

LLOREDA & CIA. S. A.

ABOGADOS

BOGOTA - COLOMBIA
OFICINA FUNDADA EN 1941
APARTADO AEREO 12304
TEL: 57-1-3264270 57-1-6069700
FAX: 57-1-3264271 57-1-6069701
CABLES: LLOREDA
CALLE 72 No. 5-83 5º. PISO

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-067377- -00005-0000

Fecha: 2007-06-06 16:10:43 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 14

Re: P1.-F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "PIRIDO-PIRIMIDINAS 6-SUSTITUIDAS".- Clase C07D 487/04.-Expediente número 03-067.377.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista el 30 de Marzo de 2007.

2. Con el fin de dar respuesta a las objeciones por excepciones a la patentabilidad y usos, expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico número **504**, atentamente me permito manifestar que **es deseo del solicitante modificar el capítulo reivindicatorio de la solicitud en estudio**, eliminando de su contenido las reivindicaciones 41 y 42.

La reivindicación 41 se elimina con el fin de dar respuesta a la objeción del señor Examinador según la cual esta "se refiere al uso"; y la reivindicación 42 se elimina en respuesta a la objeción del señor Examinador según la cual esta "se refiere a un método de tratamiento."

Teniendo en cuenta las anteriores modificaciones se entienden superadas las objeciones por excepciones a la patentabilidad y usos hechas por el señor Examinador.

3. Anexos me permito presentar:

- (a) Recibo número 07-39.403, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de la tasa de modificación; y
- (b) Copia del nuevo capítulo reivindicatorio que consta de 40 reivindicaciones, en el cual se han realizado las modificaciones mencionadas anteriormente.



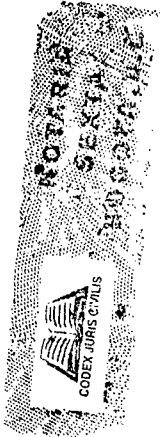
363

LLOREDA & CIA. S. A.

4. En vista de todo lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las argumentaciones presentadas y de las modificaciones realizadas y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,

Gustavo Tamayo
GUSTAVO TAMAYO ARANGO
T.P. 37.172

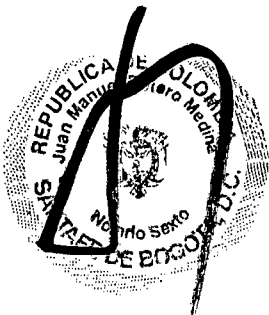


NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogotá, D.C. 05 JUN 2007
Ante mí **JUAN MANUEL BOTERO MEDINA**
NOTARIO SEXTO DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ

Comparecieron: *Gustavo Tamayo Arango*
Juan Manuel Botero Medina

quien(es) exhibió(ron) la(s) C.C.
79.152.549
y declaró(ron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto. En constancia se firma esta diligencia.

Gustavo Tamayo
GUSTAVO TAMAYO ARANGO
C.C. No. 79.152.549 de Usaquén



36A

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 80017



No. 03-067377- -00005-0000

Fecha: 2007-06-06 16:10:43 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 14

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 39,403
FECHA : MAYO 16 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLORED A Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	55092725	16/05/2007	9,461,800.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	99,000.00
		TOTAL :	\$ 99,000.00

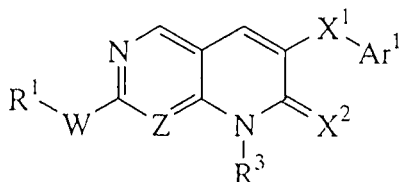
SUN: NOVENTA Y NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

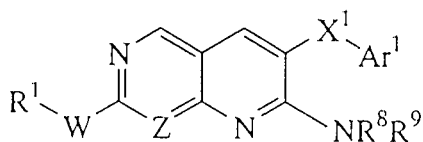
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula I o II



Fórmula I



Fórmula II

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo,
en donde:

Z es N o CH;

15 W es NR²;

X¹ es O, NR⁴ (donde R⁴ es hidrógeno o alquilo), S, o
CR⁵R⁶ (donde R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno o al-
quilo) ó C=O;

X² es O o NR⁷;

20 Ar¹ es arilo o heteroarilo;

R² es hidrógeno, alquilo, acilo, alcóxicarbonilo, ari-
loxicarbonilo, heteroalquilcarbonilo, heteroalquiloxicarbo-
nilo o -R²¹-R²² donde R²¹ es alquileo o -C(=O)- y R²² es
alquilo o alcóxilo;

25 R¹ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo, aralqui-
lo, heteroarilo, heteroaralquilo, cicloalquilo, cicloalqui-
lalquilo, cicloalquilo heteroalquilosustituido, cicloalqui-
lo heterosustituido, heteroalquilo, cianoalquilo, heteroci-

clilo, heterociclilalquilo, R^{12} -SO₂-heterocicloamino (donde R^{12} es haloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo), $-Y^1-C(O)-Y^2-R^{11}$ (donde Y^1 e Y^2 son independiente-
 5 mente el uno del otro ausente o un grupo alquilenos y R^{11} es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxilo, amino, monoalquilamino o dialquilamino), (heterociclil)(cicloalquil)alquilo o (heterociclil)(heteroaril)-alquilo;

R^3 es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilal-
 10 quilo, arilo, aralquilo, haloalquilo, heteroalquilo, cianoalquilo, alquilenos-C(O)- R^{31} (donde R^{31} es hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxilo, amino, monoalquilamino o dialquilamino), amino, monoalquilamino, dialquilamino o $NR^{32}-Y^3-R^{33}$ (donde Y^3 es -C(O), -C(O)O-, -C(O)NR³⁴, S(O)₂ o S(O)₂NR³⁵;
 15 R^{32} , R^{34} y R^{35} son independientemente hidrógeno o alquilo; y R^{33} es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo o fenilo opcionalmente sustituido) o acilo;

R^7 es hidrógeno o alquilo; y

R^8 y R^9 son independientemente hidrógeno, alquilo, ari-
 20 lo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, -C(O)- R^{81} (donde R^{81} es alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, alcoxilo, ariloxilo, amino, mono- o di-alquilamino, arilamino o aril(alquil)amino) o R^8 y R^9
 25 juntos forman =CR⁸²R⁸³ (donde R^{82} y R^{83} son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo o fenilo opcionalmente sustituido).

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo,

2. El compuesto de la reivindicación 1,
en donde:

Z es N o CH;

W es NR^2 o O;

5 X^1 es O, NR^4 (donde R^4 es hidrógeno o alquilo), S, o CR^5R^6 (donde R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno o alquilo) o C=O;

X^2 es O o NR^7 ;

Ar^1 es arilo o heteroarilo;

10 R^2 es hidrógeno o alquilo;

R^1 es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilo heteroalquilosustituido, cicloalquilo heterosustituido, heteroalquilo, cianoalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-\text{Y}^1-\text{C}(\text{O})-\text{Y}^2-\text{R}^{11}$ (donde Y^1 y Y^2 son independientemente ausente o un grupo alquileno y R^{11} es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxilo, amino, monoalquilamino o dialquilamino), (heterociclil)(cicloalquil)alquilo o (heterociclil)(heteroaril)alquilo;

20 R^3 es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, haloalquilo, heteroalquilo, cianoalquilo, alquileno- $\text{C}(\text{O})-\text{R}^{31}$ (donde R^{31} es hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxilo, amino, monoalquilamino o dialquilamino), amino, monoalquilamino, dialquilamino o $\text{NR}^{32}-\text{Y}^3-\text{R}^{33}$
25 (donde Y^3 es $-\text{C}(\text{O})$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{34}$, $\text{S}(\text{O})_2$ o $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{35}$; R^{32} , R^{34} y R^{35} son independientemente hidrógeno o alquilo; y R^{33} es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo o fenilo opcionalmente sustituido) o acilo;

R⁷ es hidrógeno o alquilo; y

R⁸ y R⁹ son independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, -C(O)-R⁸¹ (donde R⁸¹ es alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, alcoxilo, ariloxilo, amino, mono- y di-alquilamino, arilamino o aril(alquil)amino) o R⁸ y R⁹ juntos forman =CR⁸²R⁸³ (donde R⁸² y R⁸³ son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo o fenilo opcionalmente sustituido).

3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en donde Z es N.

4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde W es NH.

5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde Ar¹ es fenilo opcionalmente sustituido.

6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde X¹ es O ó CH₂.

7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde X¹ es O.

8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-7 en donde R¹ es arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilo heteroalquilosustituido, cicloalquilo heterosustituido, heteroalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo.

9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde R¹ es cicloalquilo heteroalquilosustituido, cicloalquilo heterosustituido, heteroalquilo o heterocicli-

10.

10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde R^1 es heterociclilo.

11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde R^1 es heteroalquilo.

12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde R^1 es hidroxialquilo.

13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde Ar^1 es fenilo 2-sustituido, fenilo 4-sustituido o fenilo 2,4-disustituido.

14. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde Ar^1 es 2-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 2-metilfenilo, 2-fluoro-4-metilfenilo o 2,4-difluorofenilo.

15. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-14 de Fórmula I, en donde X^2 es O y R^3 es metilo, propilo o ciclopropilo, preferiblemente metilo.

16. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-14 de Fórmula I, en donde X^2 es NR^7 y R^3 es metilo, propilo o ciclopropilo, preferiblemente metilo.

17. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-14 de Fórmula II, en donde R^8 es hidrógeno y R^9 es alquilo, alquilsulfonilo o $-C(O)-R^{81}$ (donde R^{81} es alquilo, alcoxilo, ariloxilo, amino, monoalquilamino o dialquilamino).

18. El compuesto de la reivindicación 15, en donde Ar^1 es 2,4-difluoro-fenilo y R^1 es tetrahidro-2H-piran-4-ilo, es decir, 6-(2,4-difluorofenoxi)-8-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona.

19. El compuesto de la reivindicación 15, en donde Ar^1

es 2,4-difluoro-fenilo y R^1 es tetrahydro-2H-piran-4-ilo, es decir, 6-(2,4-difluorofenoxi)-8-propil-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona.

20. El compuesto de la reivindicación 15, en donde Ar^1 es 2,4-difluoro-fenilo y R^1 es tetrahydro-2H-piran-4-ilo, es decir, 6-(2,4-difluorofenoxi)-8-ciclopropil-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona.

21. El compuesto de la reivindicación 15, en donde Ar^1 es 2,4-difluorofenilo y R^1 es 1,3-dimetil-3-hidroxi-butilo, es decir, 6-(2,4-Difluoro-fenoxi)-2-(3-hidroxi-1,3-dimetil-butilamino)-8-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona.

22. El compuesto de la reivindicación 21 que es 6-(2,4-Difluoro-fenoxi)-2-(3-hidroxi-1(S),3-dimetil-butilamino)-8-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona.

23. El compuesto de la reivindicación 21 que es 6-(2,4-Difluoro-fenoxi)-2-(3-hidroxi-1(R),3-dimetil-butilamino)-8-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona.

24. El compuesto de la Reivindicación 1 de Fórmula I, en donde:

R^2 es acilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, heteroalquilcarbonilo, heteroalquiloxyarbonilo o $-R^{21}-R^{22}$ donde R^{21} es alquilenos o $-C(=O)-$ y R^{22} es alquilo o alcoxilo.

25. El compuesto de la reivindicación 24, en donde R^1 es heteroalquilo o heterociclilo.

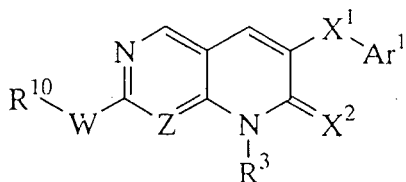
26. El compuesto de la reivindicación 25, en donde, R^1 es heterociclilo.

27. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 24-26, en donde X^1 es O, X^2 es O y R^3 es metilo.

28. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 25-27, en donde R² es acilo.

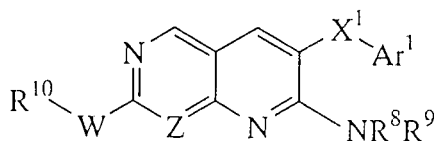
29. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 24-28, en donde Ar¹ es 2,4-difluoro-fenilo, R¹ es tetrahi-
5 dro-2H-piran-4-ilo y R² es acetilo

30. Un compuesto de Fórmula I' o II''



10

Fórmula I'



Fórmula II''

15 en donde:

Z es N o CH;

W es S, S(O), S(O)₂ o O;

X¹ es O, NR⁴ (donde R⁴ es hidrógeno o alquilo), S, o
CR⁵R⁶ (donde R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno o al-
20 quilo) ó C=O;

X² es O ó NR⁷;

Ar¹ es arilo o heteroarilo;

R¹⁰ es alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo o ci-
cloalquilalquilo, o R¹⁰W juntos forman un grupo saliente o
25 hidroxilo;

R³ es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-
alquilo, arilo, aralquilo, haloalquilo, heteroalquilo, cia-
noalquilo, alquilen-C(O)-R³¹ (donde R³¹ es hidrógeno, alqui-

lo, hidroxilo, alcoxilo, amino, monoalquilamino o dialquilamino), amino, monoalquilamino, dialquilamino o $\text{NR}^{32}-\text{Y}^3-\text{R}^{33}$ (donde Y^3 es $-\text{C}(\text{O})$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{34}$, $\text{S}(\text{O})_2$, o $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{35}$; R^{32} , R^{34} y R^{35} son independientemente hidrógeno o alquilo; y
5 R^{33} es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo o fenilo opcionalmente sustituido) o acilo;

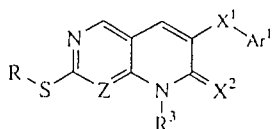
R^7 es hidrógeno o alquilo; y

R^8 y R^9 son independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{81}$ (donde R^{81}
10 es alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, alcoxilo, ariloxilo, amino, mono- y di-alquilamino, arilamino o aril(alquil)amino) o R^8 y R^9 juntos forman $=\text{CR}^{82}\text{R}^{83}$ (donde R^{82} y R^{83} son independientemente
15 hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo o fenilo opcionalmente sustituido).

31. Una composición que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable, si se desea y uno o más compuestos de cualquiera de las reivindicaciones 1-29 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
20

32. Un proceso para preparar un compuesto sulfuro de la fórmula:

25



en donde:

Z es N o CH;

X^1 es O, NR^4 (donde R^4 es hidrógeno o alquilo), S, CR^5R^6

(donde R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno o alquilo) o $C=O$;

X^2 es O;

Ar^1 es arilo o heteroarilo;

5 R es alquilo o arilo;

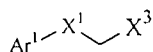
10 R^3 es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, haloalquilo, heteroalquilo, cianoalquilo, acilo, alquilen- $C(O)-R^{31}$ (donde R^{31} es hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcóxido, amino, monoalquilamino o dialquilamino), amino, monoalquilamino, dialquilamino o $NR^{32}-Y^3-R^{33}$ (donde Y^3 es $-C(O)$, $-C(O)O-$, $-C(O)NR^{34}$, $S(O)_2$ o $S(O)_2NR^{35}$; R^{32} , R^{34} y R^{35} son independientemente hidrógeno o alquilo; y R^{33} es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo o fenilo opcionalmente sustituido);

dicho método comprende los pasos de:

contactar un aldehído de fórmula:



con un compuesto arilo de fórmula:



en donde

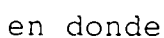
25 X^3 es $-C(=O)-OR'$ y R' es alquilo,

bajo condiciones suficientes para producir dicho compuesto sulfuro.

33. El proceso de la reivindicación 32, en donde Z,

34. El proceso de reivindicación 33, en donde R^3 es hidrógeno.

10



15

36. El proceso de la reivindicación 35, en donde dichas condiciones oxidantes comprenden MCPBA, Oxona®, peryodato o especies de peróxido de renio.

20

contactar un compuesto de Fórmula IV:



donde Z , R^3 , X^1 , X^2 y Ar^1 son como se especifica en cualquiera de las reivindicaciones 1-29; y

L es un grupo saliente;

375

con una amina R^1R^2NH con R^1 y R^2 con el mismo significado que R^1 y R^2 en cualquiera de las reivindicaciones 1-29 bajo condiciones de desplazamiento nucleofílico.

38. El proceso de la reivindicación 37, en donde L es
5 un grupo $RS(O)_n-$ donde R es un grupo alquilo o fenilo y n es un número entero de 0 a 2.

39. Un compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1-29 siempre que se prepare por un proceso tal como se reivindica en la reivindicación 37.

10 40. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 30 preparado por un proceso como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 32-36.

376
D1

12

EUROPEAN PATENT APPLICATION

21 Application number: 88300959.9

51 Int. Cl. 4: A61K 31/505 , //C07D471/04

22 Date of filing: 05.02.88

The title of the invention has been amended
(Guidelines for Examination in the EPO, A-III,
7.3).

Claims for the following Contracting States: GR
+ ES.

30 Priority: 06.02.87 GB 8702758

43 Date of publication of application:
24.08.88 Bulletin 88/34

84 Designated Contracting States:
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

71 Applicant: THE WELLCOME FOUNDATION
LIMITED
183-193 Euston Road
London NW1 2BP(GB)

72 Inventor: Charping, Carol Stella Schomberg
521 Brookwood Drive
Durham North Carolina 27707(US)

74 Representative: Rollins, Anthony John et al
Group Patents & Agreements The Wellcome
Research Laboratories Langley Court
Beckenham Kent BR3 3BS(GB)

54 Medicaments for the treatment of rheumatoid arthritis.

57 A method of treatment of rheumatoid arthritis in humans in need thereof which comprises administering to said human an effective rheumatoid arthritis treatment amount of compound 2,4-diamino-6-(2,5-dimethoxybenzyl)-5-methylpyrido[2,3-d]pyrimidine or pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

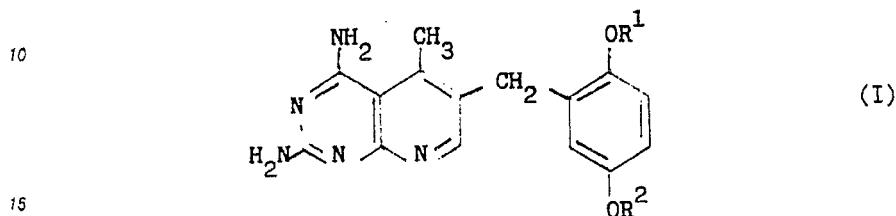
EP 0 279 565 A1

carcinomas of the skin, and various forms of cancer including leukemias, lymphomas, sarcomas and solid tumors. Preferably monobasic salts are provided.

2,4-Diamino-5-methyl-6-(2,5-dimethoxybenzyl)pyrido[2,3-d]pyrimidine is identified as a preferred compound.

5 The present invention concerns the use of 2,4-diamino-5-methyl-6-(2,5-dimethoxybenzyl)pyrido[2,3-d]pyrimidine in the treatment of rheumatoid arthritis.

Thus, in one aspect the present invention is directed to the administration of a compound of formula (I),



wherein R¹ and R² are each alkyl of 1 to 4 carbons, or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof to a human for the treatment of rheumatoid arthritis in a human in need thereof (i.e. a human who has been diagnosed as having the disease rheumatoid arthritis).

20 In a further aspect the invention provides a compound of formula (I) for use in the treatment of rheumatoid arthritis.

In a yet further aspect the present invention provides a compound of formula (I) for use in the manufacture of a medicament for the treatment of rheumatoid arthritis.

Most preferred for use according to the present invention is the compound of formula (I) wherein R¹ and R² are each methyl; this preferred compound is also named 2,4-diamino-6-(2,5-dimethoxybenzyl)-5-methylpyrido[2,3-d]pyrimidine.

25 The medicinal activity of the compound of formula (I) resides in the free base. The nature of the acid participating in the acid additions salts is of minor importance except in so far as it affects solubility and bioavailability. Such acid addition salts include, for example, those derived from hydrochloric acid, hydriodic acid, sulphuric acid, phosphoric acid, acetic acid, p-toluenesulphonic acid, methanesulphonic acid, maleic acid, lactic acid, citric acid, tartaric acid, succinic acid, p-chlorobenzenesulphonic acid, isethionic acid, glucuronic acid, pantothenic acid and lactobionic acid. Preferably the salt is mono-basic salt. The most preferred salt is the isethionate.

30 As used herein rheumatoid arthritis is defined as a chronic systemic disease of unknown etiology in which symptoms and inflammatory connective-tissue changes predominate in articular and related structures. Pain, limitation of motion and joint deformity are common. Common synonyms for the term rheumatoid arthritis are atropic arthritis, chronic infectious arthritis and proliferative arthritis. The term treatment of rheumatoid arthritis as used herein also includes treatment of rheumatoid spondylitis, a chronic progressive arthritis affecting the spine and sacroiliac joints, as well as psoriatic arthritis by administering a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof to a human in need thereof.

The compound of formula (I) or its pharmaceutically acceptable acid addition salts may be prepared by any method known in the art for the preparation of compounds of analogous structure, for example as described in the aforementioned European Patent Specification 21292.

45 Whilst it is possible for the compound of formula (I) and salts thereof to be utilised according to the present invention in the form of the raw chemical, they are preferably presented in the form of a pharmaceutical formulation.

The present invention thus also provides the use of a pharmaceutical formulation comprising as the active ingredient a compound of formula (I) or its pharmaceutically acceptable acid addition salt together with a pharmaceutically acceptable carrier thereof in the treatment of rheumatoid arthritis in a human.

50 Methods for the preparation of a pharmaceutical formulation are well known in the art and comprise bringing into association an active compound, i.e. a compound or salt of formula (I), and a pharmaceutically acceptable carrier therefor.

Pharmaceutical formulations for use in this invention include those suitable for oral, rectal, topical and parenteral administration although of those oral formulations are preferred. The formulations may, where appropriate, be conveniently presented in discrete dosage units and may be prepared by any of the methods well known in the art of pharmacy. A convenient unit dose formulation contains the active compound in amount of from about 1 mg to about 1 g, preferably about 2 mg to about 500 mg, most

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau



378
D2

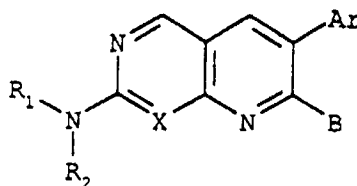
INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification: C07D 471/04, A61K 31/44, 31/505 // (C07D 471/04, 221:00, 221:00) (C07D 471/04, 239:00, 221:00)	A2	(11) International Publication Number: WO 96/15128 (43) International Publication Date: 23 May 1996 (23.05.96)
(21) International Application Number: PCT/US95/14700 (22) International Filing Date: 13 November 1995 (13.11.95) (30) Priority Data: 08/339,051 14 November 1994 (14.11.94) US 08/539,410 6 November 1995 (06.11.95) US (71) Applicant: WARNER-LAMBERT COMPANY [US/US]; 201 Tabor Road, Morris Plains, NJ 07950 (US). (72) Inventors: BLANKLEY, Clifton, John; 3724 Vorhies Road, Ann Arbor, MI 48105 (US). DOHERTY, Annette, Marian; 106 Tulip Tree Court, Ann Arbor, MI 48103 (US). HAMBY, James, Marino; 4390 Chad Court, Ann Arbor, MI 48103 (US). PANEK, Robert, Lee; 404 Kings Way, Canton, MI 48188 (US). SCHROEDER, Mel, Conrad; 7858 Ridgeway Court, Dexter, MI 48130 (US). SHOWALTER, Howard, Daniel, Hollis; 3578 Lamplighter Drive, Ann Arbor, MI 48103 (US). CONNOLLY, Cleo; 36367 Hammer Lane, Livonia, MI 48152 (US). (74) Agents: RYAN, M., Andrea; Warner-Lambert Company, 201 Tabor Road, Morris Plains, NJ 07950 (US) et al.		(81) Designated States: AM, AU, BG, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, GE, HU, JP, KG, KR, KZ, LT, LV, MD, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TJ, UA, UZ, European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Published <i>Without international search report and to be republished upon receipt of that report.</i>
(54) Title: 6-ARYL PYRIDO[2,3-d]PYRIMIDINES AND NAPHTHYRIDINES FOR INHIBITING PROTEIN TYROSINE KINASE MEDIATED CELLULAR PROLIFERATION		
(57) Abstract 6-Aryl pyrido[2,3-d]pyrimidines and naphthyridines are inhibitors of protein tyrosine kinase, and are thus useful in treating cellular proliferation mediated thereby. The compounds are especially useful in treating atherosclerosis, restenosis, psoriasis, as well as bacterial infections.		

Several pyrido[2,3-d]pyrimidines and naphthyridines are known. For example, U.S. Patent Number 3,534,039 discloses a series of 2,7-diamino-6-arylpyrido[2,3-d]pyrimidine compounds as diuretic agents; U.S. Patent Number 3,639,401 discloses a series of 6-aryl-2,7-bis[(trialkylsilyl)amino]pyrido[2,3-d]pyrimidine compounds as diuretic agents; U.S. Patent Number 4,271,164 discloses a series of 6-substituted-arylpyrido[2,3-d]pyrimidin-7-amines and derivatives as antihypertensive agents; European Published Application Number 0 537 463 A2 discloses a series of substituted-pyrido[2,3-d]pyrimidines useful as herbicides; U.S. Patent Number 4,771,054 discloses certain naphthyridines as antibiotics. None of the foregoing references teach the compounds of this invention or suggest such compounds are useful for treating atherosclerosis, restenosis, and cancer.

SUMMARY OF THE INVENTION

This invention provides new compounds characterized as pyrido[2,3-d]pyrimidines and 1,6-naphthyridines which are useful in inhibiting protein tyrosine kinase, and thus are effective in treating cellular proliferative diseases of atherosclerosis, restenosis, and cancer. The invention is more particularly directed to compounds defined by the Formula I



I

-45-

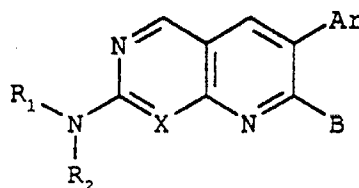
analysis and protein bands quantitated via densitometry. IC_{50} values were generated from the densitometric data.

5 The following Tables I and II present biological data for representative compounds of the invention when analyzed in the foregoing assays.

-114-

CLAIMS

1. A compound of Formula I



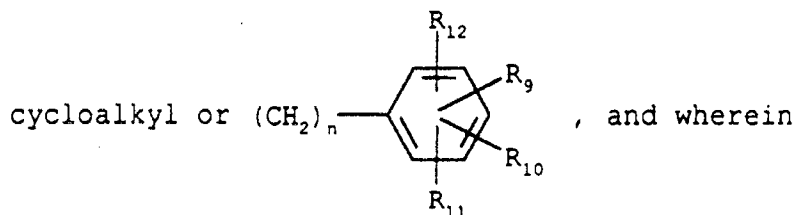
I

wherein

X is CH or N;

B is halo, hydroxy, or NR_3R_4 ;

R_1 , R_2 , R_3 , and R_4 independently are hydrogen, C_1 - C_8 alkyl, C_2 - C_8 alkenyl, C_2 - C_8 alkynyl, Ar' , amino, C_1 - C_8 alkylamino or di- C_1 - C_8 alkylamino; and wherein the alkyl, alkenyl, and alkynyl groups may be substituted by NR_5R_6 , where R_5 and R_6 are independently hydrogen, C_1 - C_8 alkyl, C_2 - C_8 alkenyl, C_2 - C_8 alkynyl, C_3 - C_{10}



any of the foregoing alkyl, alkenyl, and alkynyl groups may be substituted with hydroxy or a 5- or 6-membered carbocyclic or heterocyclic ring containing 1 or 2 heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, and sulfur, and R_9 , R_{10} , R_{11} , and R_{12} independently are hydrogen, nitro, trifluoromethyl, phenyl, substituted phenyl, $-\text{C}\equiv\text{N}$,

$-\text{COOR}_8$, $-\text{COR}_8$, $-\text{CR}_8$, $-\text{C}(\text{S})(\text{NH})-\text{R}_8$, SO_2R_8 , halo, C_1 - C_8 alkyl, C_1 - C_8 alkoxy, thio, $-\text{S}-\text{C}_1$ - C_8 alkyl, hydroxy, C_1 - C_8 alkanoyl, C_1 - C_8 alkanoyloxy, or