

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

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
16 février 2006 (16.02.2006)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2006/016067 A3

(51) Classification internationale des brevets :
C07D 417/04 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) **A61P 35/02** (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2005/001809

(22) Date de dépôt international : 13 juillet 2005 (13.07.2005)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0407898 15 juillet 2004 (15.07.2004) FR

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

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **BOUR-
RIE, Bernard** [FR/FR]; 678, rue de la Colline, F-34980
Saint-Gély-du-Fesc (FR). **CASELLAS, Pierre** [FR/FR];
10, rue Carl von Linné, F-34090 Montpellier (FR).
JEGHAM, Samir [TN/FR]; 206, rue des Asphodèles,
F-34980 Montferrier-sur-Lez (FR). **PERREAUT, Pierre**
[FR/FR]; 110, allée des Peupliers, F-34980 Saint-Clé-
ment-de-Rivière (FR).

(74) Mandataire : **RABOIN, Jean-Christophe**; Sanofi-Aven-
tis, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

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

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

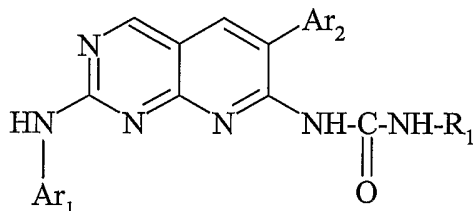
- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des
revendications, sera republiée si des modifications sont re-
çues

(88) Date de publication du rapport de recherche
internationale: 1 juin 2006

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

(54) Title: PYRIDO-PYRIDO PYRIMIDINE DERIVATIVES, PREPARATION THEREOF, THERAPEUTIC USE THEREOF
FOR TREATING CANCER

(54) Titre : DERIVES DE PYRIDO-PYRIMIDINE, LEUR PREPARATION, LEUR APPLICATION DANS LE TRAITEMENT
DU CANCER



(I)

(57) Abstract: The invention concerns pyrido[2,3-d]pyrim-
idine derivatives, their preparation and their therapeutic
application, of general formula (I), in the form of a base or
an addition salt to a pharmaceutically acceptable acid, in
the form of hydrates or solvates, as well as in the form of
enantiomers, diastereoisomers and mixtures thereof. The
invention also concerns a method for preparing said derivatives,
pharmaceutical compositions containing a compound of general
formula (I), and their therapeutic use.

(57) Abrégé : L'invention à pour objet des dérivés de pyrido[2,3-d]pyrimidine, leur préparation et leur application en thérapeutique,
de formule générale (I) qui suit : Formule (I) à l'état de base ou de sel d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, à l'état
d'hydrates ou de solvats, ainsi que sous forme d'énantiomères, de diastéréoisomères et leur mélange. L'invention a également pour
objet leur procédé de préparation, des compositions pharmaceutiques contenant un composé de formule générale (I), et leur utilisation
dans le traitement du cancer.

WO 2006/016067 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2005/001809

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D417/04 A61K31/519 A61P35/00 A61P35/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, BIOSIS, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 96/15128 A (WARNER-LAMBERT COMPANY) 23 May 1996 (1996-05-23) cited in the application Revendications 1-53; Formule (I); p. 5, l. 26-27; p. 36, l. 1-17; Schémas IX et X, l. 20-25; exemple 77 ----- -/-	1-16



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 March 2006

Date of mailing of the international search report

03/04/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kirsch, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2005/001809

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SCHROEDER M C ET AL: "SOLUBLE 2-SUBSTITUTED AMINOPYRIDOÄ2,3-DÜPYRIMIDIN-7-YL UREAS. STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIPS AGAINST SELECTED TYROSINE KINASES AND EXPLORATION OF IN VITRO AND IN VIVO ANTICANCER ACTIVITY" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 44, no. 12, 7 June 2001 (2001-06-07), pages 1915-1926, XP001152609 ISSN: 0022-2623 Tables 1-4	1-16
P,X	WO 2004/085436 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG; HONOLD, KONRAD; SCHAEFER, WOLFGANG; SCHEIBLIC) 7 October 2004 (2004-10-07) Revendications 1-52; Formule (I); Schéma 2, étapes 6 et 7 et composés (v) et (VI); p. 7, l. 13-21; p. 20, l. 3-5; exemples 7-24	1-16
P,X	THOMPSON A M ET AL: "Synthesis and structure-activity relationships of soluble 7-substituted 3-(3,5-dimethoxyphenyl)-1,6-naphthyridin-2 -amines and related ureas as dual inhibitors of the fibroblast growth factor receptor-1 and vascular endothelial growth factor receptor-2 tyrosine kinases" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 48, no. 14, 17 June 2005 (2005-06-17), pages 4628-4653, XP002372558 ISSN: 0022-2623 Composé 107	7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2005/001809

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9615128	A	23-05-1996	AT 190978 T	15-04-2000
			AU 711426 B2	14-10-1999
			AU 4107896 A	06-06-1996
			BG 63162 B1	31-05-2001
			BG 101326 A	30-04-1998
			CN 1169726 A	07-01-1998
			CZ 9701390 A3	18-02-1998
			DE 69515898 D1	27-04-2000
			DE 69515898 T2	17-08-2000
			DK 790997 T3	21-08-2000
			EP 0790997 A2	27-08-1997
			ES 2146782 T3	16-08-2000
			FI 971953 A	12-05-1997
			GR 3033439 T3	29-09-2000
			HU 76853 A2	29-12-1997
			IL 115970 A	20-06-1999
			JP 10509452 T	14-09-1998
			MD 970187 A	28-02-1999
			NO 972198 A	13-05-1997
			NZ 296456 A	29-09-1999
			PL 320169 A1	15-09-1997
			PT 790997 T	30-06-2000
			RU 2191188 C2	20-10-2002
			SK 60997 A3	06-05-1998
			TJ 342 B	06-10-2002
			US 5952342 A	14-09-1999
WO 2004085436	A	07-10-2004	CA 2515605 A1	07-10-2004
			US 2005130984 A1	16-06-2005

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2005/001809

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

C07D417/04 A61K31/519 A61P35/00 A61P35/02

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

C07D A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, BIOSIS, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 96/15128 A (WARNER-LAMBERT COMPANY) 23 mai 1996 (1996-05-23) cité dans la demande Revendications 1-53; Formule (I); p. 5, l. 26-27; p. 36, l. 1-17; Schémas IX et X, l. 20-25; exemple 77 ----- -/--	1-16

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *&* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

16 mars 2006

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

03/04/2006

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Kirsch, C

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	SCHROEDER M C ET AL: "SOLUBLE 2-SUBSTITUTED AMINOPYRIDO[2,3-D]PYRIMIDIN-7-YL UREAS. STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIPS AGAINST SELECTED TYROSINE KINASES AND EXPLORATION OF IN VITRO AND IN VIVO ANTICANCER ACTIVITY" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 44, no. 12, 7 juin 2001 (2001-06-07), pages 1915-1926, XP001152609 ISSN: 0022-2623 Tables 1-4	1-16
P,X	WO 2004/085436 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG; HONOLD, KONRAD; SCHAEFER, WOLFGANG; SCHEIBLIC) 7 octobre 2004 (2004-10-07) Revendications 1-52; Formule (I); Schéma 2, étapes 6 et 7 et composés (v) et (VI); p. 7, l. 13-21; p. 20, l. 3-5; exemples 7-24	1-16
P,X	THOMPSON A M ET AL: "Synthesis and structure-activity relationships of soluble 7-substituted 3-(3,5-dimethoxyphenyl)-1,6-naphthyridin-2-amines and related ureas as dual inhibitors of the fibroblast growth factor receptor-1 and vascular endothelial growth factor receptor-2 tyrosine kinases" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 48, no. 14, 17 juin 2005 (2005-06-17), pages 4628-4653, XP002372558 ISSN: 0022-2623 Composé 107	7

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2005/001809

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9615128	A	23-05-1996	AT 190978 T	15-04-2000
			AU 711426 B2	14-10-1999
			AU 4107896 A	06-06-1996
			BG 63162 B1	31-05-2001
			BG 101326 A	30-04-1998
			CN 1169726 A	07-01-1998
			CZ 9701390 A3	18-02-1998
			DE 69515898 D1	27-04-2000
			DE 69515898 T2	17-08-2000
			DK 790997 T3	21-08-2000
			EP 0790997 A2	27-08-1997
			ES 2146782 T3	16-08-2000
			FI 971953 A	12-05-1997
			GR 3033439 T3	29-09-2000
			HU 76853 A2	29-12-1997
			IL 115970 A	20-06-1999
			JP 10509452 T	14-09-1998
			MD 970187 A	28-02-1999
			NO 972198 A	13-05-1997
			NZ 296456 A	29-09-1999
			PL 320169 A1	15-09-1997
			PT 790997 T	30-06-2000
			RU 2191188 C2	20-10-2002
			SK 60997 A3	06-05-1998
			TJ 342 B	06-10-2002
			US 5952342 A	14-09-1999
WO 2004085436	A	07-10-2004	CA 2515605 A1	07-10-2004
			US 2005130984 A1	16-06-2005