I de la reivindicación 1. Igualmente, se incluye la definición del sustituyente R_1 de la fórmula II, el cual representa a un átomo de hidrógeno de acuerdo a lo divulgado en las líneas 10 y 11 de la página 9.

Adicionalmente, y como dicha reivindicación hace referencia al compuesto Ir, la fórmula química de este compuesto se incluyó la estructura química, de acuerdo al esquema 5 de la página 25 de la descripción.

Por otro lado, se llama la atención del Señor Examinador al hecho que se ha excluido del alcance de las reivindicaciones 8 y 9 los medicamentos a partir de las sales, farmacéuticamente aceptables, hidratos y solvatos de los compuestos reclamados. Sin embargo, y con relación a los compuestos activos anticancerígenos adicionados al medicamento, se desea aclarar que la nueva reivindicaciones 10 indica que estos se han especificado de acuerdo a la información dada en las líneas 24 a 27 de la página 36.

Por último, se desea poner de presente que las anteriores reivindicaciones 10, 11 y 13 a 17 no han sido incluidas en el nuevo pliego reivindicatorio. Sin embargo, y a pesar de la limitación realizada en el nuevo pliego reivindicatorio, el solicitante no renuncia a la protección que pueda obtener sobre la materia excluida, y se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que las contenga

durante el trámite de la presente solicitud, beneficiándose de la fecha de prioridad inicialmente reivindicada.

Consideramos entonces que las modificaciones introducidas al capítulo reivindicatorio y aclaraciones realizadas dan respuesta a las diferentes objeciones formuladas por el Examinador, de manera que las mismas se ven superadas. Solicitamos atentamente tener en cuenta el nuevo capítulo reivindicatorio que se presenta, el cual cumple con las disposiciones de la Decisión 486.

6. Conclusiones

Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, respetuosamente solicito se continúe con su tramitación. Sin embargo, en el evento que el Despacho considere que una explicación adicional es necesaria, respetuosamente le solicito hacer uso de la facultad que le otorga el artículo 45 inciso 2 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina a efecto de requerir nuevamente de nuestra parte cualquier complementación o aclaración.

7. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por diez (10) reivindicaciones.
- Formulario para modificaciones.

Señor Director,


LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

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



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1

SOLICITUD DE:
☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud

2

SOLICITANTE

Nombre: SANOFI-AVENTIS
Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Francia.
Dirección: 174 Avenue de France,
75013 Paris,
Francia
Domicilio: Paris,
Francia
Teléfono: 347 36 11 **Fax:** 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número: _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: Luz Clemencia de PAEZ
Dirección: Carrera 4ª No. 72-35
Teléfono: 347 36 11 **Fax:** 217 92 11
E-mail: cavelier@cavelier.com

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número: 35.456.344 TP 23.555

4

Número de expediente: 07.094.731

5

Descripción de la corrección o modificación solicitada:
Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 10 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de patente y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.

6

Comprobante de pago No. _____ Fecha: _____

7

Anexos

☐ Comprobante de pago de la tasa por \$120.000.00, por concepto de modificaciones.

☐ Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por.

☐ Poderes, si fuere el caso

☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

☐ Copia auténtica de la sustitución que del poder otorgado por la Sociedad Solicitante hizo el Doctor EMILIO FERRERO a mi favor, y para lo cual solicito me sea reconocida personería para continuar con el trámite del asunto de la referencia.

8

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

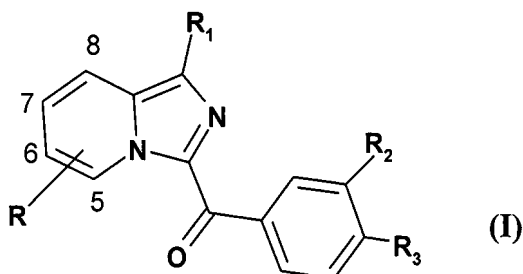
FIRMA: *Luz Clemencia De Paez*

C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P.A. 23.555

LLG

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I:



en la que:

- R presente en la posiciones 5, 6, 7 u 8 del imidazo[1,5-a]piridina, representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical alquilo de 1 a 5, átomos de carbono, un radical hidroxilo, un radical alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, un radical -COOR₆ ó un radical de fórmula :
 - -NR₄R₅
 - -NH-SO₂-Alk
 - -NH-CO-Alk
 - -NR₆-CO₂-Alk
 - -O-Alk-COOR₆
 - -O-Alk-NR₄R₅
 - -O-(CH₂)_n-Ph
 - -CO-NR₄R₅, ó
 - -CO-NH-CH(R₇)-(CH₂)_m-COOR₆

en los que:

- Alk representa un radical alquilo o un radical alquileo de 1 a 5 átomos de carbono,
- n representa un número entero de 1 a 5,
- m representa un número entero de 0 a 4,
- R₄ y R₅ representan, independientemente uno del otro, un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o un radical bencilo,
- R₆ representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono,
- R₇ representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o un radical de fórmula :
 - -Alk-CONR₄R₅
 - -Alk-OR₆
 - -Alk-NR₄R₅
 - -Ph, ó
 - -CH₂Ph, y

- Ph representa un radical fenilo opcionalmente sustituido con uno o varios grupos elegidos entre los átomos de halógeno, los radicales alcoxi de 1 a 5, átomos de carbono y radicales $-\text{COOR}_6$, donde R_6 es tal como se define anteriormente;
- R_1 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical ciano o un radical $-\text{COOR}_6$ ó un radical de fórmula :
 - $-\text{NR}_4\text{R}_5$
 - $-\text{NH-SO}_2\text{-Alk}$
 - $-\text{NH-CO-CF}_3$
 - $-\text{NH-CO-Ph}$
 - $-\text{NH-CO-Alk}$
 - $-\text{NH-CO}_2\text{-Alk}$
 - $-\text{CONR}_4\text{R}_5$
 - un radical fenilo opcionalmente sustituido con uno o varios grupos elegidos entre los átomos de halógeno, los radicales alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, los radicales alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono y los radicales $-\text{COOR}_6$,
 - un radical heteroarilo elegido entre radicales tienilo, furilo y pirrolilo, estando dicho heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos entre los radicales alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono y los radicales $-\text{COOR}_6$, o
 - un radical piridinilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos entre radicales alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono y radicales $-\text{COOR}_6$,

en los que Alk, Ph, R_4 , R_5 y R_6 son tales como se han definido anteriormente;

- R_2 y R_3 representan independientemente uno del otro un radical alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, un radical $-\text{COOR}_6$, un radical nitro, un radical amino, o un radical de fórmula $-\text{NH-CO-Alk}$, $-\text{NH-CO-Ph}$ ó $-\text{NH-SO}_2\text{Alk}$;

en los que Alk, Ph, y R_6 son tales como se han definido anteriormente;

en forma de base o de sal, así como en forma de hidrato o de solvato.

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

- R presente en la posiciones 6, 7 u 8 del imidazo[1,5-a]piridina, representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, un radical alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, un radical hidroxilo, un radical $-\text{COOR}_6$ o un radical de fórmula :
 - $-\text{NR}_4\text{R}_5$
 - $-\text{NH-SO}_2\text{-Alk}$
 - $-\text{NH-CO-Alk}$

- $-\text{NR}_6-\text{CO}_2-\text{Alk}$
- $-\text{O}-\text{Alk}-\text{COOR}_6$
- $-\text{O}-\text{Alk}-\text{NR}_4\text{R}_5$
- $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ph}$
- $-\text{CO}-\text{NR}_4\text{R}_5$, o
- $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}(\text{R}_7)-(\text{CH}_2)_m-\text{COOR}_6$

en los que Alk, Ph, R_4 , R_5 , R_6 , R_7 y m son tales como se han definido en la reivindicación 1;

- R_1 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical ciano o un radical $-\text{COOR}_6$ o un radical de fórmula :
 - $-\text{NR}_4\text{R}_5$
 - $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{Alk}$
 - $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CF}_3$
 - $-\text{NH}-\text{CO}-\text{Ph}$
 - $-\text{NH}-\text{CO}-\text{Alk}$
 - $-\text{CO}-\text{NR}_4\text{R}_5$
 - un radical fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos entre los átomos de halógeno, radicales alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono y radicales $-\text{COOR}_6$;
 - un radical heteroarilo elegido entre radicales tienilo, furilo y pirrolilo, estando dicho heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos entre los radicales alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono y los radicales $-\text{COOR}_6$, o
 - un radical piridinilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos entre radicales alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono y radicales $-\text{COOR}_6$

donde Alk, Ph y R_6 son tal como se han definido en la reivindicación 1;

- R_2 y R_3 representan independientemente uno del otro un radical alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, un radical $-\text{COOR}_6$, un radical nitro, un radical amino, o un radical de fórmula $-\text{NH}-\text{CO}-\text{Alk}$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{Ph}$ o $-\text{NH}-\text{SO}_2\text{Alk}$;

en los que Alk, Ph, R_4 , R_5 y R_6 son tales como se han definido en la reivindicación 1;

en forma de base o de sal, así como en forma de hidrato o de solvato.

3. Compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 ó 2, en la que:

- R presente en las posiciones 6, 7 u 8 de la imidazo[1,5-a]piridina representa un átomo de hidrógeno, un radical alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, un radical hidroxilo, un radical $-\text{COOR}_6$ o un radical de fórmula:
 - $-\text{NR}_4\text{R}_5$

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

en los que m representa 0 ó 1, R₇ representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o un radical de fórmula -Alk-OR₆ o -CH₂-Ph, y Alk, R₄, R₅ y R₆ son tal como se han definido en la reivindicación 1;

- R₁ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical ciano, un radical -COOR₆ o un radical de fórmula:
 - -NR₄R₅
 - -NH-SO₂-Alk
 - -NH-CO-Ph
 - -NH-CO-Alk
 - un radical fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos entre los átomos de halógeno, radicales alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono y radicales -COOR₆ ;
 - un radical heteroarilo elegido entre radicales tienilo, furilo y pirrolilo, estando dicho heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos entre los radicales alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono y los radicales -COOR₆, o
 - un radical piridinilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos entre radicales alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono y radicales -COOR₆ ;

en los que Alk, Ph, R₄, y R₆ son tales como se han definido en la reivindicación 1;

- R₂ y R₃ representan independientemente uno del otro un radical alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, un radical -COOR₆, un radical nitro, un radical amino, o un radical de fórmula -NH-CO-Alk, -NH-CO-Ph o -NH-SO₂Alk ;
en los que Alk, Ph, y R₆ son tales como se han definido en la reivindicación 1;

en forma de base o de sal, así como en forma de hidrato o de solvato.

4. Compuesto de fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que R₂ representa un radical alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono o un radical -COOR₆, donde R₆ es tal como se ha definido en la reivindicación 1,

en forma de base o de sal, así como en forma de hidrato o de solvato.

5. Compuesto de fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que R₃ representa un radical nitro, un radical amino o un radical de fórmula -NH-CO-Alk,

-NH-CO-Ph ó -NH-SO₂Alk, donde Alk y Ph son tal como se han definido en la reivindicación 1,

en forma de base o de sal, así como en forma de hidrato o de solvato.

6. Compuesto de fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que :

- R presente en las posiciones 6, 7 u 8 de la imidazo[1,5-a]piridina representa un átomo de hidrógeno, un radical hidroxilo, un radical -COOR₆ o un radical de fórmula:

- -O-Alk-COOR₆
- -CO-NR₄R₅, o
- -CO-NH-CH(R₇)-COOR₆

en los que R₇ representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o un radical de fórmula -Alk-OR₆ y Alk, R₄, R₅ y R₆ son tal como se han definido en la reivindicación 1;

- R₁ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical -COOR₆ o un radical de fórmula:

- -NH-CO-Ph
- un radical fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos entre los átomos de halógeno, radicales alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono y radicales -COOR₆, o
- un radical tienilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos elegidos entre radicales alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono y radicales -COOR₆ ;

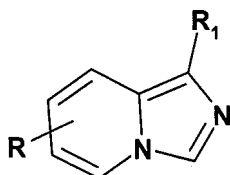
en los que Ph, y R₆ son tales como se han definido en la reivindicación 1;

- R₂ representa un radical alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono o un radical -COOR₆, donde R₆ es tal como se ha definido en la reivindicación 1; y
- R₃ representa un radical amino.

en forma de base o de sal, así como en forma de hidrato o de solvato.

7. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque:

A) se condensa el compuesto de fórmula II:

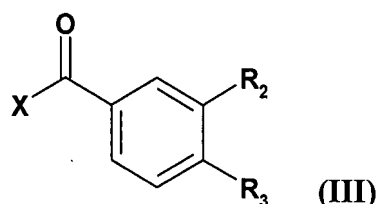


(II)

en la que R es tal como se ha definido para el compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, pero R es diferente de un radical susceptible de reaccionar con el compuesto de fórmula III, tal como un radical hidroxilo, un radical carboxi o un radical -

NR_4R_5 , y R es diferente de un radical $-\text{NH}-\text{CO}_2\text{R}_6$ o de un radical $-\text{CONR}_4\text{R}_5$, R_1 representa un átomo de hidrógeno

con un compuesto de fórmula III :

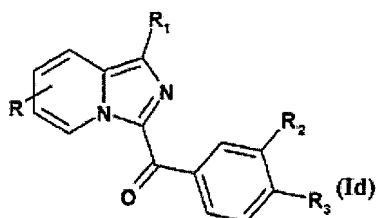


en la que X representa un átomo de halógeno y R_2 y R_3 representan independientemente uno del otro un radical alcoxi de 1 a 5 átomos de carbono, un radical nitro o un radical $-\text{COOR}_6$ en el que R_6 representa un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, para obtener:

- los compuestos de fórmula Ia, que son compuestos de fórmula I en la que R_2 o R_3 representan un radical nitro, o
- los compuestos de fórmula Ib, que son compuestos de fórmula I en la que R_2 o R_3 representa un radical $-\text{COOR}_6$, donde R_6 representa un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono,

y a continuación,

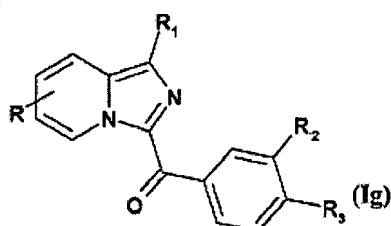
a) se someten los compuestos de fórmula Ia a una reacción de reducción para obtener los compuestos de fórmula Id,



**Compuestos de fórmula (I) donde
 R_2 o $\text{R}_3 = \text{NH}_2$**

en la que R y R_1 son tal como se han definido para el compuesto de fórmula I y R_2 o R_3 representa un radical amino;

los compuestos de fórmula Id pueden ser sometidos a continuación a una reacción de alquilación, acilación o de sulfonilación para obtener los compuestos de fórmula Ig:

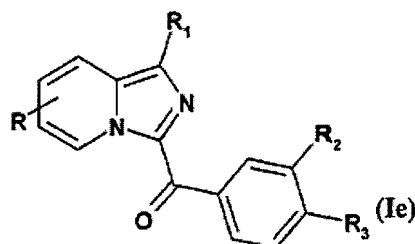


Compuestos de fórmula (I) donde



en la que R y R₁ son tal como se han definido para el compuesto de fórmula I y R₂ o R₃ representa un radical -NR₄R₅, un radical -NHCOAlk, un radical -NHCO₂Alk o un radical -NHSO₂Alk; y en donde R₄, R₅, y Alk son como se definió en la reivindicación 1,

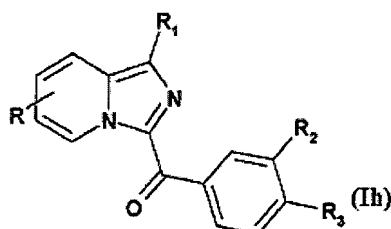
a) o se someten los compuestos de fórmula Ib a una reacción de saponificación para obtener los compuestos de fórmula Ie,



**Compuestos de fórmula (I) donde
R₂ o R₃ = CO₂H**

en la que R y R₁ son tal como se han definido para el compuesto de fórmula I, y R₂ o R₃ representa un radical carboxi;

Los compuestos de fórmula Ie pueden someterse a continuación a una reacción de acoplamiento después de la activación de la función carboxi, en presencia de una base, a continuación adición de una amina de fórmula HNR₄R₅, en donde R₄ y R₅ son como se definió en la reivindicación 1, o de hidroxilamina para obtener los compuestos de fórmula Ih:

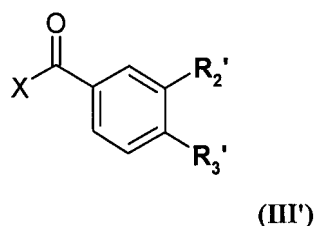


**Compuestos de fórmula (I) donde
R₂ o R₃ = CONR₄R₅ o CONHOH**

en la que R y R₁ son tal como se han definido para los compuestos de fórmula I y R₂ o R₃ representa un radical -CONR₄R₅, en donde R₄ y R₅ son como se definió en la reivindicación 1, o -CONHOH ;

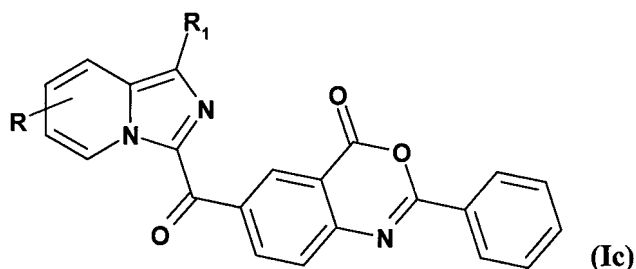
o

B) se condensa el compuesto de fórmula II tal como se ha definido anteriormente en el punto A) con el compuesto de fórmula III' :



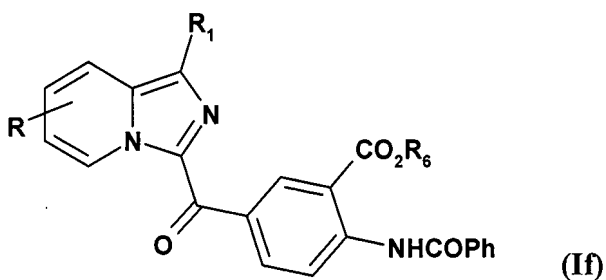
en la que X representa un átomo de halógeno y R_2 y R_3 forman juntos, con los átomos de carbono del núcleo fenilo al que están unidos, un ciclo carbonado de 6 eslabones que contiene un átomo de nitrógeno y otro heteroátomo.

para obtener los compuestos de fórmula Ic,



en donde R es como se definió para el compuesto de fórmula I de la reivindicación 1, pero R es otro que el radical capaz de reaccionar con un compuesto de fórmula III, como un radical hidroxilo, un radical carboxilo, o un radical $-NR_4R_5$, y R es otro que el radical $-NH-CO_2R_6$ u otro que el radical $-CONR_4R_5$, R_1 representa un átomo de hidrógeno,

dichos compuestos de fórmula Ic se someten a continuación a una reacción de alcoholisis para dar los compuestos de fórmula If :



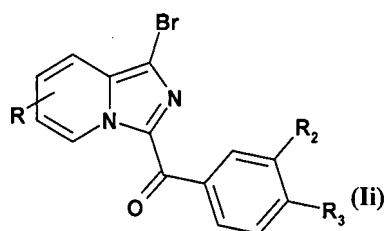
en donde R es como se definió para el compuesto de fórmula I de la reivindicación 1, pero R es otro que el radical capaz de reaccionar con un compuesto de fórmula III, como un radical hidroxilo, un radical carboxilo, o un radical $-NR_4R_5$, y R es otro que el radical $-NH-CO_2R_6$ u otro que el radical $-CONR_4R_5$, R_1 representa un átomo de hidrógeno, y en donde R_6 es como se definió para el compuesto de fórmula I,

los compuestos If pueden saponificarse a continuación para obtener los compuestos de fórmulas Id ó Ie, en donde R es como se definió para el compuesto de fórmula I de la reivindicación 1, pero R es otro que el radical capaz de reaccionar con un compuesto de

fórmula III, como un radical hidroxilo, un radical carboxilo, o un radical $-NR_4R_5$, y R es otro que el radical $-NH-CO_2R_6$ u otro que el radical $-CONR_4R_5$, y en donde R_1 es como se definió para el compuesto de fórmula I, R_2 representa un radical $-COOH$ y R_3 representa un radical $-NH_2$;

o

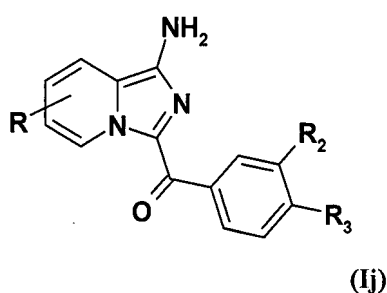
C) se somete el compuesto de fórmula I en el que R_1 representa un átomo de hidrógeno, tal como se ha obtenido anteriormente en el punto A), a una reacción de bromación para obtener los compuestos de fórmula II :



en la que R, R_2 y R_3 son tal como se han definido para el compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, cuando R_2 y R_3 no forman juntos un heteroarilo y R_1 representa un átomo de bromo,

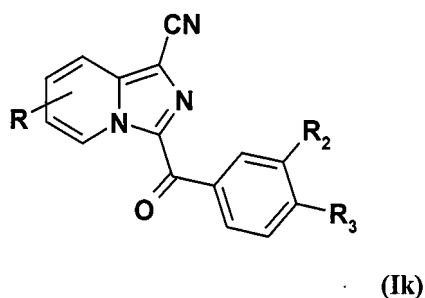
los compuestos de fórmula II, para los que R es diferente de un átomo de bromo o de un átomo de yodo pueden a continuación someterse, en presencia de un catalizador de paladio, de un ligando y de una base :

a) bien a una reacción de iminación con benzofenona imina, seguida de una reacción de hidrólisis ácida, para obtener los compuestos de fórmula Ij :



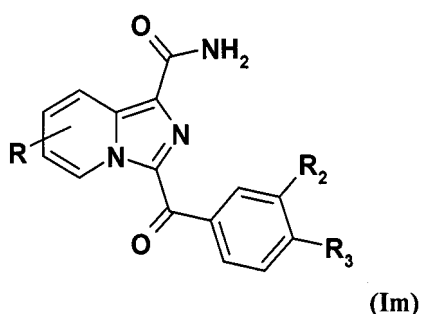
en donde R, R_2 y R_3 son como se definió para el compuesto de fórmula I de la reivindicación 1, en donde R_2 y R_3 no forman juntos un heteroarilo, y R_1 representa un radical $-NH_2$,

b) bien a una reacción de cianación con cianuro de zinc, para obtener los compuestos de fórmula Ik:



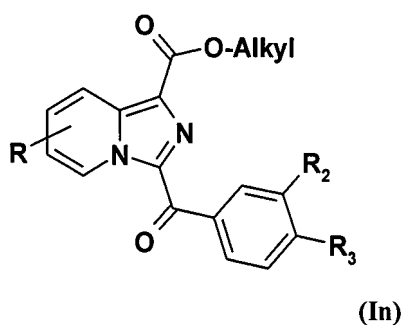
en donde R, R₂ y R₃ son como se definió para el compuesto de fórmula I de la reivindicación 1, en donde R₂ y R₃ no forman juntos un heteroarilo, y R₁ representa un radical -CN,

- los compuestos de fórmula Ik pueden someterse a continuación a una reacción de hidrólisis básica, con el fin de obtener los compuestos de fórmula Im :



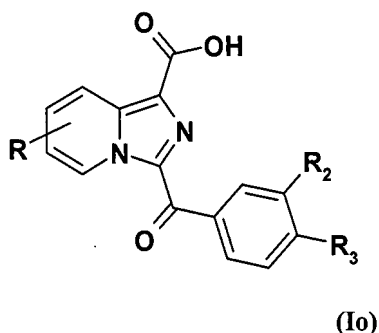
en donde R, R₂ y R₃ son como se definió para el compuesto de fórmula I de la reivindicación 1, en donde R₂ y R₃ no forman juntos un heteroarilo, y R₁ representa un radical -CONH₂,

- o también, los compuestos de fórmula Ik se someten a una reacción de Pinner, con un alcohol primario en presencia de gas clorhídrico para conducir al imidoéster correspondiente, que por hidrólisis ácida conduce a los compuestos de fórmula In :



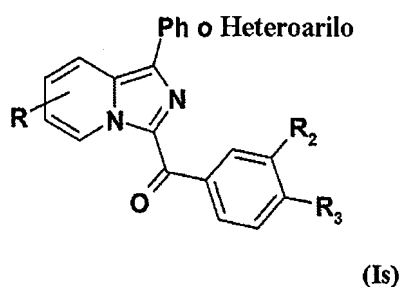
en donde R, R₂ y R₃ son como se definió para el compuesto de fórmula I de la reivindicación 1, en donde R₂ y R₃ no forman juntos un heteroarilo, y R₁ representa un radical -CO₂Alk donde Alk es tal como se ha definido según la reivindicación 1,

pudiendo los compuestos de fórmula In ser sometidos a una reacción de saponificación para obtener los compuestos de fórmula Io :



en donde R , R_2 y R_3 son como se definió para el compuesto de fórmula I de la reivindicación 1, en donde R_2 y R_3 no forman juntos un heteroarilo, y R_1 representa un radical $-\text{CO}_2\text{H}$,

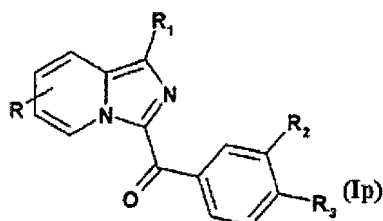
c) bien a una reacción de Suzuki, con derivados fenilborónicos o heteroarilborónicos, para obtener los compuestos de fórmula Is :



en donde R , R_2 y R_3 son como se definió para el compuesto de fórmula I de la reivindicación 1, en donde R_2 y R_3 no forman juntos un heteroarilo, y R_1 representa un radical fenilo sustituido o un heteroarilo de 5 o 6 eslabones opcionalmente sustituido;

o

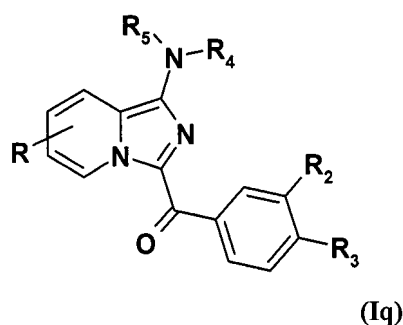
D) se someten los compuestos de fórmula Ij en el que R_1 representa un radical amino a una reacción de acilación o de sulfonilación, para obtener los compuestos de fórmula Ip :



Compuestos de fórmula (I) donde
 $R_1 = \text{NHCO-Alk}, \text{NHCO-Ph}, \text{NHCOCF}_3, \text{NHCO}_2\text{-Alk o NHSO}_2\text{-Alk}$

en donde R , R_2 y R_3 son como se definió para el compuesto de fórmula I de la reivindicación 1, en donde R_2 y R_3 no forman juntos un heteroarilo, y R_1 representa un radical $-\text{NHCOAlk}$, $-\text{NHCO}_2\text{Alk}$, $-\text{NHSO}_2\text{Alk}$, $-\text{NHCOPh}$ o $-\text{NHCOCF}_3$, en los que Alk y Ph son tal como se han definido para el compuesto de fórmula I según la reivindicación 1,

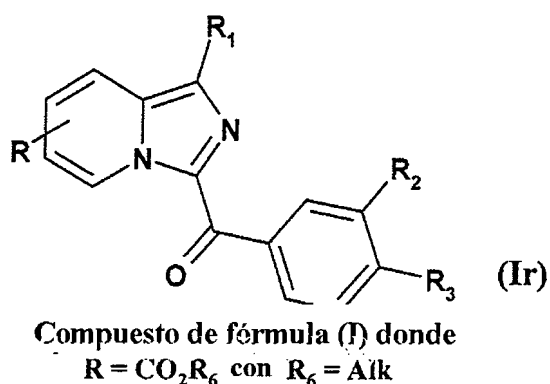
los compuestos de fórmula Ip en la que R_1 representa un radical $-NHCOCF_3$ pueden someterse ellos mismos a una reacción de alquilación después de desprotección, opcionalmente seguida de otra reacción de alquilación, para obtener los compuestos de fórmula Iq :



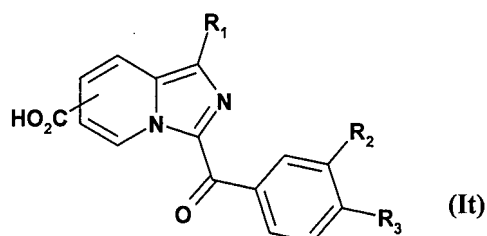
en donde R , R_2 y R_3 son como se definió para el compuesto de fórmula I de la reivindicación 1, en donde R_2 y R_3 no forman juntos un heteroarilo, y R_4 y R_5 son tal como se han definido para el compuesto de fórmula I ;

o

E) se someten los compuestos de fórmula Ir:



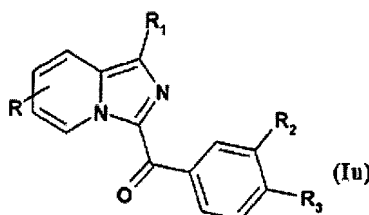
en donde R , R_2 y R_3 son como se definió para el compuesto de fórmula I de la reivindicación 1, en el que R representa un radical $-CO_2R_6$ donde R_6 representa un radical Alk, tal como se han obtenido anteriormente en el punto A), a una reacción de hidrólisis ácida o básica para obtener los compuestos de fórmula It :



en donde R , R_2 y R_3 son como se definió para el compuesto de fórmula I de la reivindicación 1, y R representa un radical $-COOH$,

los compuestos de fórmula I_t pueden someterse a continuación :

a) bien a una reacción de acoplamiento después de la activación de la función carboxi, en presencia de una base, a continuación adición de una amina de fórmula HNR_4R_5 o $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{R}_7)-(\text{CH}_2)_m-\text{COOR}_6$, donde R_6 representa un radical Alk tal como se ha definido en la reivindicación 1, y en donde R_4 , R_5 , R_7 y m son como se ha definido en la reivindicación 1, para obtener los compuestos de fórmula I_u :

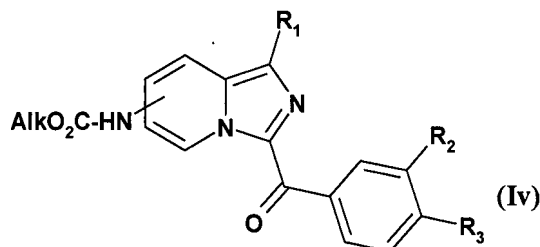


Compuestos de fórmula (I) donde
 $\text{R} = \text{CONR}_4\text{R}_5$ o $\text{CONH}-\text{CH}(\text{R}_7)-(\text{CH}_2)_m-\text{CO}_2\text{R}_6$

en la que R_1 , R_2 , R_3 son tal como se han definido para los compuestos de fórmula I,

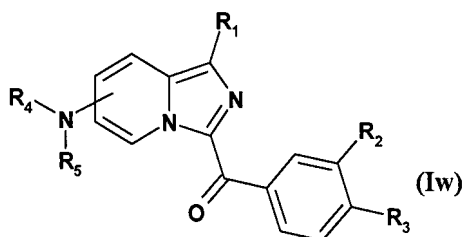
y cuando R es un radical $-\text{CONH}-\text{CH}(\text{R}_7)-(\text{CH}_2)_m-\text{COOR}_6$, donde R_6 representa un radical Alk tal como se ha definido según la reivindicación 1, y en donde R_4 , R_5 , R_7 y m son como se ha definido en la reivindicación 1, estos compuestos pueden saponificarse para obtener los compuestos de fórmula I_u donde R es un radical $-\text{CONH}-\text{CH}(\text{R}_7)-(\text{CH}_2)_m-\text{COOR}_6$, donde R_6 representa un átomo de hidrógeno, y en donde R_4 , R_5 , R_7 y m son como se ha definido en la reivindicación 1, y R_1 , R_2 , R_3 son tal como se han definido anteriormente,

b) bien someterse a una transposición de Curtius, por acción de difenilfosforilazida en presencia de trietilamina a reflujo en un disolvente inerte, a continuación adición de un alcohol de fórmula $\text{Alk}-\text{OH}$, para obtener los compuestos de fórmula I_v :



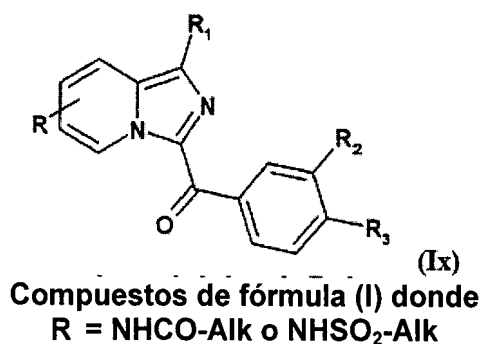
en la que R_1 , R_2 , R_3 son tal como se han definido para los compuestos de fórmula I y R representa un radical $-\text{NHCO}_2\text{Alk}$,

los compuestos de fórmula I_v en los que R representa un radical $-\text{NH}-\text{CO}_2-\text{Alk}$, donde Alk representa un radical $-\text{tBu}$, pueden conducir a continuación a los compuestos de fórmula I_w, en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 son tal como se han definido para el compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 :



- por desprotección en medio ácido se obtienen los compuestos de fórmula Iw donde R representa un radical $-NH_2$,
- por alquilación seguida de una desprotección y de una segunda alquilación opcional se pueden obtener los compuestos de fórmula Iw donde R representa un radical $-NR_4R_5$, en donde R_4 y R_5 son como se ha definido en la reivindicación 1,

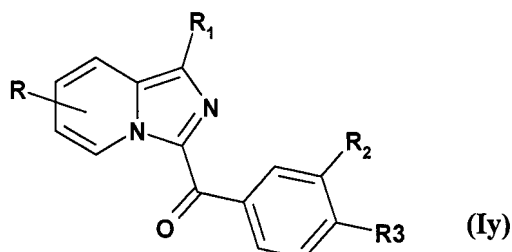
los compuestos de fórmula Iw donde R representa un radical $-NH_2$ pueden acilarse, bien sulfonarse para obtener los compuestos de fórmula Ix :



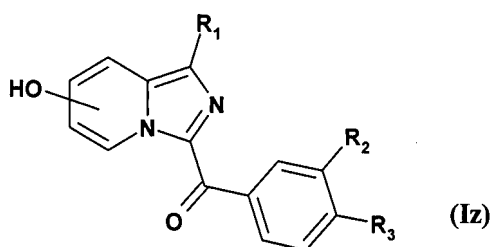
en la que R_1 , R_2 , R_3 son tal como se han definido para el compuesto de fórmula I y R representa un radical $-NHCOAlk$ o $-NHSO_2Alk$;

o

F) se someten los compuestos de fórmula Iy :

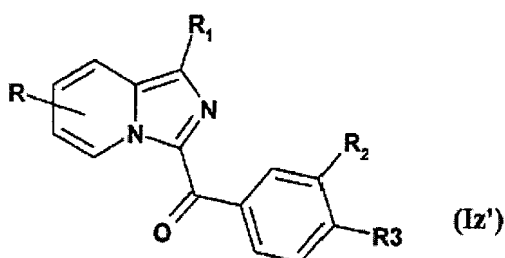


en la que R representa un radical $-Obencilo$ y R_1 , R_2 y R_3 son tal como se han definido en los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1, a una reacción de desbencilación en un disolvente prótico tal como metanol, en presencia de paladio sobre carbono, para obtener los compuestos de fórmula Iz :



en la que R_1 , R_2 y R_3 son tal como se han definido para los compuestos de fórmula I y R representa un radical hidroxilo, y cuando R_2 o R_3 representa una función nitro se obtienen los compuestos de fórmula Id en la que R_2 o R_3 representa un radical NH_2 y R_1 es tal como se ha definido en los compuestos de fórmula I,

los compuestos de fórmula Iz pueden someterse a continuación a una reacción de O-alquilación selectiva por acción a temperatura ambiente de un halogenuro de alquilo en un disolvente polar, en presencia de un carbonato alcalino, para obtener los compuestos de fórmula Iz'



Compuestos de fórmula (I) donde
 $R = O-Alk, O-(CH_2)_n-Ph, O-Alk-NR_4R_5$ o $O-Alk-CO_2R_6$

en la que R_1 , R_2 y R_3 son tal como se han definido para los compuestos de fórmula I,

y cuando R es un radical $-O-Alk-COOR_6$, donde R_6 representa un radical Alk tal como se ha definido para los compuestos de fórmula I, estos compuestos pueden saponificarse para obtener los compuestos de fórmula Iz' donde R es un radical $-O-Alk-COOR_6$, donde R_6 representa un átomo de hidrógeno y R_1 , R_2 , R_3 son tal como se han definido anteriormente.

8. Medicamento, caracterizado por que comprende un compuesto de fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

9. Composición farmacéutica, caracterizada por que comprende un compuesto de fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10. Un medicamento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por que el compuesto de fórmula I está asociado con uno o varios compuesto(s) que poseen una actividad anti-angiógena o con uno o varios compuesto(s) citotóxicos(s), o también en asociación con un tratamiento por radiación.