

act

RODOLFO RODRIGUEZ MADRID
Abogado

BARBA ANGELICA RODRIGUEZ B.
Abogada

CARLOS ENRIQUE TAMIAYO S.
Ingeniero Industrial

SANDRA CARDENAS
Química Farmacéutica



Rodriguez Madrid & Asociados

NIT. 830.038.010-1

PATENTES	PATENTS
MARCAS	TRADEMARKS
DERECHOS DE AUTOR	COPYRIGHTS
LICENCIAS DE USO	LICENSING
SOFTWARE	SOFTWARE PROTECTION
REGISTROS SANITARIOS	SANITARY PERMITS
NOMBRES DE DOMINIO	DOMAIN NAME

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 01017398 00000003 Folios: 263

Fecha (RAD): 2001-03-08 14:54:11

Trámite : 002 PATENTES B 1 REGISTRAR 329 COMPLIEN

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

F. S. D.

REF : EXPEDIENTE No. 001-017398 de Marzo 05 de 2001

PATENTE "LAS 5-ALQUILPIRIDO [2,3-d] PRIMIDINAS SON INHIBIDORAS DE LAS CINASAS DE TIROSINA Y QUE DEPENDEN DE LA CICLINA"

Estimados señores :

Damos alcance al expediente citado en la referencia, para reivindicar Prioridad de la Patente solicitada, con fundamento jurídico en lo establecido en el Artículo 9 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones (CAN), la fuente normativa de reciprocidad, se basa en :

- a.- El artículo 4 del Convenio de París, aprobado mediante Ley 178/94, declarado exequible por la Corte Constitucional en Sentencia del 18 de Enero/96.
- b.- Ley 170/94 en la cual Colombia aprobó el Acuerdo por el que se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC) suscrito en Marrakech (Marruecos) el 15 de Abril de 1994, y sus Acuerdos multilaterales, los cuales incluyen los aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio; mejor conocido como el Trip'. Dicha Ley 170 de 1997 fue declarada exequible por la Corte Constitucional el 28 de Marzo de 1995.

El Artículo 2, Ord.1, del Trip's establece que la propiedad en el Mundo será reconocida, que los países miembros cumplirán los artículos 1 a 12 y el Artículo 19 del Convenio de París. A su vez, el artículo 4 del Convenio de París (es decir, uno de los artículos de cumplimiento obligatorio bajo Trip's) establece que la prioridad sobre la primera solicitud en el mundo será reconocida.

Por lo tanto:

RODOLFO RODRIGUEZ MADRID
Abogado

MARIA ANGELICA RODRIGUEZ B.
Abogada

CARLOS ENRIQUE TAMAYO S.
Ingeniero Industrial

SANDRA CARDENAS
Química Farmacéutica



Rodriguez Madrid & Asociados

NIT. 830.038.010-1

PATENTES

MARCAS

DISEÑOS DE AUTOR

LICENCIAS DE USO

SOFTWARE

REGISTROS SANITARIOS

NOMBRES DE DOMINIO

PATENTS

TRADEMARKS

COPYRIGHTS

LICENSING

SOFTWARE PROTECTION

SANITARY PERMITS

DOMAIN NAME

323

1.- Prioridad No.60/187.124

FECHA DE PRESENTACIÓN: 06 -Marzo-2000

OFICINA : EE.UU.

Debidamente Legalizada por el Ministerio de Relaciones Exteriores

2.- Traducciones de las reivindicaciones de la Primera solicitud de Patente efectuadas por Traductor Oficial avaladas por el Ministerio de Relaciones Exteriores

En consecuencia, ruego a ustedes una vez finiquitada esta diligencia, ordenar lo pertinente para que el expediente siga su curso normal.

Atentamente,

RODOLFO RODRIGUEZ MADRID
C.C. No. 3'792.584-Cartagena
T.P. No. 59.363 del C.S.J

Anexo.- Lo anunciado.

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: **United States of America**

This public document

2. has been signed by **Araceli Matus-Silva**

3. acting in the capacity of **Notary Public of Florida**

4. bears the seal/stamp of **Notary Public, State of Florida**

Certified

5. at **Tallahassee, Florida**

6. the **Fifteenth day of February, A.D., 2001**

7. by **Secretary of State, State of Florida**

8. No. **2001-3694**

9. Seal/Stamp:

10. Signature:



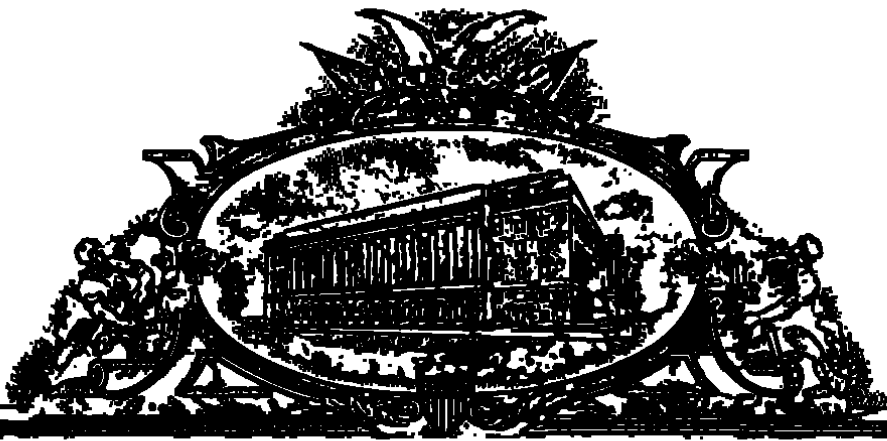
Katherine Harris

Secretary of State

DSDE 99 (1-99)

Edouard 28
325

PA 354597



THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

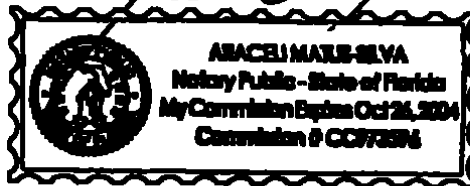
United States Patent and Trademark Office

January 22, 2001

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED HERETO IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE OF THOSE PAPERS OF THE BELOW IDENTIFIED PATENT APPLICATION THAT MET THE REQUIREMENTS TO BE GRANTED A FILING DATE UNDER 35 USC 111.

APPLICATION NUMBER: 60/187,124

FILING DATE: March 06, 2000



By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS

T. LAWRENCE
Certifying Officer

Please type a plus sign (+) inside this box



Docket Number:

A000003L1-01CA

PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT COVER SHEET (Large Entity)

This is a request for filing a PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT under 37 CFR 1.63 (c).

INVENTOR(S)/APPLICANT(S)

Given Name (first and middle if any)	Family Name or Surname	Residence (City and either State or Foreign Country)
Richard John	Booth	1433 Natalie Lane #104, Ann Arbor, Michigan USA
Ellen Myra	Dobrusin	2208 Winchell, Ann Arbor, Michigan USA
Peter Laurence	Tongood	2281 Sun Valley Drive, Ann Arbor, Michigan USA
Scott Herman	VanderWeil	200 Briarcrest Drive #117, Ann Arbor, Michigan USA

☐ Additional inventors are being named on page 2 attached hereto

TITLE OF THE INVENTION (250 characters max)

8-ALKYLPYRIDO[2,3-d]PYRIMIDINES ARE INHIBITORS OF CYCLIN-DEPENDENT AND TYROSINE KINASES

CORRESPONDENCE ADDRESS

Direct all correspondence to:

☐ Customer Number

Place Customer Number
Bar Code Label here

OR

☒ Firm or
Individual Name Charles W. Ashbrook

Address Warner-Lambert Company

Address 2800 Plymouth Road

City Ann Arbor

State Michigan

ZIP 48106

Country United States

Telephone (734) 622-6216

Fax (734) 622-1853

ENCLOSED APPLICATION PARTS (check all that apply)

☒ Specification Number of Pages 60

☐ Drawing(s) Number of Sheets

☒ Other (specify)

36 Claims on 20 Pages; Abstract
on 3 Pgs

METHOD OF PAYMENT OF FILING FEES FOR THIS PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT (check one)

☐ A check or money order is enclosed to cover the filing fee

FILING FEE
AMOUNT

☒ The Commissioner is hereby authorized to charge filing fees or
credit any overpayment to Deposit Account Number:

23-0465

\$180.00

The invention was made by an agency of the United States Government or under a contract with an agency of the United States Government.

☒ No.

☐ Yes, the name of the U.S. Government agency and the Government contract number are:

Respectfully submitted,

SIGNATURE

Charles W. Ashbrook

DATE

March 6, 2000

TYPED or PRINTED NAME

Charles W. Ashbrook

REGISTRATION NO.
(if appropriate)

27,810

TELEPHONE

(734) 622-6216

USE ONLY FOR FILING A PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT

SEND TO: Box Provisional Application, Assistant Commissioner for Patents, Washington, DC 20231

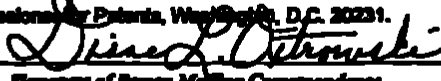
327
~~330~~

PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT COVER SHEET (Large Entity)

50187124.030600

INVENTOR(S)/APPLICANT(S)		
Given Name (first and middle (if any))	Family Name or Surname	Residence (city and other State or Foreign Country)

Certificate of Mailing by Express Mail

I certify that this provisional patent application cover sheet, provisional patent application and fee is being deposited on 3/6/99 with the U.S. Postal Service as "Express Mail Post Office to Addressee" service under 37 C.F.R. 1.10 and is addressed to the Assistant Commissioner for Patents, Washington, D.C. 20231.

<i>Signature of Person Mailing Correspondence</i>
Diane L. Ostrowski
<i>Typed or Printed Name of Person Mailing Correspondence</i>

USE ONLY FOR FILING A PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT

SEND TO: Box Provisional Application, Assistant Commissioner for Patents, Washington, DC 20231

328

~~328~~

A0000083L1-01CA

009080-427/8773 Express Mail No.: EJ 676 402 155 US

Docket Number: A0000083L1-01CA

**S-ALKYLPYRIDO[2,3-d]PYRIMIDINES ARE INHIBITORS OF
CYCLIN-DEPENDENT AND TYROSINE KINASES**

DM_FILE/PD A0000083L1

-1-

5-ALKYLPYRIDO[2,3-d]PYRIMIDINES ARE INHIBITORS OF CYCLIN-DEPENDENT AND TYROSINE KINASES

FIELD OF THE INVENTION

This invention relates to 5-alkylpyridopyrimidines as inhibitors of cyclin-dependent kinases, particularly cyclin-dependent kinase 4. The compounds of the invention are useful for the treatment of inflammation, cell proliferative diseases such as cancer and restenosis, and neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease.

SUMMARY OF THE RELATED ART

Cyclin-dependent kinases and related serine/threonine protein kinases are cellular enzymes that perform essential functions in regulating cell division and proliferation. The cyclin-dependent kinase catalytic units, of which nine have been identified, are activated by regulatory units known as cyclins. The cyclin-dependent kinases include (Cdk) Cdk1, Cdk2, Cdk4, Cdk5, Cdk6, and Wee-1 kinase. Increased activity or temporally abnormal activation of these kinases results in development of human tumors and other proliferative disorders such as restenosis. Compounds that inhibit Cdks, either by blocking the interaction between a cyclin and its kinase partner, or by binding to and inactivating the kinase, cause inhibition of cell proliferation and thus are useful for treating tumors and other abnormally proliferating cells.

Several compounds that inhibit Cdks have demonstrated both preclinical and clinical anti-tumor activity. For example, flavopiridol is a flavonoid that is a potent inhibitor of Cdk2 and Cdk4, and has been shown to inhibit several types of breast and lung cancer cells (Kaur et al., *J. Natl. Cancer Inst.*, 1992;84:1736-1740; Kaur et al., *Int. J. Oncol.*, 1996;9:1143-1168). In addition, Olomoucine [2-(hydroxyethylamine)-6-benzylamine-9-methylpurine] is a potent inhibitor of Cdk2 and Cdk5 (Vesely et al., *Eur. J. Biochem.*, 1994;224:771-786), and has been shown to inhibit proliferation of approximately 60 different human tumor cell

lines used by the National Cancer Institute (NCI) to screen for new cancer therapies (Abraham et al., *Biol. Cell*, 1995;83:105-120).

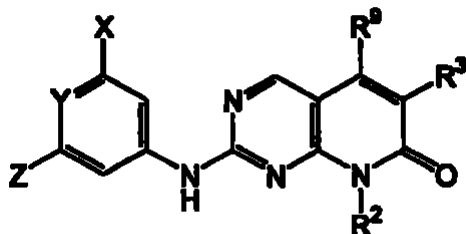
In addition to treating cancer, Cdk inhibitors have been shown to treat cardiovascular disorders such as restenosis and atherosclerosis. Other diseases in which Cdk inhibitors are useful include those caused by a variety of infectious agents, including DNA and RNA viruses, and inflammatory disorders such as rheumatoid arthritis.

An object of this invention is to provide a group of small molecular weight organic compounds that are potent Cdk inhibitors, and as such are useful for preventing and treating diseases caused by abnormally proliferating cells.

SUMMARY OF THE INVENTION

This invention provides 5-alkyl pyridopyrimidines that are useful for treating inflammation, cell proliferative diseases such as cancer and restenosis, and neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease. The compounds of the invention display unexpected improvements in pharmacokinetic properties over prior art compounds, including unanticipated metabolic stability and low clearance rates. In addition, the compounds of the invention are unexpectedly selective inhibitors of Cdk4. The compounds of the invention are readily synthesized, and can be administered to patients by a variety of methods.

The compounds of the invention are those having the structure of Formula I:



and pharmaceutically acceptable salts, esters, amides, and prodrugs thereof, wherein:

R² is hydrogen;

- lower alkyl optionally substituted with one, two, or three groups
independently selected from halogen, hydroxy, lower alkoxy,
amino, mono- or dialkylamino, carboxy, alkoxy-carbonyl, thio
alkyl, nitrile, aryl, heteroaryl, or a carbocyclic group containing
from 3-7 members, up to two of which members are optionally
heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur, and
nitrogen; or
a carbocyclic group containing from 3-7 members, up to two of which
members are optionally heteroatoms independently selected from
oxygen, sulfur, and nitrogen, wherein the carbocyclic group is
unsubstituted or substituted with one, two, or three groups
independently selected from halogen, hydroxy, lower alkyl, lower
alkoxy, amino, mono- or dialkylamino, aryl, and heteroaryl;
- R^3 is hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy, halogen, trifluoromethyl, lower
alkynyl, lower alkenyl, nitrile, nitro, $-COR^4$, $-CO_2R^4$, $-CONR^4R^5$,
 $CONOR^5$, $-SO_2NR^4R^5$, $-SO_2R^4$, $-SO_3R^4$, $P(O)(OR^4)(OR^5)$, or

$$\begin{array}{c} | \\ R^4 \\ -NR^4R^5; \end{array}$$
- Y is N or CR^7 ;
 R^9 is lower alkyl, haloalkyl, or aryl;
 X and Z are independently hydrogen, halogen, lower alkyl, lower alkoxy,
trifluoromethyl, hydroxy, nitrile, nitro, $-NR^4R^5$, $-N(O)R^4R^5$,
 $-NR^4R^5R^6W$, $-SR^4$, $-C(O)R^4$, $-CO_2R^4$, $-CONR^4R^5$, $-SO_2NR^4R^5$,
 $-SO_2R^4$, $-SO_3R^4$, $P(O)(OR^4)(OR^5)$, $-T(CH_2)_mQR^4$,
 $-C(O)T(CH_2)_mQR^4$, or $-NR^4C(O)T(CH_2)_mQR^5$;
- m is 1-6;
 n is 0-6;
 T is O, S, NR^4 , $N(O)R^4$, NR^4R^5W , or CR^4R^5 ;
- Q is O, S, NR^4 , $N(O)R^4$, NR^4R^5W , CO_2 , or a carbocyclic group containing from
3-7 members, up to four of which members are optionally heteroatoms

60187124-030600

independently selected from oxygen, sulfur, and nitrogen, wherein the carbocyclic group is unsubstituted or substituted with one, two, or three groups independently selected from halogen, hydroxy, hydroxyalkyl, lower alkyl, lower alkoxy, alkoxycarbonyl, alkylcarbonyl, alkylcarbonylamino, aminoalkyl, trifluoromethyl, N-hydroxyacetamide, trifluoromethylalkyl, amino, or mono or dialkylamino.

R^7 is NR^4R^5 , $N(O)R^4R^5$, $NR^4R^5R^9X$, OH , OR^4 , SR^4 , halo, COR^4 , $(CH_2)_nR^4$, CO_2R^4 , $CONR^4R^5$, $C(O)NR^4SO_2R^5$, $S(O)R^4$, SO_2R^4 , $SO_2NR^4R^5$, SO_3R^4 , $(CH_2)_nP(O)(OR^4)_2$, $NR^4SO_2R^5$, aldehyde, nitrile, nitro, alkyl, alkoxyalkyl, $T(CH_2)_mQR^9$, $C(O)T(CH_2)_mQR^9$, $NR^9C(O)T(CH_2)_mQR^{10}$, or $T(CH_2)_mCO_2R^4$;

T is O , S , $-NR^4$, $-N(O)R^4$, $-NR^4R^5W$, or $-CR^4R^5$; and

Q is O , S , $-NR^9$, $-N(O)R^9$ or $-NR^9R^{10}W$, $-(CH_2)_nS(O)_nR^4$; $-(CH_2)_n$ -heteroaryl, $-O(CH_2)_n$ -heteroaryl, $-(CH_2)_nC(O)NR^4R^5$, $-O(CH_2)_nC(O)OR^4$;

W is an anion;

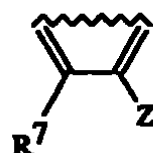
R^4 and R^5 are independently hydrogen, lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, $(CH_2)_nAr$, arylalkyl, aryl, heteroaryl, heteroarylalkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, or heteroaryl, or R^4 and R^5 together with the nitrogen to which they are attached form a carbocyclic ring containing 3-8 members, up to four of which members are optionally carbonyl groups or heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur, $S(O)$, $S(O)_2$, and nitrogen, wherein the carbocyclic group is unsubstituted or substituted with one, two, three, or four groups independently selected from halogen, hydroxy, hydroxyalkyl, lower alkyl, lower alkoxy, alkoxycarbonyl, alkylcarbonyl, alkylcarbonylamino, aminoalkyl, aminoalkylcarbonyl, trifluoromethyl, trifluoromethylalkyl, trifluoromethylalkylaminoalkyl, amino, mono- or dialkylamino, N-hydroxyacetamido, aryl, heteroaryl, carboxyalkyl, $NR^9SO_2R^{10}$, $C(O)NR^9R^{10}$, $NR^9C(O)R^{10}$, $C(O)OR^9$,

60187124-030600

$C(O)NR^4SO_2R^5$, $(CH_2)_nS(O)_nR^4$, $(CH_2)_n$ -heteroaryl,

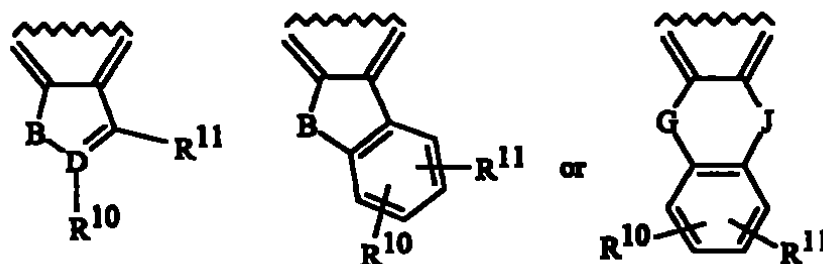
$O(CH_2)_n$ -heteroaryl, $(CH_2)_nC(O)NR^4R^5$, $O(CH_2)_nC(O)OR^4$;

and R^4 additionally can be lower alkyl unsubstituted or substituted with one, two, or three groups independently selected from halogen, 5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl-sulfanyl, 5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl-sulfinyl, 5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl-sulfonyl, or a carbocyclic group containing from 3-7 members, up to four of which members are optionally heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur, and nitrogen, wherein the carbocyclic group is unsubstituted or substituted with one, two, or three groups independently selected from halogen, hydroxy, hydroxyalkyl, lower alkyl, lower alkoxy, alkoxy-carbonyl, alkyl-carbonyl, alkyl-carbonylamino, aminoalkyl, trifluoromethyl, N-hydroxyacetamide, trifluoromethylalkyl, amino, or mono- or dialkylamino; and when Y is CR^7 , it is part of the part structure



wherein R^7 and Z are as defined above, or can be taken

together with the carbons to which they are attached to form



wherein:

G and J are independently CH_2 , NH, or O;

B is NH, S, CH_2 , or O;

D is C or N, provided that R^{10} is nothing when D is N; and

R^{10} and R^{11} are independently hydrogen, halogen, lower alkyl, lower alkoxy, or alkyl-carbonyl.

The present invention also provides pharmaceutical compositions that comprise a compound of Formula I together with a pharmaceutically acceptable diluent, carrier, or excipient.

5 The present invention also provides methods for inhibiting cyclin-dependent kinase and growth factor-mediated kinase enzymes.

The present invention also provides a method of treating subjects suffering from diseases caused by cellular proliferation. The method entails inhibiting proliferation of tumorigenic cells of epithelial origin and vascular smooth muscle proliferation, and/or cellular migration by administering a therapeutically effective
10 amount of a compound of Formulas Ia, Ib, Ic, and Id to a subject in need of treatment.

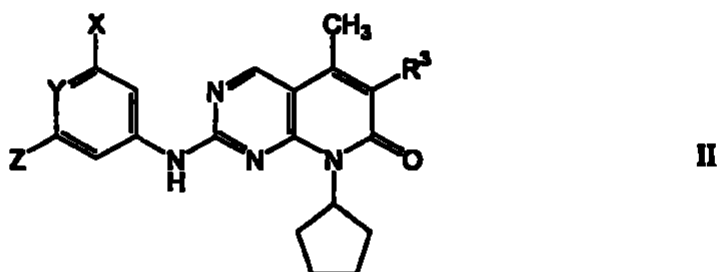
The invention also provides compounds useful in the diagnosis and treatment of cancer, psoriasis, vascular smooth muscle cell proliferation associated with atherosclerosis and postsurgical vascular stenosis and restenosis in
15 mammals.

The present invention also provides a method of treating subjects suffering from diseases caused by DNA tumor viruses such as herpes viruses.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The novel compounds encompassed by the instant invention are those
20 described by the general Formula I set forth above, and the pharmaceutically acceptable salts, esters, amides, and prodrugs thereof.

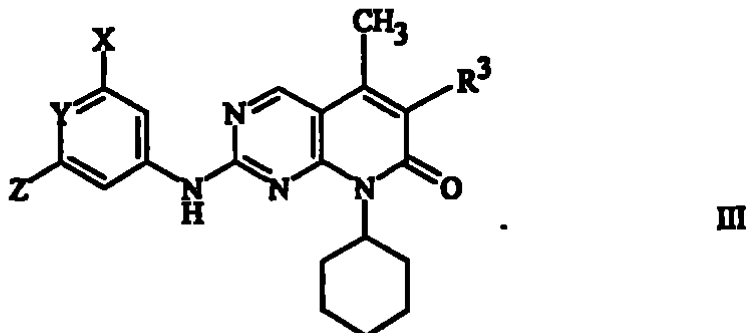
In addition to the compounds of Formula I, the invention encompasses, in a preferred embodiment, compounds of Formula II:



25 wherein X, Y, Z, and R³ are as defined above for Formula I

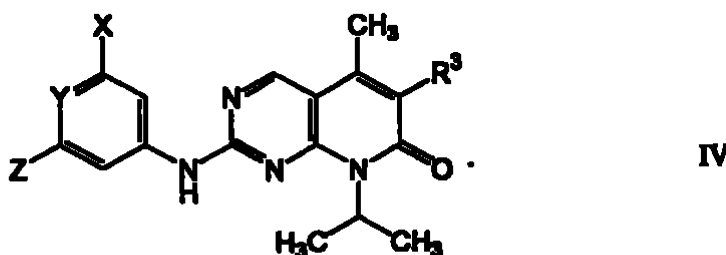
Preferred compounds of Formula II are those in which X and Z are independently hydrogen, Cl, or F; Y is CR⁷; and R³ is hydrogen, Cl, F, Br, or CN.

In addition, the present invention also encompasses preferred compounds of the Formula III:



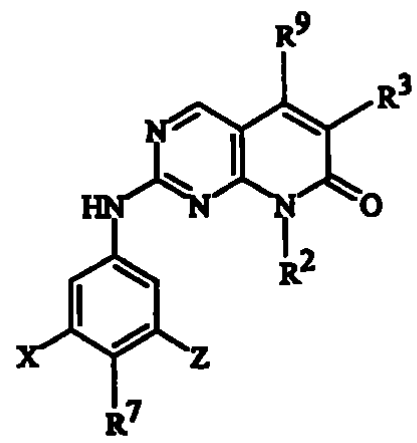
Especially preferred compounds of Formula III are those in which X and Z are independently hydrogen, Cl, or F; Y is CR⁷; and R³ is hydrogen, Cl, F, Br, or CN.

In addition, the present invention also encompasses, as a further preferred embodiment, compounds of the Formula IV:



Preferred compounds of Formula IV are those in which X and Z are independently hydrogen, Cl, or F; Y is CR⁷; and R³ is hydrogen, Cl, F, Br, or CN.

The most preferred invention compounds have the Formula V



V

wherein:

R² is alkyl or cycloalkyl;

R³ is hydrogen or halo;

5 R⁹ is alkyl;

X and Z independently are hydrogen or halo;

R⁷ is NR⁴R⁵; and

10 R⁴ and R⁵ are taken together with the nitrogen to which they are attached to form a 5- or 6-membered carbocyclic ring, optionally containing an oxygen, nitrogen, or sulfur heteroatom, and optionally substituted with alkyl or substituted alkyl groups.

Unless otherwise expressly stated, the following definitions are adhered to throughout this disclosure.

15 By "alkyl," "lower alkyl," and "C₁-C₁₀ alkyl" in the present invention is meant a straight or branched hydrocarbon radical having from 1 to 10 carbon atoms and includes, for example, methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, sec-butyl, isobutyl, tert-butyl, n-pentyl, iso-pentyl, n-hexyl, and the like.

By the term "halogen" in the present invention is meant fluorine, bromine, chlorine, and iodine.

20 "Alkenyl" means straight and branched hydrocarbon radicals having from 2 to 6 carbon atoms and one double bond and includes ethenyl, 3-buten-1-yl, 2-ethenylbutyl, 3-hexen-1-yl, and the like.

60187124-030600

"Alkynyl" means straight and branched hydrocarbon radicals having from 2 to 6 carbon atoms and one triple bond and includes ethynyl, 3-buten-1-yl, propynyl, 2-buten-1-yl, 3-penten-1-yl, and the like.

5 "Cycloalkyl" means a monocyclic or polycyclic hydrocarbyl group such as cyclopropyl, cycloheptyl, cyclooctyl, cyclodecyl, cyclobutyl, adamantyl, norpinanyl, decalanyl, norbornyl, cyclohexyl, and cyclopentyl. Such groups can be substituted with groups such as hydroxy, keto, amino, alkyl, and dialkylamino, and the like. Also included are rings in which 1 to 3 heteroatoms replace carbons. Such groups are termed "heterocyclyl," which means a cycloalkyl group also
10 bearing at least one heteroatom selected from O, S, or N, examples being oxiranyl, pyrrolidinyl, piperidyl, tetrahydropyran, and morpholine.

By "alkoxy," "lower alkoxy," and "C₁-C₁₀ alkoxy" is meant straight or branched chain alkoxy groups having 1-10 carbon atoms, such as, for example, methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, n-butoxy, sec-butoxy, tert-butoxy,
15 pentoxy, 2-pentyloxy, isopentoxy, neopentoxy, hexoxy, 2-hexoxy, 3-hexoxy, and 3-methylpentoxy. In addition, alkoxy refers to polyethers such as -O-(CH₂)₂-O-CH₃, and the like.

"Alkanoyl" groups are alkyl groups linked through a carbonyl, i.e., C₁-C₅-C(O)-. Such groups include formyl, acetyl, propionyl, butyryl, and
20 isobutyryl.

"Acyl" means an alkyl or aryl (Ar) group bonded through a carbonyl group, i.e., R-C(O)-. For example, acyl includes a C₁-C₆ alkanoyl, including substituted alkanoyl, wherein the alkyl portion can be substituted by NR⁴R⁵ or a carboxylic or heterocyclic group. Typical acyl groups include acetyl, benzoyl, and
25 the like.

The alkyl, alkenyl, alkoxy, and alkynyl groups described above are optionally substituted, preferably by 1 to 3 groups selected from NR⁴R⁵, phenyl, substituted phenyl, thio C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, hydroxy, carboxy, C₁-C₆ alkoxycarbonyl, halo, nitrile, cycloalkyl, and a 5- or 6-membered
30 carbocyclic ring or heterocyclic ring having 1 or 2 heteroatoms selected from nitrogen, substituted nitrogen, oxygen, and sulfur. "Substituted nitrogen" means

nitrogen bearing C₁-C₆ alkyl or (CH₂)_nPh where n is 1, 2, or 3. Perhalo and polyhalo substitution is also included.

Examples of substituted alkyl groups include 2-aminoethyl, 2-hydroxyethyl, pentachloroethyl, trifluoromethyl, 2-diethylaminoethyl, 2-dimethylaminopropyl, ethoxycarbonylmethyl, 3-phenylbutyl, methanysulfanylmethyl, methoxymethyl, 3-hydroxypentyl, 2-carboxybutyl, 4-chlorobutyl, 3-cyclopropylpropyl, pentafluoroethyl, 3-morpholinopropyl, piperazinylmethyl, and 2-(4-methylpiperazinyl)ethyl.

Examples of substituted alkynyl groups include 2-methoxyethynyl, 2-ethylsulfanylethynyl, 4-(1-piperazinyl)-3-(butynyl), 3-phenyl-5-hexynyl, 3-diethylamino-3-butynyl, 4-chloro-3-butynyl, 4-cyclobutyl-4-hexenyl, and the like.

Typical substituted alkoxy groups include aminomethoxy, trifluoromethoxy, 2-diethylaminoethoxy, 2-ethoxycarbonylethoxy, 3-hydroxypropoxy, 6-carboxyhexyloxy, and the like.

Further, examples of substituted alkyl, alkenyl, and alkynyl groups include dimethylaminomethyl, carboxymethyl, 4-dimethylamino-3-buten-1-yl, 5-ethylmethylamino-3-pentyn-1-yl, 4-morpholinobutyl, 4-tetrahydropyrimidylbutyl, 3-imidazolidin-1-ylpropyl, 4-tetrahydrothiazol-3-ylbutyl, phenylmethyl, 3-chlorophenylmethyl, and the like.

The term "anion" means a negatively charged corniterion such as chloride, bromide, trifluoroacetate, and triethylammonium.

By "heteroaryl" is meant one or more aromatic ring systems of 5-, 6-, or 7-membered rings containing at least one and up to four heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, or sulfur. Such heteroaryl groups include, for example, thienyl, furanyl, thiazolyl, triazolyl, imidazolyl, (is)oxazolyl, oxadiazolyl, tetrazolyl, pyridyl, thiadiazolyl, oxadiazolyl, oxathiadiazolyl, thiatriazolyl, pyrimidinyl, (iso)quinolinyl, naphthyridinyl, phthalimidyl, benzimidazolyl, and benzoxazolyl. A preferred heteroaryl is pyridine.

By "aryl" is meant an aromatic carbocyclic group having a single ring (e.g., phenyl), multiple rings (e.g., biphenyl), or multiple condensed rings in which at least one is aromatic, (e.g., 1,2,3,4-tetrahydronaphthyl, naphthyl, anthryl,

50187124-030600

or phenanthryl), which can be mono-, di-, or trisubstituted with, e.g., halogen, lower alkyl, lower alkoxy, lower alkylthio, trifluoromethyl, lower acyloxy, aryl, heteroaryl, and hydroxy. A preferred aryl is phenyl.

The term "cancer" includes, but is not limited to, the following cancers:
5 breast, ovary, cervix, prostate, testis, esophagus, glioblastoma, neuroblastoma, stomach, skin, keratoscanthoma, lung, epidermoid carcinoma, large cell carcinoma, adenocarcinoma, bone, colon, adenocarcinoma, adenoma, pancreas, adenocarcinoma, thyroid, follicular carcinoma, undifferentiated carcinoma, papillary carcinoma, seminoma, melanoma, sarcoma, bladder carcinoma, liver
10 carcinoma and biliary passages, kidney carcinoma, myeloid disorders, lymphoid disorders, Hodgkin's, hairy cells, buccal cavity and pharynx (oral), lip, tongue, mouth, pharynx, small intestine, colon-rectum, large intestine, rectum, brain and central nervous system, and leukemia.

The term "pharmaceutically acceptable salts, esters, amides, and prodrugs" as used herein refers to those carboxylate salts, amino acid addition salts, esters, amides, and prodrugs of the compounds of the present invention which are, within the scope of sound medical judgment, suitable for use in contact with the tissues of patients without undue toxicity, irritation, allergic response, and the like, commensurate with a reasonable benefit/risk ratio, and effective for their intended
15 use, as well as the zwitterionic forms, where possible, of the compounds of the invention. The term "salts" refers to the relatively non-toxic, inorganic and organic acid addition salts of compounds of the present invention. These salts can be prepared in situ during the final isolation and purification of the compounds or by separately reacting the purified compound in its free base form with a suitable
20 organic or inorganic acid and isolating the salt thus formed. Representative salts include the hydrobromide, hydrochloride, sulfate, bisulfate, nitrate, acetate, oxalate, valerate, oleate, palmitate, stearate, laurate, borate, benzoate, lactate, phosphate, tosylate, citrate, maleate, fumarate, succinate, tartrate, naphthylate mesylate, glucoheptonate, lactobionate and laurylsulphonate salts, and the like.
25 These may include cations based on the alkali and alkaline earth metals, such as sodium, lithium, potassium, calcium, magnesium and the like, as well as non-toxic ammonium, quaternary ammonium, and amine cations including, but not limited to ammonium, tetramethylammonium, tetraethylammonium, methylamine,

30

340
343

dimethylamine, trimethylamine, triethylamine, ethylamine, and the like. (See, for example, Berge S.M. et al., "Pharmaceutical Salts," *J. Pharm. Sci.*, 1977;66:1-19 which is incorporated herein by reference.)

5 Examples of pharmaceutically acceptable, non-toxic esters of the compounds of this invention include C₁-C₆ alkyl esters wherein the alkyl group is a straight or branched chain. Acceptable esters also include C₅-C₇ cycloalkyl esters as well as arylalkyl esters such as, but not limited to benzyl. C₁-C₄ alkyl esters are preferred. Esters of the compounds of the present invention may be prepared according to conventional methods.

10 Examples of pharmaceutically acceptable, non-toxic amides of the compounds of this invention include amides derived from ammonia, primary C₁-C₆ alkyl amines and secondary C₁-C₆ dialkyl amines wherein the alkyl groups are straight or branched chain. In the case of secondary amines the amine may also be in the form of a 5- or 6-membered heterocycle containing one
15 nitrogen atom. Amides derived from ammonia, C₁-C₃ alkyl primary amines and C₁-C₂ dialkyl secondary amines are preferred. Amides of the compounds of the invention may be prepared according to conventional methods.

20 The term "prodrug" refers to compounds that are rapidly transformed in vivo to yield the parent compound of the above formulae, for example, by hydrolysis in blood. A thorough discussion is provided in T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, and in Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American
25 Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, both of which are hereby incorporated by reference.

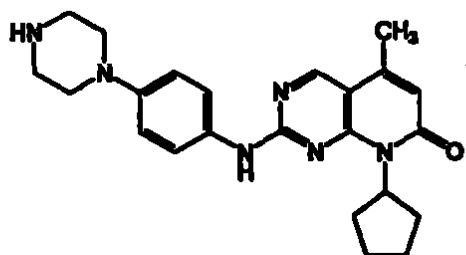
 Representative compounds of the invention are shown below in Table 1.

TABLE I

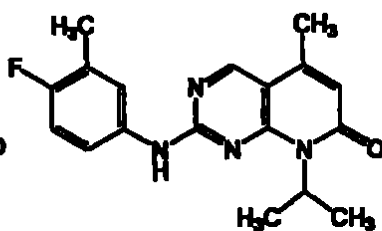
50187124.03 500

341
344

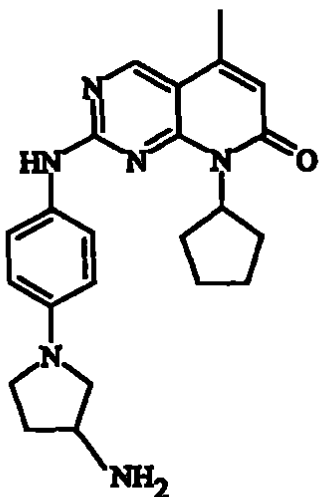
-13-



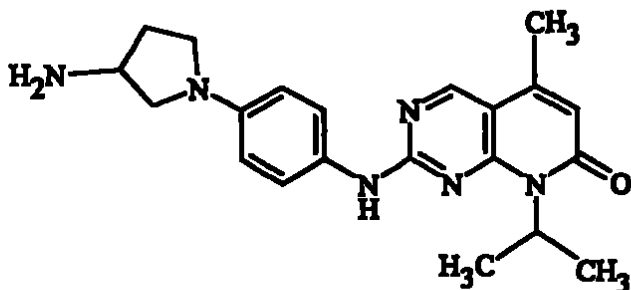
1



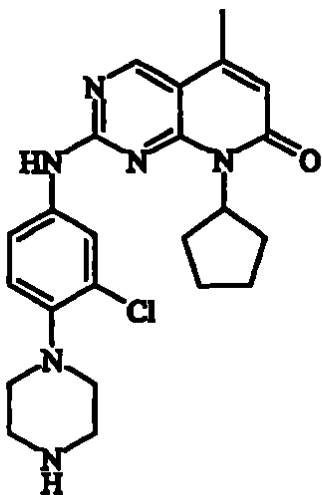
4



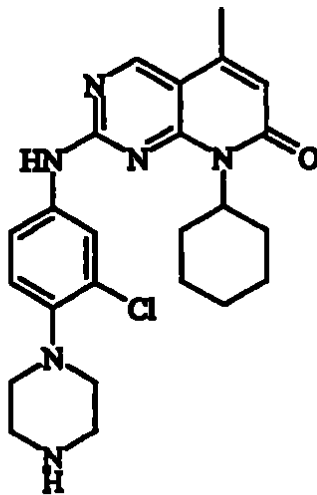
12



13



16

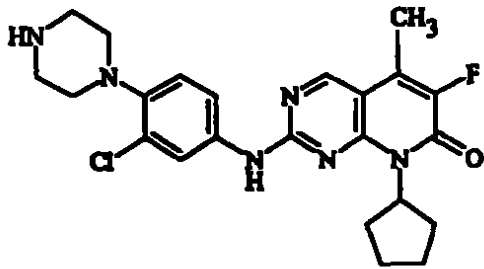


17

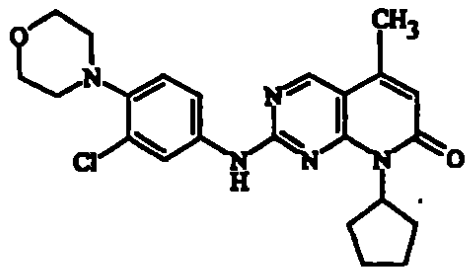
60187124-030600

342
343

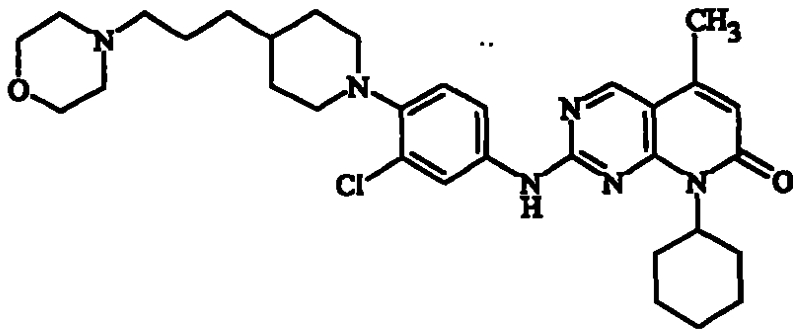
-14-



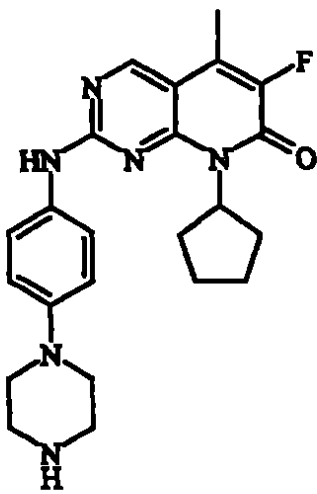
19



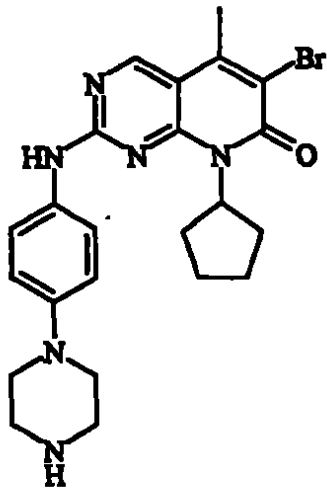
22



27



34

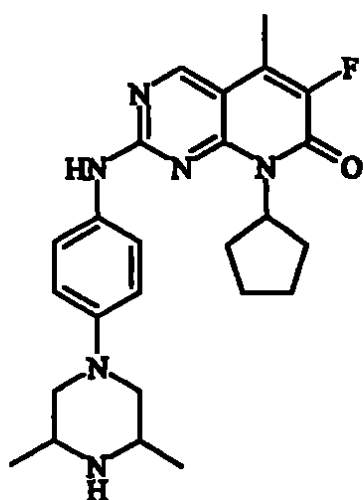


35

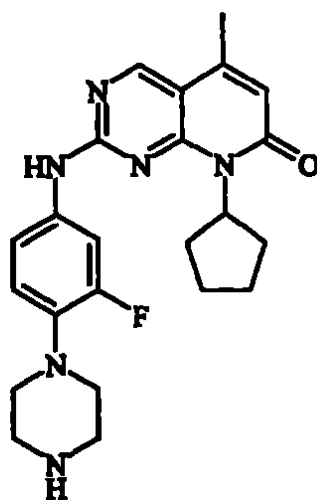
009030-42178109

343 ~~341~~

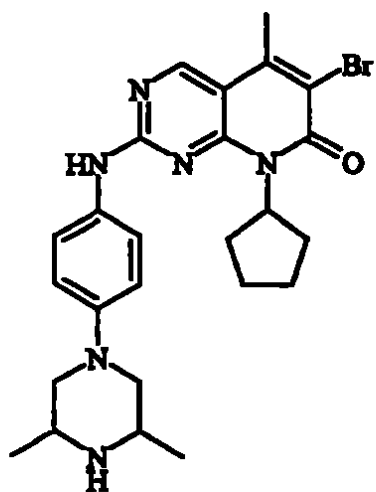
-15-



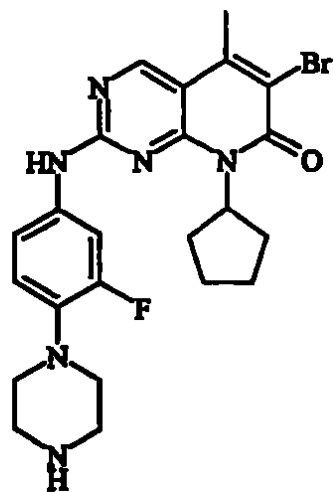
36



37



38

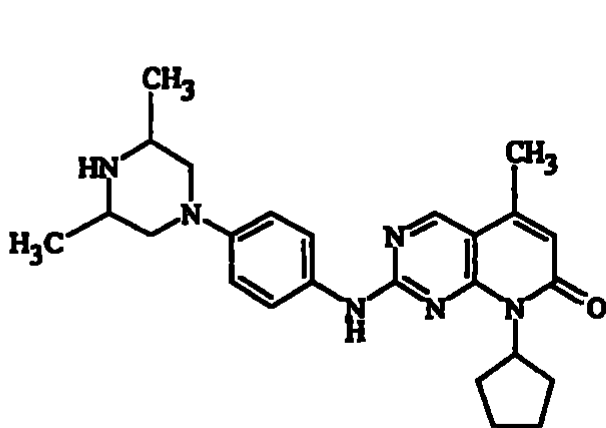


40

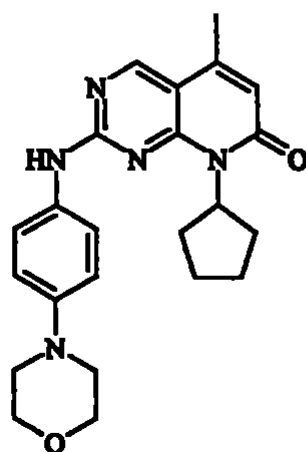
60187124-030600

344
347

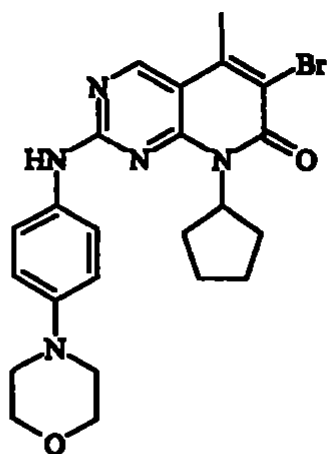
-16-



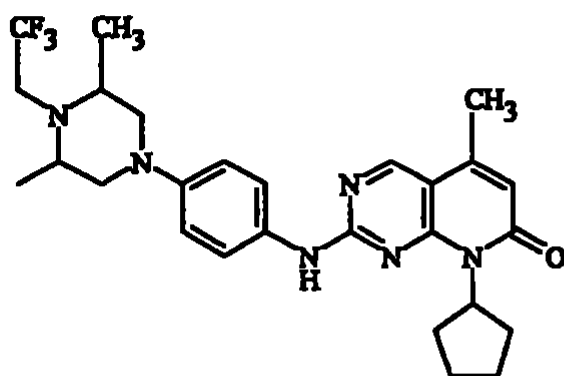
41



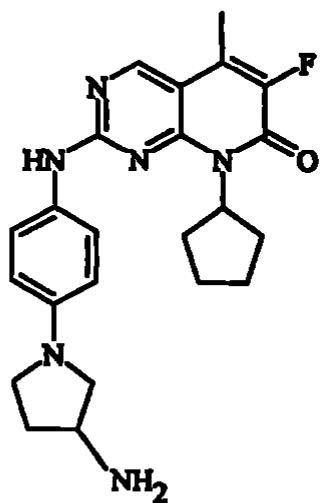
45



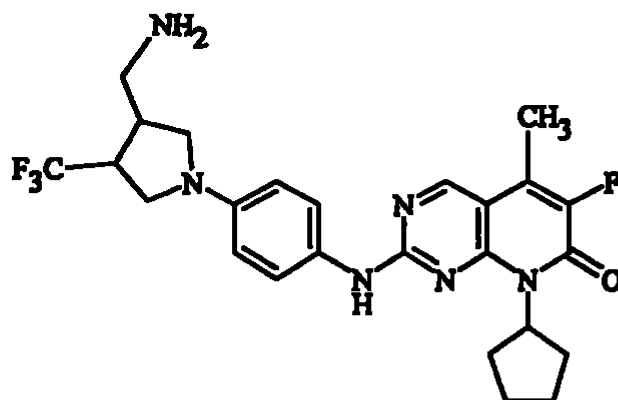
47



54



74

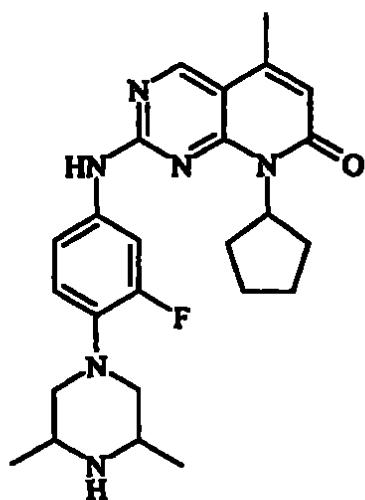


86

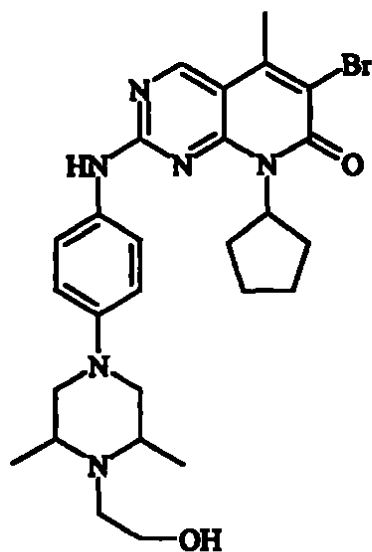
009050-421/810

345 ~~348~~

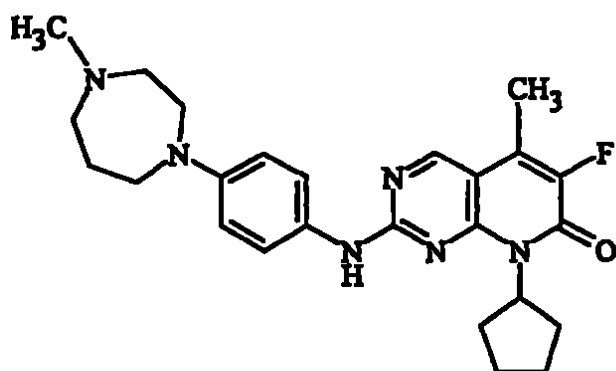
-17-



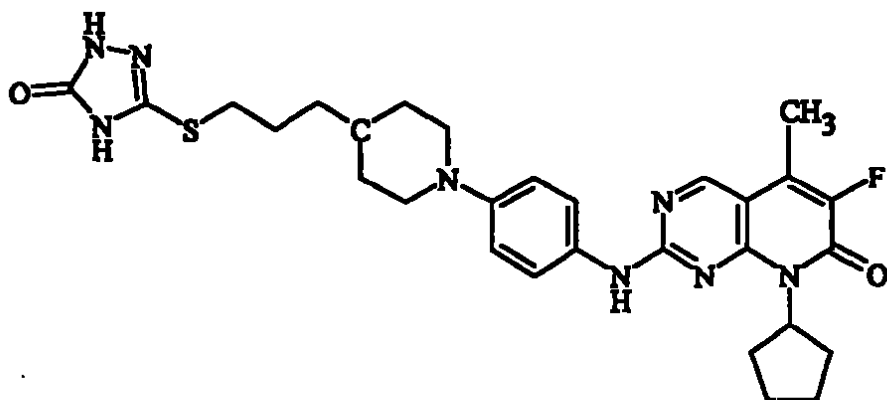
91



102



110



118

50187124.030600



5

10

The compounds of Formula I are capable of further forming both pharmaceutically acceptable formulations comprising salts, including but not limited to acid addition and/or base salts, solvents and N-oxides of a compound of Formula I. This invention also provides pharmaceutical formulations comprising a

compound of Formula I together with a pharmaceutically acceptable carrier, diluent, or excipient therefor. All of these forms are within the present invention.

Pharmaceutically acceptable acid addition salts of the compounds of Formula I include salts derived from inorganic acids such as hydrochloric, nitric, phosphoric, sulfuric, hydrobromic, hydriodic, phosphorus, and the like, as well as the salts derived from organic acids, such as aliphatic mono- and dicarboxylic acids, phenyl-substituted alkanolic acids, hydroxy alkanolic acids, alkanedioic acids, aromatic acids, aliphatic and aromatic sulfonic acids, etc. Such salts thus include sulfate, pyrosulfate, bisulfate, sulfite, bisulfite, nitrate, phosphate, monohydrogenphosphate, dihydrogenphosphate, metaphosphate, pyrophosphate, chloride, bromide, iodide, acetate, propionate, caprylate, isobutyrate, oxalate, malonate, succinate, suberate, sebacate, fumarate, maleate, mandelate, benzoate, chlorobenzoate, methylbenzoate, dinitrobenzoate, phthalate, benzenesulfonate, toluenesulfonate, phenylacetate, citrate, lactate, malate, tartrate, methanesulfonate, and the like. Also contemplated are the salts of amino acids such as arginate, gluconate, galacturonate, and the like; see, for example, Berge et al., "Pharmaceutical Salts," *J. of Pharmaceutical Science*, 1977;66:1-19.

The acid addition salts of the basic compounds are prepared by contacting the free base form with a sufficient amount of the desired acid to produce the salt in the conventional manner. The free base form may be regenerated by contacting the salt form with a base and isolating the free base in the conventional manner. The free base forms differ from their respective salt forms somewhat in certain physical properties such as solubility in polar solvents, but otherwise the salts are equivalent to their respective free base for purposes of the present invention.

Pharmaceutically acceptable base addition salts are formed with metals or amines, such as alkali and alkaline earth metal hydroxides, or of organic amines. Examples of metals used as cations are sodium, potassium, magnesium, calcium, and the like. Examples of suitable amines are N,N'-dibenzylethylenediamine, chlorprocaine, choline, diethanolamine, ethylenediamine, N-methylglucamine, and procaine; see, for example, Berge et al., *supra*.

The base addition salts of acidic compounds are prepared by contacting the free acid form with a sufficient amount of the desired base to produce the salt in

0090EO-42T/8T09

348
357

the conventional manner. The free acid form may be regenerated by contacting the salt form with an acid and isolating the free acid in a conventional manner. The free acid forms differ from their respective salt forms somewhat in certain physical properties such as solubility in polar solvents, but otherwise the salts are equivalent to their respective free acid for purposes of the present invention.

The compounds of the present invention are useful for treating cancer (for example, leukemia and cancer of the lung, breast, prostate, and skin such as melanoma) and other proliferative diseases including but not limited to psoriasis, HSV, HIV, restenosis, and atherosclerosis. To utilize a compound of the present invention to treat cancer, a patient having cancer is administered a therapeutically effective amount of a pharmaceutically acceptable composition comprising an invention compound.

A further embodiment of this invention is a method of treating subjects suffering from diseases caused by vascular smooth muscle cell proliferation. Compounds within the scope of the present invention effectively inhibit vascular smooth muscle cell proliferation and migration. The method entails inhibiting vascular smooth muscle proliferation, and/or migration by administering an effective amount of a compound of Formula I to a subject in need of treatment.

The compounds of the present invention can be formulated and administered in a wide variety of oral and parenteral dosage forms, including transdermal and rectal administration. It will be recognized to those skilled in the art that the following dosage forms may comprise as the active component, either a compound of Formula I or a corresponding pharmaceutically acceptable salt or solvate of a compound of Formula I.

A further embodiment of this invention is a pharmaceutical formulation comprising a compound of Formula I together with a pharmaceutically acceptable carrier, diluent, or excipient therefor. For preparing pharmaceutical compositions with the compounds of the present invention, pharmaceutically acceptable carriers can be either a solid or liquid. Solid form preparations include powders, tablets, pills, capsules, cachets, suppositories, and dispensable granules. A solid carrier can be one or more substances which may also act as diluents, flavoring agents, binders, preservatives, tablet disintegrating agents, or an encapsulating material.

5
1
7
1
2
4
-
0
3
0
6
0
0

In powders, the carrier is a finely divided solid such as talc or starch which is in a mixture with the finely divided active component. In tablets, the active component is mixed with the carrier having the necessary binding properties in suitable proportions and compacted in the shape and size desired.

5 The formulations of this invention preferably contain from about 5% to about 70% or more of the active compound. Suitable carriers include magnesium carbonate, magnesium stearate, talc, sugar, lactose, pectin, dextrin, starch, gelatin, tragacanth, methylcellulose, sodium carboxymethylcellulose, a low melting wax, cocoa butter, and the like. A preferred form for oral use are capsules, which
10 include the formulation of the active compound with encapsulating material as a carrier providing a capsule in which the active component with or without other carriers, is surrounded by a carrier, which is thus in association with it. Similarly, cachets and lozenges are included. Tablets, powders, capsules, pills, cachets, and lozenges can be used as solid dosage forms suitable for oral administration.

15 For preparing suppositories, a low melting wax, such as a mixture of fatty acid glycerides or cocoa butter, is first melted and the active component is dispersed homogeneously therein, as by stirring. The molten homogenous mixture is then poured into convenient size molds, allowed to cool, and thereby to solidify.

Liquid form preparations include solutions, suspensions, and emulsions
20 such as water or water/propylene glycol solutions. For parenteral injection, liquid preparations can be formulated in solution in aqueous polyethylene glycol solution, isotonic saline, 5% aqueous glucose, and the like. Aqueous solutions suitable for oral use can be prepared by dissolving the active component in water and adding suitable colorants, flavors, stabilizing and thickening agents as desired.
25 Aqueous suspensions suitable for oral use can be made by dispersing the finely divided active component in water and mixing with a viscous material, such as natural or synthetic gums, resins, methylcellulose, sodium carboxymethylcellulose, or other well-known suspending agents.

Also included are solid form preparations that are intended to be
30 converted, shortly before use, to liquid form preparations for oral administration. Such liquid forms include solutions, suspensions, and emulsions. These preparations may contain, in addition to the active component, colorants, flavors, stabilizers, buffers, artificial and natural sweeteners, dispersants, thickeners,

60187124-030600

solubilizing agents, and the like. Waxes, polymers, microparticles, and the like can be utilized to prepare sustained-release dosage forms. Also, osmotic pumps can be employed to deliver the active compound uniformly over a prolonged period.

5 The pharmaceutical preparations of the invention are preferably in unit dosage form. In such form, the preparation is subdivided into unit doses containing appropriate quantities of the active component. The unit dosage form can be a packaged preparation, the package containing discrete quantities of preparation, such as packeted tablets, capsules, and powders in vials or ampules.
10 Also, the unit dosage form can be a capsule, tablet, cachet, or lozenge itself, or it can be the appropriate number of any of these in packaged form.

 The therapeutically effective dose of a compound of Formula I will generally be from about 1 mg to about 100 mg/kg of body weight per day. Typical adult doses will be about 50 mg to about 800 mg per day. The quantity of active
15 component in a unit dose preparation may be varied or adjusted from about 0.1 mg to about 500 mg, preferably about 0.5 mg to 100 mg according to the particular application and the potency of the active component. The composition can, if desired, also contain other compatible therapeutic agents. A subject in need of treatment with a compound of Formula I is administered a dosage of about 1 to
20 about 500 mg per day, either singly or in multiple doses over a 24-hour period.

 The compounds of the present invention are capable of binding to and inhibiting the activity of proteins having the ability to phosphorylate other proteins, such as cdks, PDGFr, FGFr, c-Src, and EGFr-FL. Cdks form complexes with cyclins, and these complexes phosphorylate key proteins allowing cells to
25 proceed through the cell cycle (Meijer L., *Progress in Cell Cycle Research*, 1995;1:351-363). The compounds of this invention inhibit this phosphorylation and therefore can be used as anti-proliferative agents for the treatment of cancer and/or restenosis and other proliferative diseases.

 Because of their inhibitory activity against cdks and other kinases, the
30 compounds of the present invention are also useful research tools for studying the mechanism of action of those kinases, both in vitro and in vivo.

50187124-030600

351

~~354~~

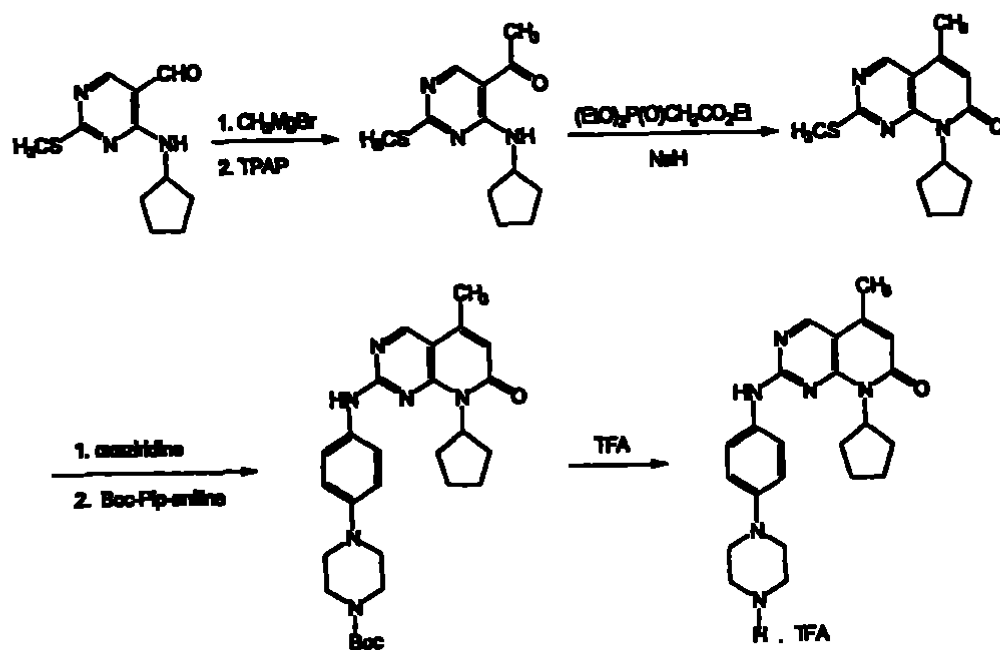
-23-

The examples presented below are intended to illustrate particular embodiments of the invention, and are not intended to limit the scope of the specification or the claims in any way.

5 An illustration of the preparation of compounds of the present invention is shown in Schemes 1 and 2.

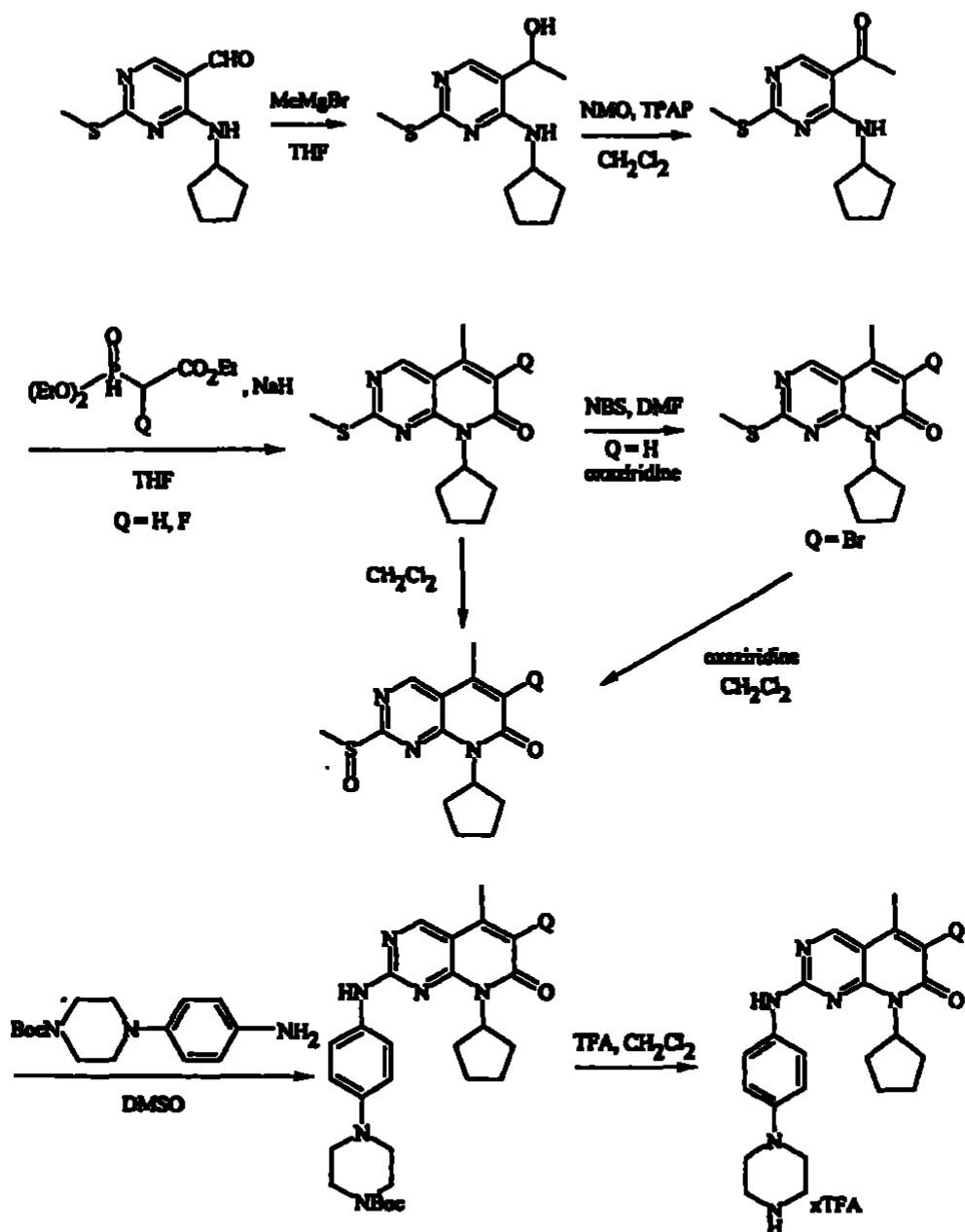
60187124.030600

-24-
Scheme 1



009050-42T/8T09

-25-
Scheme 2



60187124 - 30600

354

-26-

Those having skill in the art will recognize that the starting materials may be varied and additional steps employed to produce compounds encompassed by the present invention, as demonstrated by the following examples.

As shown in Schemes 1 and 2, a 4-substituted amino-2-methansulfanyl-pyrimidine-5-carboxaldehyde is reacted with an organometallic compound, such as, for example, a Grignard reagent, to afford the corresponding secondary alcohol. The alcohol is subsequently oxidized to the ketone. The ketone is then reacted with a trialkyl phosphonoacetate in the presence of base to produce the corresponding 8-substituted-5-alkyl-2-methylsulfanyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one. The pyrido-pyrimidine then can be halogenated at the 6-position with a common halogenating agent, such as, for example, N-bromosuccinimide (NBS). The 2-methylsulfanyl derivative is oxidized to the corresponding methylsulfoxide, which is subsequently treated with a desired aniline to afford the 2-phenylamino invention compound.

The disclosures in this application of all articles and references, including patents, are incorporated herein by reference.

The invention is illustrated further by the following examples which are not to be construed as limiting the invention in scope or spirit to the specific procedures described in them.

The starting materials and various intermediates may be obtained from commercial sources, prepared from commercially available organic compounds, or prepared using well-known synthetic methods.

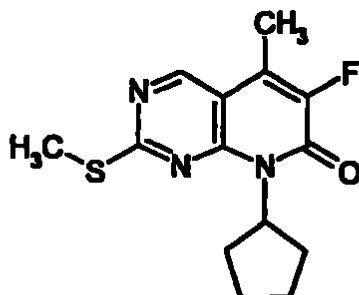
Representative examples of methods for preparing intermediates of the invention are set forth below.

60187124-030600

-27-

EXAMPLE 1

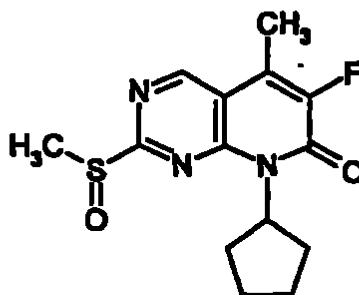
8-Cyclopentyl-6-fluoro-5-methyl-2-methylsulfanyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one



NaH (771 mg, 19.3 mmol) is suspended in dry THF (20 mL), and the mixture is cooled to 0°C in an ice bath. Triethyl 2-fluoro-2-phosphonoacetate (3.9 mL, 19.3 mmol) is added dropwise with stirring, and the solution is stirred at room temperature for 30 minutes. A solution of 1-(4-cyclopentylamino-2-methylsulfanyl-pyrimidin-5-yl)-ethanone in dry THF (40 mL) is added via a cannula, and then the reaction mixture is left to stir at room temperature overnight. The reaction is quenched by the addition of H₂O (0.5 mL), and the THF is evaporated in vacuo. The residue is partitioned between ethyl acetate and saturated aqueous sodium chloride. The aqueous layer is extracted twice with ethyl acetate, and the combined organic layers are dried over MgSO₄. After removal of the drying agent and evaporation of the solvent, the crude product is purified by chromatography on silica gel (20%-30% ethyl acetate in hexanes) to give a colorless solid (0.61 g, 23%).

EXAMPLE 2

8-Cyclopentyl-6-fluoro-2-methanesulfonyl-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one



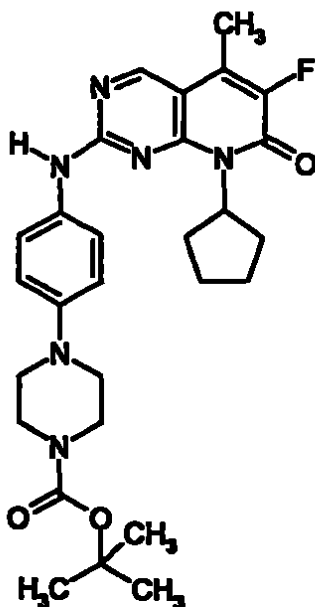
356
259

-28-

8-Cyclopentyl-6-fluoro-5-methyl-2-methylsulfanyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (0.61 g, 2.08 mmol) and 3-phenyl-1-*p*-nitrophenylsulfonyloxaziridine (0.65 g, 2.5 mmol) are dissolved in CH₂Cl₂ (20 mL) and stirred overnight at room temperature. Following evaporation of the solvent, the crude product is purified by silica gel chromatography (80%-100% ethyl acetate in hexanes) to provide the product as a white solid (0.55 g, 86%).

EXAMPLE 3

4-[4-(8-Cyclopentyl-6-fluoro-5-methyl-7-oxo-7,8-dihydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester



8-Cyclopentyl-6-fluoro-2-methanesulfinyl-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (0.3 g, 0.97 mmol) and 4-(*N*-Boc-piperazin-1-yl)aniline (0.548 g, 1.94 mmol) are suspended in 1,4-dioxane (5 mL) and heated to 80°C. After 12 hours, anhydrous DMSO (2.5 mL) is added, and the temperature is raised to 100°C. Heating is continued for 24 hours after which the reaction mixture is allowed to cool and partitioned between ethyl acetate and saturated aqueous sodium bicarbonate. The organic layer is separated and washed with H₂O and then saturated aqueous sodium chloride. After drying over anhydrous MgSO₄,

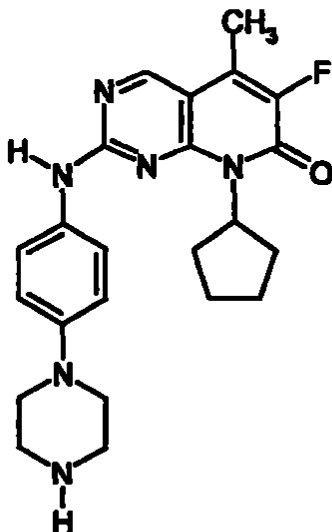
357
268

-29-

the solvent is evaporated, and the residue is purified by silica gel chromatography to provide a yellow solid (0.23 g, 45%).

EXAMPLE 4

8-Cyclopentyl-6-fluoro-5-methyl-2-(4-piperazin-1-yl-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one



4-[4-(8-Cyclopentyl-6-fluoro-5-methyl-7-oxo-7,8-dihydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (0.23 g, 0.44 mmol) is dissolved in a 1:1 mixture of trifluoroacetic acid (TFA)/CH₂Cl₂ (20 mL) and stirred at room temperature for 1 hour. Evaporation of the solvents followed by the addition of anhydrous diethyl ether gave an orange solid (compound 34) that is collected by filtration (0.21 g, 74%).

Mp 254-255°C.

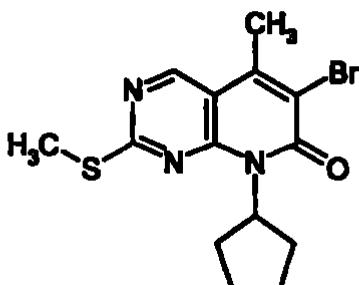
C₂₃H₂₇N₆OF·1.93 TFA: Calcd C, 50.21; H, 4.54; N, 13.08. Found: C, 49.83; H, 4.45; N, 12.99.

358
26)

-30-

EXAMPLE 5

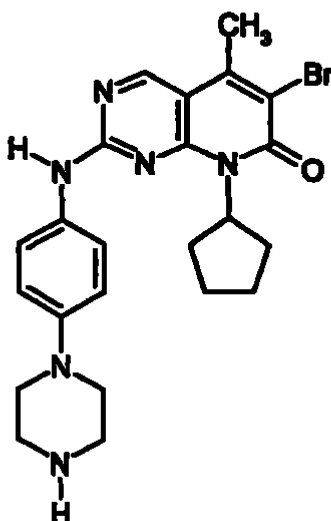
6-Bromo-8-cyclopentyl-5-methyl-2-methylsulfanyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one



8-Cyclopentyl-5-methyl-2-methylsulfanyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (1 g, 3.64 mmol) is dissolved in dry DMF (15 mL) and *N*-bromosuccinimide (0.97 g, 5.45 mmol) is added followed by benzoylperoxide (0.13 g, 0.5 mmol). The resulting solution is stirred overnight at room temperature then partitioned between ethyl acetate and H₂O. The organic layer is washed with H₂O and then saturated aqueous sodium chloride solution and dried over MgSO₄. Removal of the drying agent and evaporation of the solvent gave the desired product (0.86 g, 66%) which is used without further purification.

EXAMPLE 6

6-Bromo-8-cyclopentyl-5-methyl-2-(4-piperazin-1-yl-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one



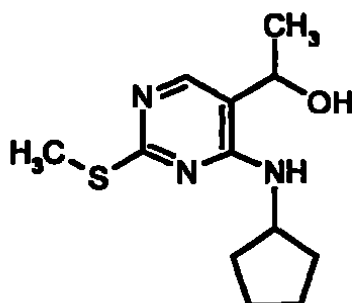
60187124-030600

359
262

6-Bromo-8-cyclopentyl-5-methyl-2-methylsulfanyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one is oxidized and the side chain added and deprotected as described above for 8-cyclopentyl-6-fluoro-5-methyl-2-methylsulfanyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one to provide 6-Bromo-8-cyclopentyl-5-methyl-2-(4-piperazin-1-yl-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (compound 35).
Mp >200°C (dec).
C₂₃H₂₇N₆OBr · 1.9 TFA: Calcd C, 45.90; H, 4.15; N, 11.97. Found: C, 45.53; H, 4.09; N, 11.76.

EXAMPLE 7

1-(4-Cyclopentylamino-2-methylsulfanyl-pyrimidin-5-yl)-ethan-1-ol

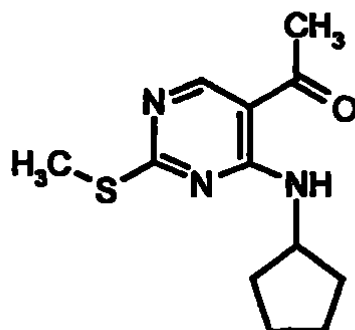


4-Cyclopentylamino-2-methanesulfanyl-pyrimidine-5-carboxaldehyde (1.1 g, 4.64 mmol) is dissolved in tetrahydrofuran (30 mL) under nitrogen and then cooled with an ice bath. To this clear solution is slowly added methyl magnesium bromide (4.4 mL, 13.2 mmol, 3 M in ether). The reaction is stirred for 1 hour with the ice bath still in place. The reaction is quenched with a small amount of saturated aqueous ammonium chloride and then partitioned between water and ethyl acetate. The layers are separated, and the aqueous layer is extracted with ethyl acetate. The combined organic layers are washed with brine and then dried over magnesium sulfate. After filtration, the solvent is removed in vacuo to yield an oil (1.09 g, 90%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.42-1.59 (m, 5H), 1.60-1.76 (m, 4H), 2.04-2.06 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 4.38-4.43 (m, 1H), 4.69-4.74 (m, 1H), 6.28-6.30 (d, 1H), 7.57 (s, 1H).

60187124-030600

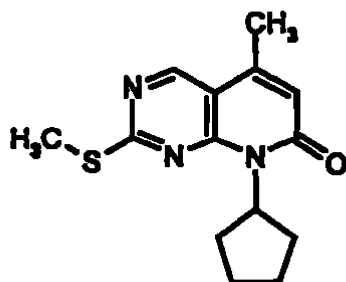
-32-

EXAMPLE 8

1-(4-Cyclopentylamino-2-methylsulfanyl-pyrimidin-5-yl)-ethanone*1-(4-Cyclopentylamino-2-methylsulfanyl-pyrimidin-5-yl)-ethan-1-ol*

5 (1.09 g, 4.3 mmol) is dissolved in dichloromethane. Then, after a nitrogen purge the following are added in order: powdered molecular sieves (4 angstrom), *N*-methyl morpholine oxide (1.07 g, 8.6 g) and tetrapropylammonium perruthenate (0.227 g, 0.645 mmol). The reaction is stirred at ambient temperature for 2 hours, and small amounts of additional catalyst are added as necessary. The
 10 reaction mixture is then run through a silica column (1:1, ethyl acetate:hexanes) to yield a light yellow solid (0.74 g, 70%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.51-1.78 (m, 6H), 2.02-2.08 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 4.47-4.53 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 9.21 (s, 1H); MS (M+1) 252.2.

EXAMPLE 9

8-Cyclopentyl-5-methyl-2-methylsulfanyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one

A cooled flask containing tetrahydrofuran (50 mL) is charged with sodium hydride (1.05 g, 26.3 mmol, 60% dispersion in mineral oil) under nitrogen, and then triethyl phosphonoacetate is added. The cooling bath is removed, and the
 20 mixture is stirred at ambient temperature until it becomes a homogeneous

50187124-030600

361
~~264~~

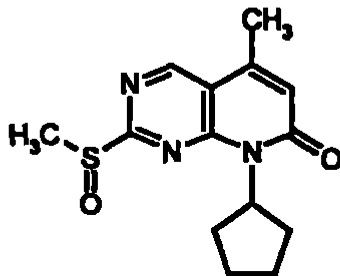
solution. A solution of 1-(4-cyclopentylamino-2-methylsulfonyl-pyrimidin-5-yl)-ethanone (3.0 g, 11.9 mmol) in tetrahydrofuran (25 mL) is slowly added to the preformed anion. This reaction mixture is brought to reflux until the reaction is complete. The reaction is worked up by diluting with water and ethyl acetate.

5 Following separation of the layers, the organic layer is dried over magnesium sulfate and concentrated in vacuo to near dryness. Hexane is added, and the solid is stirred vigorously for 5 minutes before being filtered to yield a light pale orange solid (3.01 g, 92%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.63-2.36 (m, 8H), 2.38 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 5.84-5.93 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 8.66 (s, 1H).

10

EXAMPLE 10

8-Cyclopentyl-2-methanesulfonyl-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one



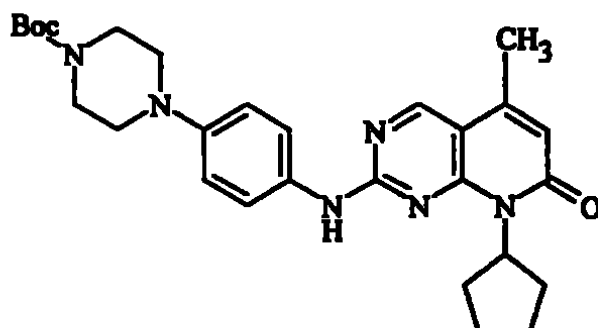
15

8-Cyclopentyl-5-methyl-2-methylsulfonyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (1.0 g, 3.63 mmol) is dissolved in dichloromethane (15 mL), and (±)-trans-2-(phenylsulfonyl)-3-phenyloxaziridine is added. The reaction mixture is stirred at ambient temperature overnight, and then the solution is passed through a silica column (2% MeOH in CH₂Cl₂) to yield a white solid (0.67 g, 64%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.53-2.19 (m, 8H), 2.45 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 5.75-5.84 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 9.19 (s, 1H).

60187124-030600

EXAMPLE 11

4-[4-(8-Cyclopentyl-5-methyl-7-oxo-7,8-dihydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester



5 8-Cyclopentyl-2-methanesulfinyl-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (0.7 g, 2.4 mmol) and 4-(4'-N-Boc-piperazinyl)-aniline are dissolved in dimethylsulfoxide (8 mL) and heated to 90°C overnight. The reaction mixture is cooled to room temperature and partitioned between water and ethyl acetate. The organic layer is washed with sodium hydrogen carbonate, brine, and then dried over magnesium sulfate. Removal of the drying agent and concentration in vacuo gives a yellow solid that is recrystallized from water and acetonitrile (0.55 g, 45%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.45 (s, 9H), 1.56-1.87 (m, 6H), 2.23-2.28 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 3.07 (m, 4H), 3.55 (m, 4H), 5.77-5.81 (m, 1H), 6.19 (s, 1H), 6.90 (d, 2H), 7.42-7.44 (d, 2H), 7.47 (s, 1H), 8.55 (s, 1H); MS (M+1) 505.1.

10

15

EXAMPLE 12

The following compounds are prepared essentially according to the procedures described in Examples 1 to 11 and shown in Schemes 1 and 2:

- 20 (a) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-(4-piperazin-1-yl-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 1), mp >215°C (dec);
- (b) 8-(1-Methylethyl)-5-methyl-2-(4-piperazin-1-yl-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 2), mp >235°C (dec);
- (c) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-(4-fluoro-3-methylphenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 3);

363
366

(d) 8-(1-Methylethyl)-5-methyl-2-(4-fluoro-3-methylphenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 4);

(e) 8-Cyclohexyl-5-methyl-2-(4-fluoro-3-methylphenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 5);

5 (f) 8-Cyclohexyl-5-methyl-2-[4-(4-propanoylpiperazin-1-yl)phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 6);

(g) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-[4-(4-propanoylpiperazin-1-yl)phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 7), mp 235-237°C;

10 (h) 8-(1-Methylethyl)-5-methyl-2-[4-(4-propanoylpiperazin-1-yl)phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 8);

(i) 8-Cyclohexyl-5-methyl-2-(4-piperazin-1-yl-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 9);

15 (j) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-(4-pyridylphenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 10);

(k) 8-(1-Methylethyl)-5-methyl-2-(4-pyridylphenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 11);

(l) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-[4-(3-aminopyrrolidinyl)phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 12), mp >195°C (dec);

20 (m) 8-(1-Methylethyl)-5-methyl-2-[4-(3-aminopyrrolidinyl)phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 13), mp >227-229°C;

(n) N-(1-{4-[(8-cyclopentyl-5-methyl-7-oxo(8-hydropyridino[2,3-d]pyrimidin-2-yl))amino]phenyl}pyrrolidin-3-yl)-3,3-dimethylbutanamide (Compound 14);

25 (o) N-(1-{4-[(5-methyl-8-(1-methylethyl)-7-oxo(8-hydropyridino[2,3-d]pyrimidin-2-yl))amino]phenyl}pyrrolidin-3-yl)-3,3-dimethylbutanamide (Compound 15);

(p) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-(3-chloro-4-piperazin-1-yl-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 16), mp 234-237°C;

30 (q) 8-Cyclohexyl-5-methyl-2-(3-chloro-4-piperazin-1-yl-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 17);

60187124-030600

- (r) 8-(1-Methylethyl)-5-methyl-2-(3-chloro-4-piperazin-1-yl-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 18);
- (s) 8-Cyclopentyl-6-fluoro-5-methyl-2-(3-chloro-4-piperazin-1-yl-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 19);
- 5 (t) 8-Cyclohexyl-6-fluoro-5-methyl-2-(3-chloro-4-piperazin-1-yl-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 21);
- (u) 8-(1-Methylethyl)-6-fluoro-5-methyl-2-(3-chloro-4-piperazin-1-yl-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 20);
- (v) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-(3-chloro-4-morpholin-4-yl-phenylamino)-
10 8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 22);
- (w) 8-(1-Methylethyl)-5-methyl-2-(3-chloro-4-morpholin-4-yl-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 23);
- (x) 8-Cyclohexyl-5-methyl-2-(3-chloro-4-morpholin-4-yl-phenylamino)-
15 8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 24);
- (y) 2-({3-chloro-4-[4-(3-morpholin-4-ylpropyl)piperidyl]phenyl}amino)-
8-cyclopentyl-5-methyl-8-hydropyridino[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 25);
- (z) 2-({3-chloro-4-[4-(3-morpholin-4-ylpropyl)piperidyl]phenyl}amino)-
8-(1-methylethyl)-5-methyl-8-hydropyridino[2,3-d]pyrimidin-7-one
(Compound 26);
- 20 (aa) 2-({3-chloro-4-[4-(3-morpholin-4-ylpropyl)piperidyl]phenyl}amino)-
8-cyclohexyl-5-methyl-8-hydropyridino[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 27);
- (bb) 2-({3-chloro-4-[4-(3-piperazinylpropyl)piperidyl]phenyl}amino)-
8-cyclopentyl-6-fluoro-5-methyl-8-hydropyridino[2,3-d]pyrimidin-7-one
(Compound 28);
- 25 (cc) 2-({3-chloro-4-[4-(3-piperazinylpropyl)piperidyl]phenyl}amino)-
8-(1-methylethyl)-6-fluoro-5-methyl-8-hydropyridino[2,3-d]pyrimidin-7-one
(Compound 29);
- (dd) 2-({3-chloro-4-[4-(3-piperazinylpropyl)piperidyl]phenyl}amino)-
8-cyclohexyl-6-fluoro-5-methyl-8-hydropyridino[2,3-d]pyrimidin-7-one
30 (Compound 30), mp >80°C (dec);
- (ee) 2-({3-chloro-4-[4-(3-piperazinylpropyl)piperidyl]phenyl}amino)-
8-cyclopentyl-5-methyl-8-hydropyridino[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 31);

(ff) 2-({3-chloro-4-[4-(3-piperazinylpropyl)piperidyl]phenyl}amino)-
8-(1-methylethyl)-5-methyl-8-hydropyridino[2,3-d]pyrimidin-7-one
(Compound 32);

(gg) 2-({3-chloro-4-[4-(3-piperazinylpropyl)piperidyl]phenyl}amino)-
8-cyclohexyl-5-methyl-8-hydropyridino[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 33);

(gg2) 8-Cyclopentyl-2-[4-(piperazin-1-yl)-phenylamino]-6-fluoro-5-
methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one trifluoroacetate (Compound 34), mp
254-255°C;

(gg3) 8-Cyclopentyl-2-[4-(piperazin-1-yl)-phenylamino]-6-bromo-5-
methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one trifluoroacetate (Compound 35), mp
>200°C;

(hh) 8-Cyclopentyl-2-[4-(3,5-dimethyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-
6-fluoro-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one hydrochloride
(Compound 36), mp >220°C;

(ii) 8-Cyclopentyl-2-(3-fluoro-4-piperazin-1-yl-phenylamino)-5-methyl-
8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 37);

(jj) 6-Bromo-8-cyclopentyl-2-[4-(3,5-dimethyl-piperazin-1-yl)-
phenylamino]-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one hydrochloride
(Compound 38), mp >230°C;

(kk) 8-Cyclopentyl-6-fluoro-2-(3-fluoro-4-piperazin-1-yl-phenylamino)-
5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 39);

(ll) 6-Bromo-8-cyclopentyl-2-(3-fluoro-4-piperazin-1-yl-phenylamino)-
5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 40);

(mm) 8-Cyclopentyl-2-[4-(3,5-dimethyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-
5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 41);

(nn) 2-(3-Chloro-4-piperazin-1-yl-phenylamino)-8-cyclopentyl-5-methyl-
8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 42);

(oo) 2-(3-Chloro-4-piperazin-1-yl-phenylamino)-8-cyclopentyl-6-fluoro-
5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 43);

(pp) 6-Bromo-2-(3-chloro-4-piperazin-1-yl-phenylamino)-8-cyclopentyl-
5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 44);

(qq) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-(4-morpholin-4-yl-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one trifluoroacetate (Compound 45), mp 227-229°C;

(rr) 8-Cyclopentyl-6-fluoro-5-methyl-2-(4-morpholin-4-yl-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 46);

5 (ss) 6-Bromo-8-cyclopentyl-5-methyl-2-(4-morpholin-4-yl-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 47);

(tt) 8-Cyclopentyl-2-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenylamino)-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 48);

10 (uu) 8-Cyclopentyl-6-fluoro-2-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenylamino)-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 49);

(vv) 6-Bromo-8-cyclopentyl-2-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenylamino)-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 50);

(ww) 2-(3-Chloro-4-morpholin-4-yl-phenylamino)-8-cyclopentyl-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 51);

15 (xx) 2-(3-Chloro-4-morpholin-4-yl-phenylamino)-8-cyclopentyl-6-fluoro-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 52);

(yy) 6-Bromo-2-(3-chloro-4-morpholin-4-yl-phenylamino)-8-cyclopentyl-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 53);

20 (zz) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-(4-[4-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-piperazin-1-yl]-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 54), mp 198-199°C;

(aaa) 8-Cyclopentyl-6-fluoro-5-methyl-2-(4-[4-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-piperazin-1-yl]-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 55);

25 (bbb) 6-Bromo-8-cyclopentyl-5-methyl-2-(4-[4-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-piperazin-1-yl]-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 56);

(ccc) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-(4-[4-(3-piperazin-1-yl-propyl)-piperidin-1-yl]-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one trifluoroacetate (Compound 57), mp >80°C (dec);

30 (ddd) 8-Cyclopentyl-6-fluoro-5-methyl-2-(4-[4-(3-piperazin-1-yl-propyl)-piperidin-1-yl]-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 58), mp >230°C;

60187124-030600

367
~~370~~

-39-

(eee) 6-Bromo-8-cyclopentyl-5-methyl-2-{4-[4-(3-piperazin-1-yl-propyl)-piperidin-1-yl]-phenylamino}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 59);

(fff) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-{4-[4-(3-morpholin-4-yl-propyl)-piperidin-1-yl]-phenylamino}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 60);

5 (ggg) 8-Cyclopentyl-6-fluoro-5-methyl-2-{4-[4-(3-morpholin-4-yl-propyl)-piperidin-1-yl]-phenylamino}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 61);

10 (hhh) 6-Bromo-8-cyclopentyl-5-methyl-2-{4-[4-(3-morpholin-4-yl-propyl)-piperidin-1-yl]-phenylamino}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 62);

(iii) 6-Bromo-8-cyclopentyl-5-methyl-2-{4-[4-(3-morpholin-4-yl-propyl)-piperidin-1-yl]-phenylamino}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 63);

15 (ijj) 2-{4-[4-[3-(3-Amino-pyrrolidin-1-yl)-propyl]-piperidin-1-yl]-phenylamino}-8-cyclopentyl-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 64);

(kkk) 2-{4-[4-[3-(3-Amino-pyrrolidin-1-yl)-propyl]-piperidin-1-yl]-phenylamino}-8-cyclopentyl-6-fluoro-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 65);

20 (lll) 2-{4-[4-[3-(3-Amino-pyrrolidin-1-yl)-propyl]-piperidin-1-yl]-phenylamino}-6-bromo-8-cyclopentyl-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 66);

(mmm) 8-Cyclopentyl-2-{3-fluoro-4-[4-(3-piperazin-1-yl-propyl)-piperidin-1-yl]-phenylamino}-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 67);

25 (nnn) 8-Cyclopentyl-6-fluoro-2-{3-fluoro-4-[4-(3-piperazin-1-yl-propyl)-piperidin-1-yl]-phenylamino}-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 68);

30 (ooo) 6-Bromo-8-cyclopentyl-2-{3-fluoro-4-[4-(3-piperazin-1-yl-propyl)-piperidin-1-yl]-phenylamino}-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 69);

(ppp) 8-Cyclopentyl-2-{3-fluoro-4-[4-(3-morpholin-4-yl-propyl)-piperidin-1-yl]-phenylamino}-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 70);

60187124.030600

371

-40-

(qqq) 8-Cyclopentyl-6-fluoro-2-{3-fluoro-4-[4-(3-morpholin-4-yl-propyl)-piperidin-1-yl]-phenylamino}-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 71);

5 (rrr) 6-Bromo-8-cyclopentyl-2-{3-fluoro-4-[4-(3-morpholin-4-yl-propyl)-piperidin-1-yl]-phenylamino}-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 72);

(sss) 2-[4-(3-Amino-pyrrolidin-1-yl)-phenylamino]-8-cyclopentyl-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 73), mp >215°C (dec);

10 (ttt) 2-[4-(3-Amino-pyrrolidin-1-yl)-phenylamino]-8-cyclopentyl-6-fluoro-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 74);

(uuu) 2-[4-(3-Amino-pyrrolidin-1-yl)-phenylamino]-6-bromo-8-cyclopentyl-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 75);

(vvv) 2-[4-(3-Amino-pyrrolidin-1-yl)-3-fluoro-phenylamino]-8-cyclopentyl-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 76);

15 (www) 2-[4-(3-Amino-pyrrolidin-1-yl)-3-fluoro-phenylamino]-8-cyclopentyl-6-fluoro-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 77);

(xxx) 2-[4-(3-Amino-pyrrolidin-1-yl)-3-fluoro-phenylamino]-6-bromo-8-cyclopentyl-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 78);

20 (yyy) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-[4-[3-(2,2,2-trifluoro-ethylamino)-pyrrolidin-1-yl]-phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one trifluoroacetate (Compound 79), mp >160°C (dec);

25 (zzz) 8-Cyclopentyl-6-fluoro-5-methyl-2-[4-[3-(2,2,2-trifluoro-ethylamino)-pyrrolidin-1-yl]-phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 80);

(aaaa) 6-Bromo-8-cyclopentyl-5-methyl-2-[4-[3-(2,2,2-trifluoro-ethylamino)-pyrrolidin-1-yl]-phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 81);

30 (bbbb) 2-[4-(3-Amino-pyrrolidin-1-yl)-3-chloro-phenylamino]-8-cyclopentyl-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one trifluoroacetate (Compound 82), mp >215°C (dec);

50187124.030600

(cccc) 2-[4-(3-Amino-pyrrolidin-1-yl)-3-chloro-phenylamino]-
8-cyclopentyl-6-fluoro-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one
(Compound 83), mp 221°C;

5 (dddd) 2-[4-(3-Amino-pyrrolidin-1-yl)-3-chloro-phenylamino]-6-bromo-
8-cyclopentyl-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 84);

(eeee) 2-[4-(3-Aminomethyl-4-trifluoromethyl-pyrrolidin-1-yl)-
phenylamino]-8-cyclopentyl-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one
(Compound 85);

10 (fff) 2-[4-(3-Aminomethyl-4-trifluoromethyl-pyrrolidin-1-yl)-
phenylamino]-8-cyclopentyl-6-fluoro-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one
(Compound 86);

(gggg) 2-[4-(3-Aminomethyl-4-trifluoromethyl-pyrrolidin-1-yl)-
phenylamino]-6-bromo-8-cyclopentyl-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one
(Compound 87);

15 (hhhh) 2-[4-(3-Trifluoroethylaminomethyl-pyrrolidin-1-yl)-phenylamino]-
8-cyclopentyl-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 88);

(iii) 2-[4-(3-Trifluoroethylaminomethyl-pyrrolidin-1-yl)-phenylamino]-
8-cyclopentyl-6-fluoro-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one
(Compound 89);

20 (jjjj) 2-[4-(3-Trifluoroethylaminomethyl-pyrrolidin-1-yl)-phenylamino]-
6-bromo-8-cyclopentyl-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one
(Compound 90);

25 (kkkk) 8-Cyclopentyl-2-[4-(3,3-dimethyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-
5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one hydrochloride (Compound 91), mp
>150°C (dec);

(llll) 8-Cyclopentyl-2-[4-(3,3-dimethyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-
6-fluoro-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 92);

30 (mmmm) 6-Bromo-8-cyclopentyl-2-[4-(3,3-dimethyl-piperazin-1-yl)-
phenylamino]-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one hydrochloride
(Compound 93), mp >200°C (dec);

(nnnn) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-[4-(3,3,4-trimethyl-piperazin-1-yl)-
phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 94);

(oooo) 8-Cyclopentyl-6-fluoro-5-methyl-2-[4-(3,3,4-trimethyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 95);

(pppp) 6-Bromo-8-cyclopentyl-5-methyl-2-[4-(3,3,4-trimethyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 96);

5 (qqqq) 2-[4-(4-Acetyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-8-cyclopentyl-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 97);

(rrr) 2-[4-(4-Acetyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-8-cyclopentyl-6-fluoro-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 98), mp 267-269°C;

10 (sss) 2-[4-(4-Acetyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-6-bromo-8-cyclopentyl-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 99);

(ttt) 8-Cyclopentyl-2-[4-[4-(2-hydroxy-ethyl)-3,5-dimethyl-piperazin-1-yl]-phenylamino]-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 100), mp 156-159°C;

15 (uuuu) 8-Cyclopentyl-6-fluoro-2-[4-[4-(2-hydroxy-ethyl)-3,5-dimethyl-piperazin-1-yl]-phenylamino]-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 101);

(vvvv) 6-Bromo-8-cyclopentyl-2-[4-[4-(2-hydroxy-ethyl)-3,5-dimethyl-piperazin-1-yl]-phenylamino]-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 102);

20 (www) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-(4-perhydro-1,4-diazepin-1-yl-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one hydrochloride (Compound 103), mp 172°C (dec);

25 (xxxx) 8-Cyclopentyl-6-fluoro-5-methyl-2-(4-perhydro-1,4-diazepin-1-yl-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one hydrochloride (Compound 104), mp 192°C (dec);

(yyyy) 6-Bromo-8-cyclopentyl-5-methyl-2-(4-perhydro-1,4-diazepin-1-yl-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 105);

30 (zzzz) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 106), mp 211-213°C;

00900 4247818760

371 ~~372~~

(aaaaa) 8-Cyclopentyl-6-fluoro-5-methyl-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 107);

(bbbbb) 6-Bromo-8-cyclopentyl-5-methyl-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 108);

5 (ccccc) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-[4-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 109),
mp > 185°C (dec);

10 (ddddd) 8-Cyclopentyl-6-fluoro-5-methyl-2-[4-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one
(Compound 110);

(eeeee) 6-Bromo-8-cyclopentyl-5-methyl-2-[4-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one
(Compound 111);

15 (fffff) {4-[4-(8-Cyclopentyl-5-methyl-7-oxo-7,8-dihydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-piperazin-1-yl}-acetic acid
(Compound 112);

(ggggg) {4-[4-(8-Cyclopentyl-6-fluoro-5-methyl-7-oxo-7,8-dihydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-piperazin-1-yl}-acetic acid
(Compound 113);

20 (hhhhh) {4-[4-(6-Bromo-8-cyclopentyl-5-methyl-7-oxo-7,8-dihydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-piperazin-1-yl}-acetic acid
(Compound 114);

25 (iiiiii) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-(4-{4-[3-(1H-tetrazol-5-yl)-propyl]-piperidin-1-yl}-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one
(Compound 115);

(jjjjj) 8-Cyclopentyl-6-fluoro-5-methyl-2-(4-{4-[3-(1H-tetrazol-5-yl)-propyl]-piperidin-1-yl}-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one
(Compound 116);

30 (kkkkk) 6-Bromo-8-cyclopentyl-5-methyl-2-(4-{4-[3-(1H-tetrazol-5-yl)-propyl]-piperidin-1-yl}-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one
(Compound 117);

50187124-030600

(lllll) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-(4-{4-[3-(5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-ylsulfanyl)-propyl]-piperidin-1-yl}-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 118);

5 (mmmmm) 8-Cyclopentyl-6-fluoro-5-methyl-2-(4-{4-[3-(5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-ylsulfanyl)-propyl]-piperidin-1-yl}-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 119);

(nnnnn) 6-Bromo-8-cyclopentyl-5-methyl-2-(4-{4-[3-(5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-ylsulfanyl)-propyl]-piperidin-1-yl}-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 120);

10 (ooooo) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-(4-{4-[3-(5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazole-3-sulfinyl)-propyl]-piperidin-1-yl}-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 121);

(ppppp) 8-Cyclopentyl-6-fluoro-5-methyl-2-(4-{4-[3-(5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazole-3-sulfinyl)-propyl]-piperidin-1-yl}-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 122);

15 (qqqqq) 6-Bromo-8-cyclopentyl-5-methyl-2-(4-{4-[3-(5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazole-3-sulfinyl)-propyl]-piperidin-1-yl}-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 123);

20 (rrrrr) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-(4-{4-[3-(5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazole-3-sulfonyl)-propyl]-piperidin-1-yl}-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 124);

(sssss) 8-Cyclopentyl-6-fluoro-5-methyl-2-(4-{4-[3-(5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazole-3-sulfonyl)-propyl]-piperidin-1-yl}-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 125);

25 (ttttt) 6-Bromo-8-cyclopentyl-5-methyl-2-(4-{4-[3-(5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazole-3-sulfonyl)-propyl]-piperidin-1-yl}-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 126);

(uuuuu) N-(2-{1-[4-(8-Cyclopentyl-5-methyl-7-oxo-7,8-dihydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-piperidin-4-yl}-ethyl)-N-hydroxy-acetamide (Compound 127);

30 (vvvvv) N-(2-{1-[4-(8-Cyclopentyl-6-fluoro-5-methyl-7-oxo-7,8-dihydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-piperidin-4-yl}-ethyl)-N-hydroxy-acetamide (Compound 128);

373
276

-45-

(wwwww) N-(2-{1-[4-(6-Bromo-8-cyclopentyl-5-methyl-7-oxo-7,8-dihydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-piperidin-4-yl}-ethyl)-N-hydroxy-acetamide (Compound 129);

5 (xxxxx) N-(3-{1-[4-(8-Cyclopentyl-5-methyl-7-oxo-7,8-dihydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-piperidin-4-yl}-propyl)-N-hydroxy-acetamide (Compound 130);

(yyyyy) N-(3-{1-[4-(8-Cyclopentyl-6-fluoro-5-methyl-7-oxo-7,8-dihydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-piperidin-4-yl}-propyl)-N-hydroxy-acetamide (Compound 131);

10 (zzzzz) N-(3-{1-[4-(6-Bromo-8-cyclopentyl-5-methyl-7-oxo-7,8-dihydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-piperidin-4-yl}-propyl)-N-hydroxy-acetamide (Compound 132);

(aaaaa) 2-(Benzofuran-5-ylamino)-8-cyclopentyl-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 133);

15 (bbbbb) 8-Cyclopentyl-2-(1H-indol-5-ylamino)-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 134);

(ccccc) 2-(Benzo[b]thiophen-5-ylamino)-8-cyclopentyl-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 135);

20 (ddddd) 8-Cyclopentyl-2-(2,3-dimethyl-1H-indol-5-ylamino)-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 136);

(eeeeee) 2-(9H-Carbazol-3-ylamino)-8-cyclopentyl-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 137);

(fffff) 8-Cyclopentyl-2-(1H-indazol-5-ylamino)-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 138);

25 (ggggg) 2-(2-Acetyl-benzofuran-5-ylamino)-8-cyclopentyl-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 139);

(hhhhh) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-(4-morpholin-4-yl-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 140), mp 227-229°C;

30 (iiiiii) 8-Cyclopentyl-2-[4-(3,5-dimethyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 141);

60187124-030600

(iiijii) 2-(3-Chloro-4-piperazin-1-yl-phenylamino)-8-cyclopentyl-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one trifluoroacetate (Compound 142), mp 234-237°C:

(kkkkkk) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-(4-piperidin-1-yl-phenylamino)-8H-
5 pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 143);

(VIII) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 144);

(mmmmmm) N-{1-[4-(8-Cyclopentyl-5-methyl-7-oxo-7,8-dihydro-
pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-piperidin-4-yl}-acetamide
10 (Compound 145);

(nnnnn) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-(4-piperazin-1-yl-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one trifluoroacetate (Compound 146), mp 237-240°C;

(ooooo) 8-Cyclopentyl-6-fluoro-5-methyl-2-(4-piperazin-1-yl-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 147), mp 254-255°C;

(pppppp) 6-Bromo-8-cyclopentyl-5-methyl-2-(4-piperazin-1-yl-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 148), mp >200°C;

(qqqqq) 2-[3-Chloro-4-(3-amino-pyrrolidin-1-yl)-phenylamino]-8-cyclopentyl-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one trifluoroacetate (Compound 149), mp >215°C (dec);

(mm) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-[4-(4-(2,2,2-trifluoroethyl)-piperazin-1-yl)-phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 150),
mp 198-199°C;

(sssss) 8-Cyclopentyl-2-(4-fluoro-phenylamino)-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 151), mp 217-220°C;

(tttt) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-phenylamino-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 152), mp 180-183°C;

(uuuuu) 8-Cyclopentyl-2-(3,4-dichlorophenylamino)-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 153), mp 225-230°C;

30 (vvvvvv) 8-Isopropyl-5-methyl-2-(4-piperazin-1-yl-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one trifluoroacetate (Compound 154), mp >235°C (dec);

375
~~378~~

(wwwwww) 8-Isopropyl-5-methyl-2-[4-(4-propionyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 155);

(xxxxxx) 8-Cyclohexyl-5-methyl-2-(4-piperazin-1-yl-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 156);

5 (yyyyyy) 2-[4-[4-(3-Morpholin-4-yl-propyl)-piperidin-1-yl]-phenylamino]-8-cyclohexyl-6-fluoro-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 157), mp 206-209°C;

(zzzzzz) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-[4-(2H-1,2,4-triazol-3-ylsulfonylmethyl)-phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one
10 (Compound 158);

(aaaaaaa) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-[4-(2H-1,2,4-triazole-3-sulfonylmethyl)-phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one
(Compound 159);

(bbbbbbb) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-[4-(2H-1,2,4-triazole-3-sulfonylmethyl)-phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one
15 (Compound 160);

(ccccccc) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-[4-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-ylmethyl)-phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one
(Compound 161);

(ddddddd) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-[4-[2-(2H-1,2,4-triazol-3-ylsulfonyl)-ethyl]-phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one
20 (Compound 162);

(ccccccc) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-[4-[2-(2H-1,2,4-triazole-3-sulfonyl)-ethyl]-phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 163);

(ffffff) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-[4-[2-(2H-1,2,4-triazole-3-sulfonyl)-ethyl]-phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 164);

(ggggggg) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-[4-[2-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-ethyl]-phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one
(Compound 165);

(hhhhhhh) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-[4-(3H-1,2,3-triazol-4-ylsulfonylmethyl)-phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one
30 (Compound 166);

50187124-030600

376
279

-48-

(iiiiiii) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-{4-[2-(3H-1,2,3-triazol-4-ylsulfanyl)-ethyl]-phenylamino}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 167);

(iiiii) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-{4-[4-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-piperidin-1-yl]-phenylamino}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 168);

(kkkkkkk) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-{4-[4-(2H-1,2,4-triazol-3-ylsulfanyl)-piperidin-1-yl]-phenylamino}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 169);

(lllllll) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-{4-[4-(2H-1,2,4-triazole-3-sulfinyl)-piperidin-1-yl]-phenylamino}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 170);

(mmmmmmm) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-{4-[4-(2H-1,2,4-triazole-3-sulfonyl)-piperidin-1-yl]-phenylamino}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 171), mp 235-237°C;

(nnnnnn) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-{4-[4-(2H-tetrazol-5-yl)-piperidin-1-yl]-phenylamino}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 172);

(oooooooo) 1-[4-(8-Cyclopentyl-5-methyl-7-oxo-7,8-dihydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-piperidine-4-carboxylic acid (1H-tetrazol-5-yl)-amide (Compound 173);

(ppppppp) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-{4-[4-(3H-1,2,3-triazol-4-ylsulfanyl)-piperidin-1-yl]-phenylamino}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 173);

(qqqqqqq) 3-[4-(8-Cyclopentyl-5-methyl-7-oxo-7,8-dihydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-N-(1H-tetrazol-5-yl)-propionamide (Compound 174);

(rrrrr) 2-[4-(8-Cyclopentyl-5-methyl-7-oxo-7,8-dihydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-phenoxy]-N-(1H-tetrazol-5-yl)-acetamide (Compound 175);

(sssssss) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-[4-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-ylmethoxy)-phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 176), mp >195°C (dec);

0090ED 42T 28T09

377
~~280~~

(tttttt) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-(4-{4-[2-(2H-1,2,4-triazole-3-sulfinyl)-ethyl]-piperidin-1-yl}-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one
(Compound 177);

5 (uuuuuu) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-(4-{4-[2-(2H-1,2,4-triazole-3-sulfonyl)-ethyl]-piperidin-1-yl}-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one
(Compound 178);

(vvvvvvv) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-(4-{4-[2-(3H-1,2,3-triazol-4-ylsulfanyl)-ethyl]-piperidin-1-yl}-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one
(Compound 179);

10 (wwwwwww) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-(4-{4-[2-(2H-1,2,4-triazol-3-ylsulfanyl)-ethyl]-piperidin-1-yl}-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one
(Compound 180), mp 234-237°C;

(xxxxxxx) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-(4-{4-[2-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-ethyl]-piperidin-1-yl}-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one
15 (Compound 181);

(yyyyyyy) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-{4-[4-(2-oxo-2,3-dihydro-1,2,3,5-oxathiadiazol-4-yl)-piperidin-1-yl]-phenylamino}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one
(Compound 182);

20 (zzzzzzz) 8-Cyclopentyl-2-{4-[4-(2,2-dioxo-2,3-dihydro-1,2,3,5-oxathiadiazol-4-yl)-piperidin-1-yl]-phenylamino}-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 183);

(aaaaaaa) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-{4-[4-(1-oxo-2,5-dihydro-1H-1,2,3,5-thiatriazol-4-yl)-piperidin-1-yl]-phenylamino}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 184);

25 (bbbbbbb) 8-Cyclopentyl-2-{4-[4-(1,1-dioxo-2,5-dihydro-1H-1,2,3,5-thiatriazol-4-yl)-piperidin-1-yl]-phenylamino}-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 185);

(ccccccc) N-{1-[4-(8-Cyclopentyl-5-methyl-7-oxo-7,8-dihydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-piperidine-4-carbonyl}-methanesulfonamide (Compound 186);
30

00900-42178109

(dddddddd) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-{4-[3-(2H-1,2,4-triazol-3-ylsulfanyl)-pyrrolidin-1-yl]-phenylamino}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 187);

5 (eeeeeeee) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-{4-[3-(2H-1,2,4-triazole-3-sulfinyl)-pyrrolidin-1-yl]-phenylamino}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 188);

(ffffff) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-{4-[3-(2H-1,2,4-triazole-3-sulfonyl)-pyrrolidin-1-yl]-phenylamino}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 189);

10 (gggggggg) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-{4-[3-(3H-1,2,3-triazol-4-ylsulfanyl)-pyrrolidin-1-yl]-phenylamino}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 190);

(hhhhhhhh) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-{4-[3-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-pyrrolidin-1-yl]-phenylamino}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 191);

15 (iiiiiii) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-{4-[4-(3-hydroxypropyl)piperidin-1-yl]-phenylamino}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one trifluoroacetate (Compound 192), mp 180-184°C;

20 (iiiiiii) 8-Cyclopentyl-5-ethyl-2-(4-piperazin-1-yl-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one trifluoroacetate (Compound 193);

(kkkkkkkk) 8-Cyclopentyl-5-ethyl-2-(4-piperazin-1-yl-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 194);

(lllllll) 8-(1-Methylethyl)-5-ethyl-2-(4-piperazin-1-yl-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 195), mp >235°C (dec);

25 (mmmmmmmm) 8-(1-Methylethyl)-5-ethyl-2-(4-piperazin-1-yl-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one trifluoroacetate (Compound 196);

(nnnnnnnn) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-[4-(3-hydroxypyrrolidin-1-yl)phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 197), mp 225-226°C;

30 (oooooooo) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-[4-(4-acetyl)piperazin-1-yl]phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 198);

50187124-030600

379 ~~382~~

(pppppppp) 8-Cyclopentyl-5-methyl-6-fluoro-2-[4-(4-acetypiperidin-1-yl)phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 199), mp 267-269°C;

5 (qqqqqqqq) 8-Cyclopropyl-5-methyl-2-[4-(4-acetamidopiperidin-1-yl)phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 200), mp 221°C (dec);

(rrrrrr) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-[4-(homopiperazin-1-yl)phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one hydrochloride (Compound 202), mp 172°C (dec);

10 (ssssssss) 8-Cyclopentyl-5-methyl-6-fluoro-2-[4-(homopiperazin-1-yl)phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one hydrochloride (Compound 203), mp 192°C (foam);

15 (tttttt) 8-Cyclopentyl-5-methyl-6-fluoro-2-[4-(3,3-dimethyl-4-acetypiperazin-1-yl)phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 204), mp 200-204°C;

(uuuuuuuu) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-[4-(3,3-dimethyl-4-acetypiperazin-1-yl)phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 205), mp 192-196°C;

20 (vvvvvvvv) 8-Cyclopentyl-5-methyl-6-fluoro-2-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 206);

(wwwwwww) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-[4-(N-methylacetamido)phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 207), mp 185-187°C;

25 (xxxxxxx) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-[4-[2-(2-hydroxyethoxy)ethylamino]phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 208), mp 122-126°C;

(yyyyyyyy) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-[4-(3-oxopiperazin-1-yl)phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 209), mp >235°C (dec);

30 (zzzzzzz) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-[4-(2-methoxyethoxy)phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 210), mp 156-157°C;

60187124-030600

(aaaaaaaa) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-(carbazol-3-yl)amino-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 211);

(bbbbbbbbbb) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-(isoindazol-5-yl)amino-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 212);

5 (cccccccc) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-(2-acetylbenzofuran-5-yl)amino-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 213);

(dddddddddd) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-[(4-piperidin-1-yl)phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 214);

10 (eeeeeeee) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-(2,3-dimethylindol-5-yl)amino-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 215);

(ffffff) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-[4-(3,5-methyl-4R-aminomethylpyrrolidin-1-yl)phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 216);

15 (ggggggggg) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-[4-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]]phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 217);

(hhhhhhhhh) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-[4-[4-(3-morpholinopropyl)piperidin-1-yl]]phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 218);

20 (iiiiiii) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-(benzofuran-5-yl)amino-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 219);

(jjjjjjjj) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-(indol-5-yl)amino-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 220); and

(kkkkkkkkk) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-(thionaphthen-5-yl)amino-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 221).

25 **EXAMPLE 13**

Biological Assays

Several of the invention compounds have been evaluated in standard assays routinely used to measure inhibition of cyclin-dependent kinase enzymes and other serine/threonine protein kinases. The assays were carried out as follows:

30 Cdk1 and Cdk2 enzyme assays for IC₅₀ determinations and kinetic evaluation are performed as follows. 96-well filter plates (Millipore MADVN6550) are used. The total volume is 0.1 mL 20 mM TRIS (pH 7.4),

60187124-030600

50 mM NaCl, 1 mM dithiothreitol, 10 mM MgCl₂, 12 mM ATP containing 0.25 µCi [³²P]ATP, 20 ng enzyme (Cdk2/cyclin E, Cdk2/cyclin A, or Cdk1/cyclin B), 1 µg retinoblastoma protein, and appropriate dilutions of the particular invention compound. All components except the ATP are added to the wells, and the plate is placed on a plate mixer for 2 minutes. The reaction is initiated by addition of [³²P]ATP, and the plate is incubated at 25°C for 15 minutes. The reaction is terminated by addition of 0.1 mL 20% TCA. The plate is kept at 4°C for at least 1 hour to allow the substrate to precipitate. The wells are then washed five times with 0.2 mL 10% TCA, and ³²P incorporation is determined with a beta plate counter (Wallac Inc., Gaithersburg, MD).

The Cdk4 enzyme assay for IC₅₀ determination and kinetic evaluation is performed as follows. 96-well filter plates (Millipore MADVN6550) are used. The total volume is 0.1 mL containing a final concentration of 20 mM TRIS (tris[hydroxymethyl]aminomethane) (pH 7.4), 50 mM NaCl, 1 mM dithiothreitol, 10 mM MgCl₂, 25 µM ATP containing 0.25 µCi [³²P]ATP, 20 ng Cdk4, 1 µg retinoblastoma protein, and appropriate dilutions of a compound of the present invention. All components except the ATP are added to the wells, and the plate is placed on a plate mixer for 2 minutes. The reaction is started by adding [³²P]ATP, and the plate is incubated at 25°C for 15 minutes. The reaction is terminated by addition of 0.1 mL 20% trichloroacetic acid (TCA). The plate is kept at 4°C for at least 1 hour to allow the substrate to precipitate. The wells are then washed five times with 0.2 mL 10% TCA, and ³²P incorporation is determined with a beta plate counter (Wallac Inc., Gaithersburg, MD).

For PDGF receptor (PDGFr) and FGF receptor (FGFr) tyrosine kinase assays, full-length cDNAs for the mouse PDGF-β and human FGF1(fg) receptor tyrosine kinases are obtained from J. Escobedo and prepared as described previously (Escobedo et al., *J. Biol. Chem.*, 1988;262:1482-1487). PCR primers are designed to amplify a fragment of DNA that codes for the intracellular tyrosine kinase domain. The fragment is inserted into a baculovirus vector, cotransfected with AcMNPV DNA, and the recombinant virus is isolated. SF9

insect cells are infected with the virus to overexpress the protein, and the cell lysate is used for the assay.

PDGFr and FGFr enzyme assays are performed in 96-well plates (100 μ L/incubation/well), and conditions are optimized to measure the incorporation of ^{32} P from [γ - ^{32} P]ATP into a glutamate-tyrosine co-polymer substrate. Briefly, to each well is added 82.5 μ L incubation buffer containing 25 mM Hepes (pH 7.0), 150 mM NaCl, 0.1% Triton X-100, 0.2 mM PMSF, 0.2 mM Na_3VO_4 , 10 mM MnCl_2 , and 750 μ g/mL Poly (4:1) glutamate-tyrosine followed by 2.5 μ L inhibitor and 5 μ L enzyme lysate (7.5 μ g/ μ L FGFr or 6.0 μ g/ μ L PDGFr) to initiate the reaction. Following a 10-minute incubation at 25°C, 10 μ L [γ - ^{32} P]ATP (0.4 μ Ci plus 50 μ M ATP) is added to each well, and samples are incubated for an additional 10 minutes at 25°C. The reaction is terminated by the addition of 100 μ L 30% trichloroacetic acid (TCA) containing 20 mM sodium pyrophosphate and precipitation of material onto glass fiber mats (Wallac). Filters are washed three times with 15% TCA containing 100 mM sodium pyrophosphate, and the radioactivity retained on the filters is counted in a Wallac 1250 Betaplate reader. Nonspecific activity is defined as radioactivity retained on the filters following incubation of samples with buffer alone (no enzyme). Specific enzymatic activity (enzyme plus buffer) is defined as total activity minus nonspecific activity. The concentration of a compound that inhibited specific activity by 50% (IC_{50}) is determined based on the inhibition curve.

The c-Src protein kinase assay is carried out as follows. c-Src kinase is purified from baculovirus infected insect cell lysates using an antipeptide monoclonal antibody directed against the N-terminal amino acids (amino acids 2-17) of c-Src. The antibody, covalently linked to 0.65 μ m latex beads, is added to a suspension of insect cell lysis buffer comprised of 150 mM NaCl, 50 mM Tris (pH 7.5), 1 mM DTT, 1% NP-40, 2 mM EGTA, 1 mM sodium vanadate, 1 mM PMSF, 1 μ g/mL each of leupeptin, pepstatin, and aprotinin. Insect cell lysate containing c-Src protein is incubated with these beads for 3 to 4 hours at 4°C with rotation. At the end of the lysate incubation, the beads are rinsed three times in

lysis buffer, resuspended in lysis buffer containing 10% glycerol, and frozen. These latex beads are thawed, rinsed three times in assay buffer (40 mM Tris (pH 7.5), 5 mM μgCl_2) and suspended in the same buffer. In a Millipore 96-well plate with a 0.65 μm polyvinylidene membrane bottom are added the reaction components: 10 μL c-Src beads, 10 μL 2.5 mg/mL poly GluTyr substrate, 5 μM ATP containing 0.2 μCi [^{32}P]ATP, 5 μL DMSO containing inhibitors or as a solvent control, and buffer to make the final volume 125 μL . The reaction is started at room temperature by addition of ATP and quenched 10 minutes later by the addition of 125 μL 30% TCA, 0.1 M sodium pyrophosphate for 5 minutes on ice. The plate is then filtered and the wells washed with two 250-mL aliquots of 15% TCA, 0.1 M pyrophosphate. The filters are then punched, counted in a liquid scintillation counter, and the data examined for inhibitory activity in comparison to a known inhibitor such as erbstatin. The method has been described by Thompson et al., *J. Med. Chem.*, 1994;37:598-609.

The results of the foregoing assays for several of the invention compounds are presented in Table 1.

508X

Table 1

Compound Number	MP	CYCK1B IC ₅₀	CYCK2A IC ₅₀	CYCK2E IC ₅₀	CYCK4 IC ₅₀	FGF IC ₅₀	CSRC IC ₅₀	T HALF HLM
	degrees C	μ M	μ M	μ M	μ M	μ M	μ M	min
1	>215 (DEC)	>5	>5	>5	0.007	1.077	NA	83
2	>235 (DEC)	NA	NA	NA	0.265	NA	NA	NA
7	235-237	>1.5	>1.7	>5	NA	NA	NA	6
12	>195 (DEC)	>5	>1.7	>5	0.064	NA	NA	43
16	234-237	>5	>5	>5	0.028	NA	NA	67
45	227-229	1.12	5.38	>5	NA	36.7	NA	NA
57	>80 (DEC)	>5	>5	>5	0.151	NA	6.08	NA
73	>215 (DEC)	>1.7	>1.7	>5	0.061	>5	NA	80
79	>160 (DEC)	>5	>5	>5	0.975	NA	34	8
109	>185 (DEC)	NA	13	NA	0.040	NA	NA	NA
147	254-255	>1.7	>1.7	>5	0.03	NA	NA	61
148	>200	2.615	0.439	0.95	0.005	NA	NA	73
150	198-199	>5	>5	>5	0.295	NA	NA	NA
151	217-220	>1.7	6.98	39	2.45	NA	>50	11
152	180-183	>1.7	4.91	>5	2.15	NA	>50	4
153	225-230	>1.7	>5	>5	>5	NA	>50	24
157	206-209	>40	>40	NA	21.5	>50	>50	11
192	180-184	NA	NA	NA	0.114	NA	NA	NA

NA = Data not available.

508X

385
388

Various properties of 8-cyclopentyl-5-methyl-2-[(4-piperazinylphenyl)-amino]-8-hydropyridino[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 1), including IC₅₀, stability, and clearance rate, are displayed in Table 2.

TABLE 2

Compound	5-Me	IC ₅₀ (μM)							TK in HLM (min)	Clearance (mL/min/kg)
		Cdk1/	Cdk2/	Cdk2/	Cdk4	FGFr	c-Src	PDGFr		
		cyclin B	cyclin A	cyclin E						
2	Yes	>5	>5	>5	0.007				83	25.5 (n=2)

From the results displayed in Table 2, it is clear that Compound 1 specifically inhibits Cdk4, and has relatively little effect on Cdk1 and Cdk2. Furthermore, Compound 1 is relatively more stable, and cleared at a slower rate, compared to prior art compounds. These results indicate that the methyl group in the 5-position confers unique properties onto the pyridopyrimidine and is a preferred embodiment. Especially preferred compounds are Compound 34, Compound 35, and Compound 38.

Formulation Examples

As noted above, the invention compounds will typically be formulated with common excipients, diluents, and carriers to provide compositions that are well-suited for convenient administration to mammals. The following examples illustrate typical compositions that are provided in a further embodiment of this invention.

60187124-030600

386
389

EXAMPLE 14

Tablet Formulation

Ingredient	Amount
Compound 12	50 mg
Lactose	80 mg
Cornstarch (for mix)	10 mg
Cornstarch (for paste)	8 mg
Magnesium Stearate (1%)	2 mg
	150 mg

Compound 12 is mixed with the lactose and cornstarch (for mix) and blended to uniformity to a powder. The cornstarch (for paste) is suspended in 6 mL of water and heated with stirring to form a paste. The paste is added to the mixed powder, and the mixture is granulated. The wet granules are passed through a No. 8 hard screen and dried at 50°C. The mixture is lubricated with 1% magnesium stearate and compressed into a tablet. The tablets are administered to a patient at the rate of 1 to 4 each day for prevention and treatment of atherosclerosis.

EXAMPLE 15

Parenteral Solution

In a solution of 700 mL of propylene glycol and 200 mL of water for injection is added 20.0 g of Compound 38. The mixture is stirred and the pH is adjusted to 5.5 with hydrochloric acid. The volume is adjusted to 1000 mL with water for injection. The solution is sterilized, filled into 5.0 mL ampoules, each containing 2.0 mL (40 mg of Compound 38), and sealed under nitrogen. The solution is administered by injection to a patient suffering from cancer and in need of treatment.

The invention and the manner and process of making and using it, are now described in such full, clear, concise, and exact terms as to enable any person skilled in the art to which it pertains, to make and use the same. It is to be understood that the foregoing describes preferred embodiments of the present

387

~~240~~

-59-

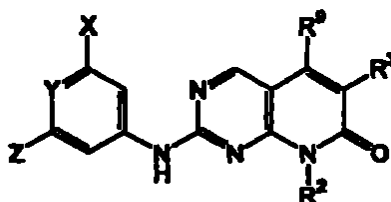
invention and that modifications may be made therein without departing from the spirit or scope of the present invention as set forth in the claims. To particularly point out and distinctly claim the subject matter regarded as invention, the following claims conclude this specification.

60187124.030600

CLAIMS

What is claimed is:

1. A compound of the formula



and pharmaceutically acceptable salts, esters, amides, and prodrugs thereof,

wherein:

- R^2 is (a) hydrogen;
- (b) lower alkyl optionally substituted with one, two, or three groups independently selected from halogen, hydroxy, lower alkoxy, amino, mono- or dialkylamino, carboxy, alkoxycarbonyl, thioalkyl, nitrile, aryl, heteroaryl, or a carbocyclic group containing from 3-7 members, up to two of which members are optionally heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur, and nitrogen;
- or
- (c) a carbocyclic group containing from 3-7 members, up to two of which members are optionally heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur, and nitrogen, wherein the carbocyclic group is unsubstituted or substituted with one, two, or three groups independently selected from consisting of halogen, hydroxy, lower alkyl, lower alkoxy, amino, mono- or dialkylamino, aryl, and heteroaryl;

-61-

R^3 is hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy, halogen, trifluoromethyl, lower alkynyl, lower alkenyl, nitrile, nitro, $-COR^4$, $-CO_2R^4$, $-CONR^4R^5$, $CONR^4OR^5$, $-SO_2NR^4R^5$, $-SO_2R^4$, $-SO_3R^4$,



$P(O)(OR^4)(OR^5)$, or $-NR^4R^5$;

Y is N or CR^7 ;

R^9 is lower alkyl, haloalkyl, or aryl;

X and Z are independently hydrogen, halogen, lower alkyl, lower alkoxy,

trifluoromethyl, hydroxy, nitrile, nitro, $-NR^4R^5$, $-N(O)R^4R^5$,

$-NR^4R^5R^6W$, $-SR^4$, $-C(O)R^4$, $-CO_2R^4$, $-CONR^4R^5$,

$-SO_2NR^4R^5$, $-SO_2R^4$, $-SO_3R^4$, $P(O)(OR^4)(OR^5)$,

$-T(CH_2)_mQR^4$, $-C(O)T(CH_2)_mQR^4$, or $-NR^4C(O)T(CH_2)_mQR^5$;

m is 1-6;

n is 0-6;

T is O , S , NR^4 , $N(O)R^4$, NR^4R^5W , or CR^4R^5 ;

Q is O , S , NR^4 , $N(O)R^4$, NR^4R^5W , CO_2 , or a carbocyclic group

containing from 3-7 members, up to four of which members are optionally heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur, and nitrogen, wherein the carbocyclic group is unsubstituted or substituted with one, two, or three groups independently selected from halogen, hydroxy, hydroxyalkyl, lower alkyl, lower alkoxy, alkoxycarbonyl, alkylcarbonyl, alkylcarbonylamino, aminoalkyl, trifluoromethyl, N -hydroxyacetamide, trifluoromethylalkyl, amino, or mono or dialkylamino;

R^7 is NR^4R^5 , $N(O)R^4R^5$, $NR^4R^5R^9W$, OH , OR^4 , SR^4 , halo, COR^4 ,

$(CH_2)_nR^4$, $(CH_2)_nR^4$, CO_2R^4 , $CONR^4R^5$, $C(O)NR^4SO_2R^5$,

$S(O)R^4$, SO_2R^4 , $SO_2NR^4R^5$, SO_3R^4 , $(CH_2)_nP(O)(OR^4)_2$,

$NR^4SO_2R^5$, aldehyde, nitrile, nitro, alkyl, alkoxyalkyl,

0187124-030600

390
393

-62-

$T(CH_2)_mQR^9$, $C(O)T(CH_2)_mQR^9$, $NR^9C(O)T(CH_2)_mQR^{10}$, or
 $T(CH_2)_mCO_2R^4$;

T is O, S, $-NR^4$, $-N(O)R^4$, $-NR^4R^5W$, or $-CR^4R^5$; and

Q is O, S, $-NR^9$, $-N(O)R^9$, $-NR^9R^{10}W$, $-(CH_2)_nS(O)_nR^4$,

5 $-(CH_2)_n$ -heteroaryl, $-O(CH_2)_n$ -heteroaryl, $-(CH_2)_nC(O)NR^4R^5$, or
 $-O(CH_2)_nC(O)OR^4$;

W is an anion;

R^4 and R^5 are independently hydrogen, lower alkyl, lower alkenyl, lower
alkynyl, $(CH_2)_nAr$, arylalkyl, aryl, heteroaryl, heteroarylalkyl,

10 cycloalkyl, heterocycloalkyl, or heteroaryl, or R^4 and R^5 together
with the nitrogen to which they are attached form a carbocyclic
ring containing 3-8 members, up to four of which members are
optionally carbonyl groups or heteroatoms independently selected
from oxygen, sulfur, $S(O)$, $S(O)_2$, and nitrogen, wherein the

15 carbocyclic group is unsubstituted or substituted with one, two,
three, or four groups independently selected from halogen,
hydroxy, hydroxyalkyl, lower alkyl, lower alkoxy, alkoxy carbonyl,
alkyl carbonyl, alkyl carbonylamino, aminoalkyl,

20 aminoalkyl carbonyl, trifluoromethyl, trifluoromethylalkyl,
trifluoromethylalkylaminoalkyl, mono- or dialkylamino,
N-hydroxyacetamido, aryl, heteroaryl, carboxyalkyl, $NR^9SO_2R^{10}$,

$C(O)NR^9R^{10}$, $NR^9C(O)R^{10}$, $C(O)OR^9$, $C(O)NR^4SO_2R^5$,

$(CH_2)_nS(O)_nR^4$, $(CH_2)_n$ -heteroaryl, $O(CH_2)_n$ -heteroaryl,

$(CH_2)_nC(O)NR^4R^5$, $O(CH_2)_nC(O)OR^4$;

25 and R^4 additionally can be lower alkyl unsubstituted or substituted with
one, two, or three groups independently selected from halogen,
5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl-sulfanyl, 5-oxo-
4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl-sulfinyl, 5-oxo-4,5-dihydro-1H-
1,2,4-triazol-3-yl-sulfonyl, or a carbocyclic group containing from

60187124-030600

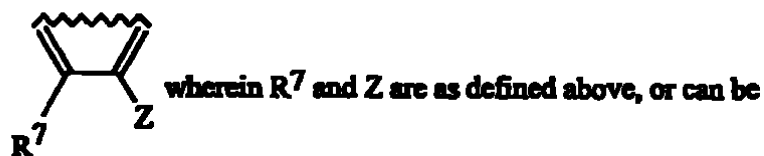
391 394

5

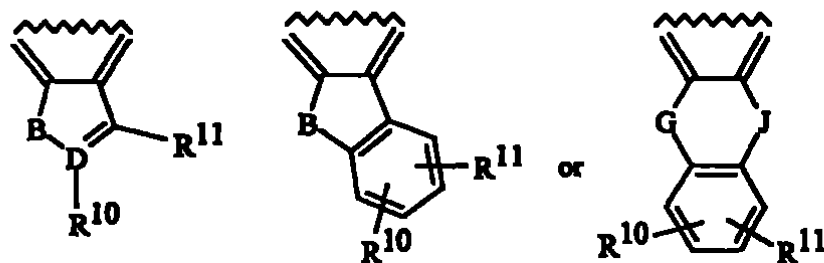
3-7 members, up to four of which members are optionally heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur, and nitrogen, wherein the carbocyclic group is unsubstituted or substituted with one, two, or three groups independently selected from halogen, hydroxy, hydroxyalkyl, lower alkyl, lower alkoxy, alkoxycarbonyl, alkylcarbonyl, alkylcarbonylamino, aminoalkyl, trifluoromethyl, N-hydroxyacetamide, trifluoromethylalkyl, amino, or mono- or dialkylamino; or

and when Y is CR⁷, it is part of the part structure

10



taken together with the carbons to which they are attached to form



wherein:

G and J are independently CH₂, NH, or O;

15

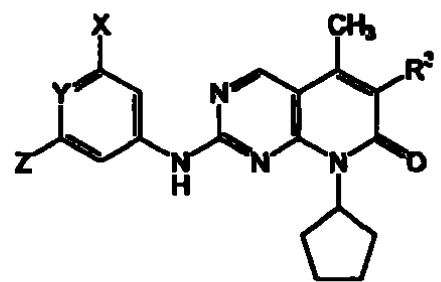
B is NH, S, CH₂, or O;

D is C or N, provided that R¹⁰ is nothing when D is N; and

R¹⁰ and R¹¹ are independently hydrogen, halogen, lower alkyl, lower alkoxy, or alkylcarbonyl.

0090ED-42T/8T09

2. A compound of the Formula II



II

and pharmaceutically acceptable salts, esters, amides, and prodrugs thereof,

wherein:

R^3 is hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy, halogen, trifluoromethyl, lower alkynyl, lower alkenyl, nitrile, nitro, $-COR^4$, $-CO_2R^4$, $CONR^4R^5$, $CONR^4OR^5$, $-SO_2NR^4R^5$, $-SO_2R^4$, $-SO_3R^4$, $-P(O)(OR^4)(OR^5)$,



or $-NR^4R^5$;

Y is N or CR^7 ;

X and Z are independently hydrogen, halogen, lower alkyl, lower alkoxy, trifluoromethyl, hydroxy, nitrile, nitro, $-NR^4R^5$, $-N(O)R^4R^5$, $-NR^4R^5R^6W$, $-SR^4$, $-C(O)R^4$, $-CO_2R^4$, $-CONR^4R^5$, $-SO_2NR^4R^5$, $-SO_2R^4$, $-SO_3R^4$, $P(O)(OR^4)(OR^5)$, $-T(CH_2)_mQR^4$, $-C(O)T(CH_2)_mQR^4$, or $-NR^4C(O)T(CH_2)_mQR^5$;

m is 1-6;

n is 0-6;

T is O, S, NR^4 , $N(O)R^4$, NR^4R^5W , or CR^4R^5 ;

Q is O, S, NR^4 , $N(O)R^4$, NR^4R^5W , CO_2 , or a carbocyclic group containing from 3-7 members, up to four of which members are optionally heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur, and nitrogen, wherein the carbocyclic group is unsubstituted or substituted with one, two, or three groups independently selected from halogen, hydroxy, hydroxyalkyl, lower alkyl, lower alkoxy, alkoxycarbonyl, alkylcarbonyl, alkylcarbonylamino, aminoalkyl,

50187124-030600

393
396

trifluoromethyl, N-hydroxyacetamide, trifluoromethylalkyl, amino, or mono or dialkylamino;

R^7 is NR^4R^5 , $N(O)R^4R^5$, $NR^4R^5R^9X$, OH, OR^4 , SR^4 , halo, COR^4 , $(CH_2)_nR^4$, CO_2R^4 , $CONR^4R^5$, $C(O)NR^4SO_2R^5$, $S(O)R^4$, SO_2R^4 , $SO_2NR^4R^5$, SO_3R^4 , $(CH_2)_nP(O)(OR^4)_2$, $NR^4SO_2R^5$, aldehyde, nitrile, nitro, alkyl, alkoxyalkyl, $T(CH_2)_mQR^9$, $C(O)T(CH_2)_mQR^9$, $NR^9C(O)T(CH_2)_mQR^{10}$, or $T(CH_2)_mCO_2R^4$;

T is O, S, $-NR^4$, $-N(O)R^4$, $-NR^4R^5W$, or $-CR^4R^5$; and

Q is O, S, $-NR^9$, $-N(O)R^9$ or $-NR^9R^{10}W$, $-(CH_2)_nS(O)_nR^4$,

$-(CH_2)_n$ -heteroaryl, $-O(CH_2)_n$ -heteroaryl, $-(CH_2)_nC(O)NR^4R^5$, $-O(CH_2)_nC(O)OR^4$;

W is an anion;

R^4 and R^5 are independently hydrogen, lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, $(CH_2)_nAr$, arylalkyl, aryl, heteroaryl, heteroarylalkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, or heteroaryl, or R^4 and R^5 together with the nitrogen to which they are attached form a carbocyclic ring containing 3-8 members, up to four of which members are optionally carbonyl groups or heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur, $S(O)$, $S(O)_2$, and nitrogen, wherein the carbocyclic group is unsubstituted or substituted with one, two, three, or four groups independently selected from halogen, hydroxy, hydroxyalkyl, lower alkyl, lower alkoxy, alkoxy carbonyl, alkylcarbonyl, alkylcarbonylamino, aminoalkyl, aminoalkylcarbonyl, trifluoromethyl, trifluoromethylalkyl, trifluoromethylalkylaminoalkyl, amino, mono- or dialkylamino, N-hydroxyacetamido, aryl, heteroaryl, carboxyalkyl, $NR^9SO_2R^{10}$, $C(O)NR^9R^{10}$, $NR^9C(O)R^{10}$, $C(O)OR^9$, $C(O)NR^4SO_2R^5$,

50187124-030600

5

10

15

20

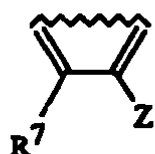
25

$(\text{CH}_2)_n\text{S(O)}_m\text{R}^4$, $(\text{CH}_2)_n$ -heteroaryl, $\text{O}(\text{CH}_2)_n$ -heteroaryl,
 $(\text{CH}_2)_n\text{C(O)NR}^4\text{R}^5$, $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{C(O)OR}^4$;

R^9 is lower alkyl, haloalkyl, or aryl;

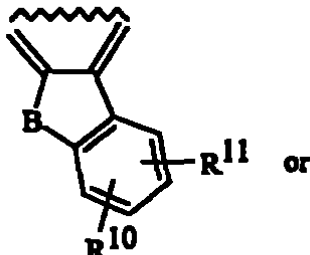
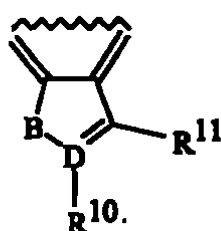
and R^4 additionally can be lower alkyl unsubstituted or substituted with one, two, or three groups independently selected from halogen, 5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl-sulfanyl, 5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl-sulfinyl, 5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl-sulfonyl, or a carbocyclic group containing from 3-7 members, up to four of which members are optionally heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur and nitrogen, wherein the carbocyclic group is unsubstituted or substituted with one, two, or three groups independently selected from halogen, hydroxy, hydroxyalkyl, lower alkyl, lower alkoxy, alkoxy-carbonyl, alkyl-carbonyl, alkyl-carbonylamino, aminoalkyl, trifluoromethyl, N-hydroxyacetamide, trifluoromethylalkyl, amino, or mono- or dialkylamino;

and when Y is CR^7 , it is part of the part structure

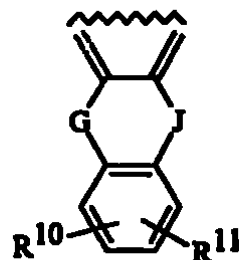


wherein R^7 and Z are as defined above, or can be

taken together with the carbons to which they are attached to form



or



wherein:

G and J are independently CH_2 , NH, or O;

B is NH, S, CH_2 , or O;

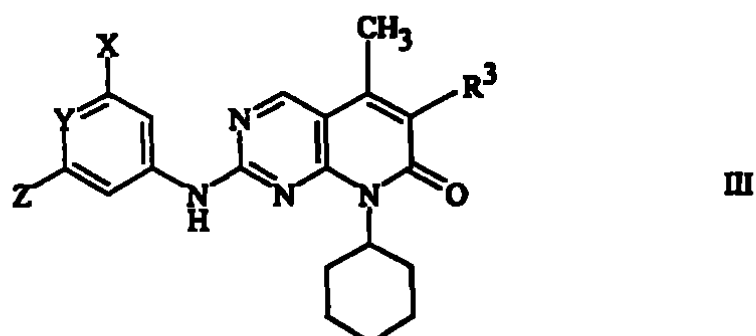
D is C or N, provided that R^{10} is nothing when D is N; and

395
298

-67-

R¹⁰ and R¹¹ are independently hydrogen, halogen, lower alkyl, lower alkoxy, or alkylcarbonyl.

3. A compound of the Formula III



and pharmaceutically acceptable salts, esters, amides, and prodrugs thereof,
wherein:

R³ is hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy, halogen, trifluoromethyl, lower alkynyl, lower alkenyl, nitrile, nitro, -COR⁴, -CO₂R⁴, -CONR⁴R⁵,
CONR⁴OR⁵, -SO₂NR⁴R⁵, -SO₂R⁴, -SO₃R⁴, P(O)(OR⁴)(OR⁵),



or -NR⁴R⁵;

Y is N or CR⁷;

X and Z are independently hydrogen, halogen, lower alkyl, lower alkoxy, trifluoromethyl, hydroxy, nitrile, nitro, -NR⁴R⁵, -N(O)R⁴R⁵, -NR⁴R⁵R⁶W, -SR⁴, -C(O)R⁴, -CO₂R⁴, -CONR⁴R⁵, -SO₂NR⁴R⁵, -SO₂R⁴, -SO₃R⁴, P(O)(OR⁴)(OR⁵), -T(CH₂)_mQR⁴, -C(O)T(CH₂)_mQR⁴, or -NR⁴C(O)T(CH₂)_mQR⁵;

m is 1-6;

n is 0-6;

T is O, S, NR⁴, N(O)R⁴, NR⁴R⁵W, or CR⁴R⁵;

Q is O, S, NR⁴, N(O)R⁴, NR⁴R⁵W, CO₂, or a carbocyclic group containing from 3-7 members, up to four of which members are

60187124-0306 0

optionally heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur, and nitrogen, wherein the carbocyclic group is unsubstituted or substituted with one, two, or three groups independently selected from halogen, hydroxy, hydroxyalkyl, lower alkyl, lower alkoxy, alkoxy carbonyl, alkyl carbonyl, alkyl carbonylamino, aminoalkyl, trifluoromethyl, N-hydroxyacetamide, trifluoromethylalkyl, amino, or mono or dialkylamino;

R^7 is NR^4R^5 , $N(O)R^4R^5$, $NR^4R^5R^9X$, OH , OR^4 , SR^4 , halo, COR^4 , $(CH_2)_nR^4$, CO_2R^4 , $CONR^4R^5$, $C(O)NR^4SO_2R^5$, $S(O)R^4$, SO_2R^4 , $SO_2NR^4R^5$, SO_3R^4 , $(CH_2)_nP(O)(OR^4)_2$, $NR^4SO_2R^5$, aldehyde, nitrile, nitro, alkyl, alkoxyalkyl, $T(CH_2)_mQR^9$, $C(O)T(CH_2)_mQR^9$, $NR^9C(O)T(CH_2)_mQR^{10}$, or $T(CH_2)_mCO_2R^4$;

T is O , S , $-NR^4$, $-N(O)R^4$, $-NR^4R^5W$, or $-CR^4R^5$; and

Q is O , S , $-NR^9$, $-N(O)R^9$ or $-NR^9R^{10}W$, $-(CH_2)_nS(O)_nR^4$, $-(CH_2)_n$ -heteroaryl, $-O(CH_2)_n$ -heteroaryl, $-(CH_2)_nC(O)NR^4R^5$, $-O(CH_2)_nC(O)OR^4$;

W is an anion;

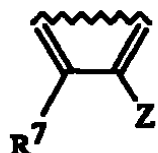
R^4 and R^5 are independently hydrogen, lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, $(CH_2)_nAr$, arylalkyl, aryl, heteroaryl, heteroarylalkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, or heteroaryl, or R^4 and R^5 together with the nitrogen to which they are attached form a carbocyclic ring containing 3-8 members, up to four of which members are optionally carbonyl groups or heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur, $S(O)$, $S(O)_2$, and nitrogen, wherein the carbocyclic group is unsubstituted or substituted with one, two, three, or four groups independently selected from halogen, hydroxy, hydroxyalkyl, lower alkyl, lower alkoxy, alkoxy carbonyl, alkyl carbonyl, alkyl carbonylamino, aminoalkyl, trifluoromethyl,

397
400

trifluoromethylalkyl, trifluoromethylalkylaminoalkyl, amino,
mono- or dialkylamino, N-hydroxyacetamido, aryl, heteroaryl,
carboxyalkyl, $\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^{10}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$,
 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^5$, $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_n\text{R}^4$, $(\text{CH}_2)_n$ -heteroaryl,
5 $\text{O}(\text{CH}_2)_n$ -heteroaryl, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$;

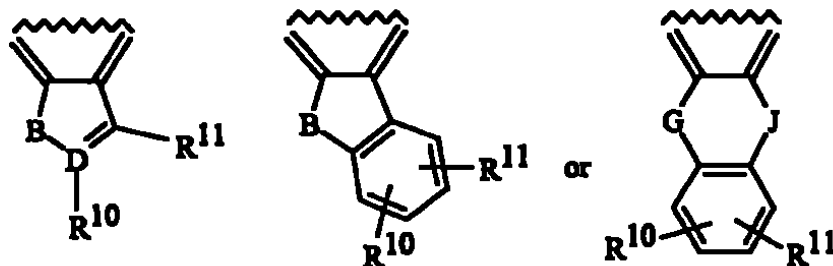
and R^4 additionally can be lower alkyl unsubstituted or substituted with
one, two, or three groups independently selected from halogen,
5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl-sulfanyl, 5-oxo-
4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl-sulfinyl, 5-oxo-4,5-dihydro-1H-
1,2,4-triazol-3-yl-sulfonyl, or a carbocyclic group containing from
3-7 members, up to four of which members are optionally
heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur and
nitrogen, wherein the carbocyclic group is unsubstituted or
substituted with one, two, or three groups independently selected
10 from halogen, hydroxy, hydroxyalkyl, lower alkyl, lower alkoxy,
alkoxycarbonyl, alkylcarbonyl, alkylcarbonylamino, aminoalkyl,
trifluoromethyl, N-hydroxyacetamide, trifluoromethylalkyl, amino,
or mono- or dialkylamino;

and when Y is CR^7 , it is part of the part structure



wherein R^7 and Z are as defined above, or can be

taken together with the carbons to which they are attached to form



wherein:

G and J are independently CH_2 , NH , or O ;

0187124-030600

B is NH, S, CH₂, or O;

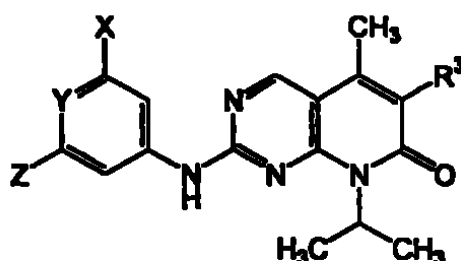
D is C or N, provided that R¹⁰ is nothing when D is N; and

R⁹ is lower alkyl, haloalkyl, or aryl;

R¹⁰ and R¹¹ are independently hydrogen, halogen, lower alkyl, lower alkoxy, or alkylcarbonyl.

5

4. A compound of the Formula IV



IV

and pharmaceutically acceptable salts, esters, amides, and prodrugs thereof,

wherein:

R³ is hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy, halogen, trifluoromethyl, lower alkynyl, lower alkenyl, nitrile, nitro, -COR⁴, -CO₂R⁴, CONR⁴R⁵, -CONR⁴OR⁵, -SO₂NR⁴R⁵, -SO₂R⁴, -SO₃R⁴, P(O)(OR⁴)(OR⁵),



or -NR⁴R⁵;

Y is N or CR⁷;

X and Z are independently hydrogen, halogen, lower alkyl, lower alkoxy,

trifluoromethyl, hydroxy, nitrile, nitro, -NR⁴R⁵, -N(O)R⁴R⁵,

-NR⁴R⁵R⁶W, -SR⁴, -C(O)R⁴, -CO₂R⁴, -CONR⁴R⁵,

-SO₂NR⁴R⁵, -SO₂R⁴, -SO₃R⁴, P(O)(OR⁴)(OR⁵),

-T(CH₂)_mQR⁴, -C(O)T(CH₂)_mQR⁴, or -NR⁴C(O)T(CH₂)_mQR⁵;

m is 1-6;

n is 0-6;

T is O, S, NR⁴, N(O)R⁴, NR⁴R⁵W, or CR⁴R⁵;

25

5 187124-030600

399
402

Q is O, S, NR⁴, N(O)R⁴, NR⁴R⁵W, CO₂, or a carbocyclic group containing from 3-7 members, up to four of which members are optionally heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur, and nitrogen, wherein the carbocyclic group is unsubstituted or substituted with one, two, or three groups independently selected from halogen, hydroxy, hydroxyalkyl, lower alkyl, lower alkoxy, alkoxy carbonyl, alkyl carbonyl, alkyl carbonylamino, aminoalkyl, trifluoromethyl, N-hydroxyacetamide, trifluoromethylalkyl, amino, or mono or dialkylamino.

R⁷ is NR⁴R⁵, N(O)R⁴R⁵, NR⁴R⁵R⁹X, OH, OR⁴, SR⁴, halo, COR⁴, (CH₂)_nR⁴, CO₂R⁴, CONR⁴R⁵, C(O)NR⁴SO₂R⁵, S(O)R⁴, SO₂R⁴, SO₂NR⁴R⁵, SO₃R⁴, (CH₂)_nP(O)(OR⁴)₂, NR⁴SO₂R⁵, aldehyde, nitrile, nitro, alkyl, alkoxyalkyl, T(CH₂)_mQR⁹, C(O)T(CH₂)_mQR⁹, NR⁹C(O)T(CH₂)_mQR¹⁰, or T(CH₂)_mCO₂R⁴;

T is O, S, -NR⁴, -N(O)R⁴, -NR⁴R⁵W, or -CR⁴R⁵; and

Q is O, S, -NR⁹, -N(O)R⁹ or -NR⁹R¹⁰W, -(CH₂)_nS(O)_nR⁴, -(CH₂)_n-heteroaryl, -O(CH₂)_n-heteroaryl, -(CH₂)_nC(O)NR⁴R⁵, -O(CH₂)_nC(O)OR⁴;

W is an anion;

R⁴ and R⁵ are independently hydrogen, lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, (CH₂)_nAr, arylalkyl, aryl, heteroaryl, heteroarylalkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, or heteroaryl, or R⁴ and R⁵ together with the nitrogen to which they are attached form a carbocyclic ring containing 3-8 members, up to four of which members are optionally carbonyl groups or heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur, S(O), S(O)₂, and nitrogen, wherein the carbocyclic group is unsubstituted or substituted with one, two, three, or four groups independently selected from halogen,

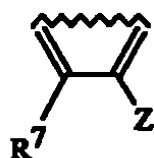
60187124-030600

400
209

hydroxy, hydroxyalkyl, lower alkyl, lower alkoxy, alkoxycarbonyl,
alkylcarbonyl, alkylcarbonylamino, aminoalkyl,
aminoalkylcarbonyl, trifluoromethyl, trifluoromethylalkyl,
trifluoromethylalkylaminoalkyl, amino, mono- or dialkylamino,
N-hydroxyacetamido, aryl, heteroaryl, carboxyalkyl, $\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^{10}$,
 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^5$, $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_n\text{R}^4$,
 $(\text{CH}_2)_n$ -heteroaryl, $\text{O}(\text{CH}_2)_n$ -heteroaryl, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$,
 $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$;

and R^4 additionally can be lower alkyl unsubstituted or substituted with
one, two, or three groups independently selected from halogen,
5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl-sulfanyl, 5-oxo-
4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl-sulfinyl, 5-oxo-4,5-dihydro-1H-
1,2,4-triazol-3-yl-sulfonyl, or a carbocyclic group containing from
3-7 members, up to four of which members are optionally
heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur and
nitrogen, wherein the carbocyclic group is unsubstituted or
substituted with one, two, or three groups independently selected
from halogen, hydroxy, hydroxyalkyl, lower alkyl, lower alkoxy,
alkoxycarbonyl, alkylcarbonyl, alkylcarbonylamino, aminoalkyl,
trifluoromethyl, N-hydroxyacetamide, trifluoromethylalkyl, amino,
or mono- or dialkylamino;

and when Y is CR^7 , it is part of the part structure

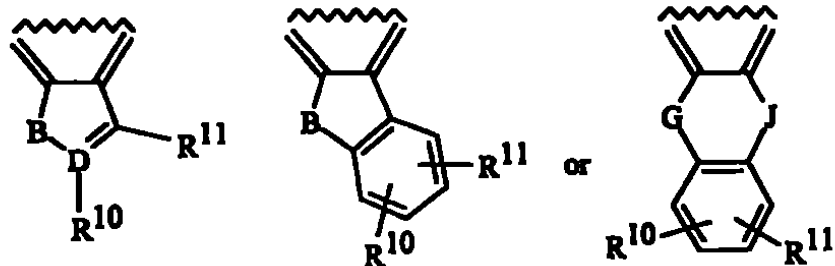


wherein R^7 and Z are as defined above, or can be

taken together with the carbons to which they are attached to form

60187124.030600

-73-



wherein:

G and J are independently CH₂, NH, or O;

B is NH, S, CH₂, or O;

D is C or N, provided that R¹⁰ is nothing when D is N;

R⁹ is lower alkyl, haloalkyl, or aryl; and

R¹⁰ and R¹¹ are independently hydrogen, halogen, lower alkyl, lower alkoxy, or alkylcarbonyl.

5. A compound according to Claim 1 wherein X is hydrogen, chlorine or fluorine.

6. A compound according to Claim 1 wherein Y is CR⁷.

7. A compound according to Claim 1 that is selected from the following group:

(a) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-(4-piperazin-1-yl-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 1), mp >215°C (dec);

(b) 8-(1-Methylethyl)-5-methyl-2-(4-piperazin-1-yl-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 2), mp >235°C (dec);

(c) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-(4-fluoro-3-methylphenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 3);

(d) 8-(1-Methylethyl)-5-methyl-2-(4-fluoro-3-methylphenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 4);

(e) 8-Cyclohexyl-5-methyl-2-(4-fluoro-3-methylphenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 5);

(f) 8-Cyclohexyl-5-methyl-2-[4-(4-propanoylpiperazin-1-yl)phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 6);

(g) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-[4-(4-propanoylpiperazin-1-yl)phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 7),
mp 235-237°C;

(h) 8-(1-Methylethyl)-5-methyl-2-[4-(4-propanoylpiperazin-1-yl)phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 8);

(i) 8-Cyclohexyl-5-methyl-2-(4-piperazin-1-yl-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 9);

(j) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-(4-pyridylphenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 10);

(k) 8-(1-Methylethyl)-5-methyl-2-(4-pyridylphenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 11);

(l) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-[4-(3-aminopyrrolidinyl)-phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 12),
mp >195°C (dec);

(m) 8-(1-Methylethyl)-5-methyl-2-[4-(3-aminopyrrolidinyl)-phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 13),
mp 227-229°C;

(n) N-(1-{4-[(8-cyclopentyl-5-methyl-7-oxo(8-hydropyridino[2,3-d]pyrimidin-2-yl))amino]phenyl}pyrrolidin-3-yl)-3,3-dimethylbutanamide (Compound 14);

(o) N-(1-{4-[(5-methyl-8-(1-methylethyl)-7-oxo(8-hydropyridino[2,3-d]pyrimidin-2-yl))amino]phenyl}pyrrolidin-3-yl)-3,3-dimethylbutanamide (Compound 15);

(p) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-(3-chloro-4-piperazin-1-yl-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 16),
mp 234-237°C;

(q) 8-Cyclohexyl-5-methyl-2-(3-chloro-4-piperazin-1-yl-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 17);

(r) 8-(1-Methylethyl)-5-methyl-2-(3-chloro-4-piperazin-1-yl-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 18);

-75-

(s) 8-Cyclopentyl-6-fluoro-5-methyl-2-(3-chloro-4-piperazin-1-yl-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 19);

(t) 8-Cyclohexyl-6-fluoro-5-methyl-2-(3-chloro-4-piperazin-1-yl-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 21);

5 (u) 8-(1-Methylethyl)-6-fluoro-5-methyl-2-(3-chloro-4-piperazin-1-yl-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 20);

(v) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-(3-chloro-4-morpholin-4-yl-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 22);

10 (w) 8-(1-Methylethyl)-5-methyl-2-(3-chloro-4-morpholin-4-yl-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 23);

(x) 8-Cyclohexyl-5-methyl-2-(3-chloro-4-morpholin-4-yl-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 24);

15 (y) 2-({3-chloro-4-[4-(3-morpholin-4-ylpropyl)piperidyl]-phenyl}amino)-8-cyclopentyl-5-methyl-8-hydropyridino[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 25);

(z) 2-({3-chloro-4-[4-(3-morpholin-4-ylpropyl)piperidyl]-phenyl}amino)-8-(1-methylethyl)-5-methyl-8-hydropyridino[2,3-d]-pyrimidin-7-one (Compound 26);

20 (aa) 2-({3-chloro-4-[4-(3-morpholin-4-ylpropyl)piperidyl]-phenyl}amino)-8-cyclohexyl-5-methyl-8-hydropyridino[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 27);

(bb) 2-({3-chloro-4-[4-(3-piperazinylpropyl)piperidyl]phenyl}-amino)-8-cyclopentyl-6-fluoro-5-methyl-8-hydropyridino[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 28);

25 (cc) 2-({3-chloro-4-[4-(3-piperazinylpropyl)piperidyl]-phenyl}amino)-8-(1-methylethyl)-6-fluoro-5-methyl-8-hydropyridino[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 29);

30 (dd) 2-({3-chloro-4-[4-(3-piperazinylpropyl)piperidyl]-phenyl}amino)-8-cyclohexyl-6-fluoro-5-methyl-8-hydropyridino[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 30), mp >80°C (dec);

50187124-030600

(ee) 2-((3-chloro-4-[4-(3-piperazinylpropyl)piperidyl]-phenyl)amino)-8-cyclopentyl-5-methyl-8-hydropyridino[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 31);

(ff) 2-((3-chloro-4-[4-(3-piperazinylpropyl)piperidyl]-phenyl)amino)-8-(1-methylethyl)-5-methyl-8-hydropyridino[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 32);

(gg) 2-((3-chloro-4-[4-(3-piperazinylpropyl)piperidyl]-phenyl)amino)-8-cyclohexyl-5-methyl-8-hydropyridino[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 33);

(gg2) 8-Cyclopentyl-2-[4-(piperazin-1-yl)-phenylamino]-6-fluoro-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one trifluoroacetate (Compound 34), mp 254-255°C;

(gg3) 8-Cyclopentyl-2-[4-(piperazin-1-yl)-phenylamino]-6-bromo-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one trifluoroacetate (Compound 35), mp >200°C;

(hh) 8-Cyclopentyl-2-[4-(3,5-dimethyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-6-fluoro-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one hydrochloride (Compound 36), mp >220°C;

(ii) 8-Cyclopentyl-2-(3-fluoro-4-piperazin-1-yl-phenylamino)-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 37);

(jj) 6-Bromo-8-cyclopentyl-2-[4-(3,5-dimethyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one hydrochloride (Compound 38), mp >250°C;

(kk) 8-Cyclopentyl-6-fluoro-2-(3-fluoro-4-piperazin-1-yl-phenylamino)-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 39);

(ll) 6-Bromo-8-cyclopentyl-2-(3-fluoro-4-piperazin-1-yl-phenylamino)-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 40);

(mm) 8-Cyclopentyl-2-[4-(3,5-dimethyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 41);

60187124-030600

~~408~~

-77-

(nn) 2-(3-Chloro-4-piperazin-1-yl-phenylamino)-8-cyclopentyl-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 42);

(oo) 2-(3-Chloro-4-piperazin-1-yl-phenylamino)-8-cyclopentyl-6-fluoro-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 43);

5 (pp) 6-Bromo-2-(3-chloro-4-piperazin-1-yl-phenylamino)-8-cyclopentyl-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 44);

(qq) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-(4-morpholin-4-yl-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one trifluoroacetate (Compound 45),
10 mp 227-229°C;

(rr) 8-Cyclopentyl-6-fluoro-5-methyl-2-(4-morpholin-4-yl-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 46);

(ss) 6-Bromo-8-cyclopentyl-5-methyl-2-(4-morpholin-4-yl-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 47);

15 (tt) 8-Cyclopentyl-2-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenylamino)-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 48);

(uu) 8-Cyclopentyl-6-fluoro-2-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenylamino)-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 49);

20 (vv) 6-Bromo-8-cyclopentyl-2-(3-fluoro-4-morpholin-4-yl-phenylamino)-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 50);

(ww) 2-(3-Chloro-4-morpholin-4-yl-phenylamino)-8-cyclopentyl-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 51);

25 (xx) 2-(3-Chloro-4-morpholin-4-yl-phenylamino)-8-cyclopentyl-6-fluoro-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 52);

(yy) 6-Bromo-2-(3-chloro-4-morpholin-4-yl-phenylamino)-8-cyclopentyl-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 53);

30 (zz) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-piperazin-1-yl]-phenylamino}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 54), mp 198-199°C;

00902124.030600

406 404

-78-

(aaa) 8-Cyclopentyl-6-fluoro-5-methyl-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroethyl)-piperazin-1-yl]-phenylamino}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 55);

5 (bbb) 6-Bromo-8-cyclopentyl-5-methyl-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroethyl)-piperazin-1-yl]-phenylamino}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 56);

(ccc) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-{4-[4-(3-piperazin-1-yl-propyl)-piperidin-1-yl]-phenylamino}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one trifluoroacetate (Compound 57), mp >80°C (dec);

10 (ddd) 8-Cyclopentyl-6-fluoro-5-methyl-2-{4-[4-(3-piperazin-1-yl-propyl)-piperidin-1-yl]-phenylamino}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 58), mp >230°C;

15 (eee) 6-Bromo-8-cyclopentyl-5-methyl-2-{4-[4-(3-piperazin-1-yl-propyl)-piperidin-1-yl]-phenylamino}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 59);

(fff) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-{4-[4-(3-morpholin-4-yl-propyl)-piperidin-1-yl]-phenylamino}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 60);

20 (ggg) 8-Cyclopentyl-6-fluoro-5-methyl-2-{4-[4-(3-morpholin-4-yl-propyl)-piperidin-1-yl]-phenylamino}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 61);

(hhh) 6-Bromo-8-cyclopentyl-5-methyl-2-{4-[4-(3-morpholin-4-yl-propyl)-piperidin-1-yl]-phenylamino}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 62);

25 (iii) 6-Bromo-8-cyclopentyl-5-methyl-2-{4-[4-(3-morpholin-4-yl-propyl)-piperidin-1-yl]-phenylamino}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 63);

30 (jjj) 2-{4-[4-[3-(3-Amino-pyrrolidin-1-yl)-propyl]-piperidin-1-yl]-phenylamino}-8-cyclopentyl-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 64);

60187124.030600

(kkk) 2-(4-{4-[3-(3-Amino-pyrrolidin-1-yl)-propyl]-piperidin-1-yl}-phenylamino)-8-cyclopentyl-6-fluoro-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 65);

(lll) 2-(4-{4-[3-(3-Amino-pyrrolidin-1-yl)-propyl]-piperidin-1-yl}-phenylamino)-6-bromo-8-cyclopentyl-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 66);

(mmm) 8-Cyclopentyl-2-{3-fluoro-4-[4-(3-piperazin-1-yl-propyl)-piperidin-1-yl]-phenylamino}-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 67);

(nm) 8-Cyclopentyl-6-fluoro-2-{3-fluoro-4-[4-(3-piperazin-1-yl-propyl)-piperidin-1-yl]-phenylamino}-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 68);

(ooo) 6-Bromo-8-cyclopentyl-2-{3-fluoro-4-[4-(3-piperazin-1-yl-propyl)-piperidin-1-yl]-phenylamino}-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 69);

(ppp) 8-Cyclopentyl-2-{3-fluoro-4-[4-(3-morpholin-4-yl-propyl)-piperidin-1-yl]-phenylamino}-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 70);

(qqq) 8-Cyclopentyl-6-fluoro-2-{3-fluoro-4-[4-(3-morpholin-4-yl-propyl)-piperidin-1-yl]-phenylamino}-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 71);

(rrr) 6-Bromo-8-cyclopentyl-2-{3-fluoro-4-[4-(3-morpholin-4-yl-propyl)-piperidin-1-yl]-phenylamino}-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 72);

(sss) 2-[4-(3-Amino-pyrrolidin-1-yl)-phenylamino]-8-cyclopentyl-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 73), mp >215°C (dec);

(ttt) 2-[4-(3-Amino-pyrrolidin-1-yl)-phenylamino]-8-cyclopentyl-6-fluoro-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 74);

(uuu) 2-[4-(3-Amino-pyrrolidin-1-yl)-phenylamino]-6-bromo-8-cyclopentyl-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 75);

44

-80-

(vvv) 2-[4-(3-Amino-pyrrolidin-1-yl)-3-fluoro-phenylamino]-
8-cyclopentyl-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one
(Compound 76);

5 (www) 2-[4-(3-Amino-pyrrolidin-1-yl)-3-fluoro-phenylamino]-
8-cyclopentyl-6-fluoro-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one
(Compound 77);

(xxx) 2-[4-(3-Amino-pyrrolidin-1-yl)-3-fluoro-phenylamino]-
6-bromo-8-cyclopentyl-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one
(Compound 78);

10 (yyy) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-(4-[3-(2,2,2-trifluoro-
ethylamino)-pyrrolidin-1-yl]-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-
7-one trifluoroacetate (Compound 79), mp >160°C (dec);

(zzz) 8-Cyclopentyl-6-fluoro-5-methyl-2-(4-[3-(2,2,2-trifluoro-
ethylamino)-pyrrolidin-1-yl]-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-
7-one (Compound 80);

(aaaa) 6-Bromo-8-cyclopentyl-5-methyl-2-(4-[3-(2,2,2-trifluoro-
ethylamino)-pyrrolidin-1-yl]-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-
7-one (Compound 81);

20 (bbbb) 2-[4-(3-Amino-pyrrolidin-1-yl)-3-chloro-phenylamino]-
8-cyclopentyl-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one trifluoroacetate
(Compound 82), mp >215°C (dec);

(cccc) 2-[4-(3-Amino-pyrrolidin-1-yl)-3-chloro-phenylamino]-
8-cyclopentyl-6-fluoro-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one
(Compound 83), mp 221°C;

25 (dddd) 2-[4-(3-Amino-pyrrolidin-1-yl)-3-chloro-phenylamino]-
6-bromo-8-cyclopentyl-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one
(Compound 84);

(eeee) 2-[4-(3-Aminomethyl-4-trifluoromethyl-pyrrolidin-1-yl)-
phenylamino]-8-cyclopentyl-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one
30 (Compound 85);

60187124-030600

-81-

(ffff) 2-[4-(3-Aminomethyl-4-trifluoromethyl-pyrrolidin-1-yl)-phenylamino]-8-cyclopentyl-6-fluoro-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]-pyrimidin-7-one (Compound 86);

5 (gggg) 2-[4-(3-Aminomethyl-4-trifluoromethyl-pyrrolidin-1-yl)-phenylamino]-6-bromo-8-cyclopentyl-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]-pyrimidin-7-one (Compound 87);

(hhhh) 2-[4-(3-Trifluoroethylaminomethyl-pyrrolidin-1-yl)-phenylamino]-8-cyclopentyl-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 88);

10 (iiii) 2-[4-(3-Trifluoroethylaminomethyl-pyrrolidin-1-yl)-phenylamino]-8-cyclopentyl-6-fluoro-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]-pyrimidin-7-one (Compound 89);

15 (jjjj) 2-[4-(3-Trifluoroethylaminomethyl-pyrrolidin-1-yl)-phenylamino]-6-bromo-8-cyclopentyl-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]-pyrimidin-7-one (Compound 90);

(kkkk) 8-Cyclopentyl-2-[4-(3,3-dimethyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one hydrochloride (Compound 91), mp >150°C (dec);

20 (llll) 8-Cyclopentyl-2-[4-(3,3-dimethyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-6-fluoro-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 92);

(mmmm) 6-Bromo-8-cyclopentyl-2-[4-(3,3-dimethyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one hydrochloric (Compound 93), mp >200°C (dec);

25 (nnnn) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-[4-(3,3,4-trimethyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 94);

(oooo) 8-Cyclopentyl-6-fluoro-5-methyl-2-[4-(3,3,4-trimethyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 95);

30 (pppp) 6-Bromo-8-cyclopentyl-5-methyl-2-[4-(3,3,4-trimethyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 96);

50187124-030600

(qqqq) 2-[4-(4-Acetyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-
8-cyclopentyl-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one
(Compound 97);

5 (rrrr) 2-[4-(4-Acetyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-8-cyclopentyl-
6-fluoro-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 98), mp
267-269°C;

(ssss) 2-[4-(4-Acetyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-6-bromo-
8-cyclopentyl-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one
(Compound 99), mp 156-159°C;

10 (tttt) 8-Cyclopentyl-2-[4-[4-(2-hydroxy-ethyl)-3,5-dimethyl-
piperazin-1-yl]-phenylamino]-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one
(Compound 100), mp 156-159°C;

15 (uuuu) 8-Cyclopentyl-6-fluoro-2-[4-[4-(2-hydroxy-ethyl)-
3,5-dimethyl-piperazin-1-yl]-phenylamino]-5-methyl-8H-
pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 101);

(vvvv) 6-Bromo-8-cyclopentyl-2-[4-[4-(2-hydroxy-ethyl)-
3,5-dimethyl-piperazin-1-yl]-phenylamino]-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]-
pyrimidin-7-one (Compound 102);

20 (wwww) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-(4-perhydro-1,4-diazepin-
1-yl-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one hydrochloride
(Compound 103), mp 172°C (dec);

(xxxx) 8-Cyclopentyl-6-fluoro-5-methyl-2-(4-perhydro-
1,4-diazepin-1-yl-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one
hydrochloride (Compound 104), mp 192°C (dec);

25 (yyyy) 6-Bromo-8-cyclopentyl-5-methyl-2-(4-perhydro-
1,4-diazepin-1-yl-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one
(Compound 105);

30 (zzzz) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-
phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 106),
mp 211-213°C;

411

~~414~~

-83-

(aaaa) 8-Cyclopentyl-6-fluoro-5-methyl-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 107);

5 (bbbb) 6-Bromo-8-cyclopentyl-5-methyl-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 108);

(ccccc) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-[4-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 109), mp >185°C (dec);

10 (dddd) 8-Cyclopentyl-6-fluoro-5-methyl-2-[4-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 110);

(ceccc) 6-Bromo-8-cyclopentyl-5-methyl-2-[4-(4-methyl-perhydro-1,4-diazepin-1-yl)-phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 111);

(ffff) {4-[4-(8-Cyclopentyl-5-methyl-7-oxo-7,8-dihydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-piperazin-1-yl}-acetic acid (Compound 112);

20 (ggggg) {4-[4-(8-Cyclopentyl-6-fluoro-5-methyl-7-oxo-7,8-dihydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-piperazin-1-yl}-acetic acid (Compound 113);

(hhhhh) {4-[4-(6-Bromo-8-cyclopentyl-5-methyl-7-oxo-7,8-dihydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-piperazin-1-yl}-acetic acid (Compound 114);

25 (iiii) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-(4-{4-[3-(1H-tetrazol-5-yl)-propyl]-piperidin-1-yl}-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 115);

30 (iiiii) 8-Cyclopentyl-6-fluoro-5-methyl-2-(4-{4-[3-(1H-tetrazol-5-yl)-propyl]-piperidin-1-yl}-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 116);

60187124.030600

45

(kkkkk) 6-Bromo-8-cyclopentyl-5-methyl-2-(4-{4-[3-(1H-tetrazol-5-yl)-propyl]-piperidin-1-yl}-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 117);

(lllll) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-(4-{4-[3-(5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-ylsulfanyl)-propyl]-piperidin-1-yl}-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 118);

(mmmmm) 8-Cyclopentyl-6-fluoro-5-methyl-2-(4-{4-[3-(5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-ylsulfanyl)-propyl]-piperidin-1-yl}-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 119);

(nnnnn) 6-Bromo-8-cyclopentyl-5-methyl-2-(4-{4-[3-(5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-ylsulfanyl)-propyl]-piperidin-1-yl}-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 120);

(ooooo) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-(4-{4-[3-(5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazole-3-sulfinyl)-propyl]-piperidin-1-yl}-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 121);

(ppppp) 8-Cyclopentyl-6-fluoro-5-methyl-2-(4-{4-[3-(5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazole-3-sulfinyl)-propyl]-piperidin-1-yl}-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 122);

(qqqqq) 6-Bromo-8-cyclopentyl-5-methyl-2-(4-{4-[3-(5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazole-3-sulfinyl)-propyl]-piperidin-1-yl}-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 123);

(rrrrr) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-(4-{4-[3-(5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazole-3-sulfonyl)-propyl]-piperidin-1-yl}-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 124);

(sssss) 8-Cyclopentyl-6-fluoro-5-methyl-2-(4-{4-[3-(5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazole-3-sulfonyl)-propyl]-piperidin-1-yl}-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 125);

(ttttt) 6-Bromo-8-cyclopentyl-5-methyl-2-(4-{4-[3-(5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazole-3-sulfonyl)-propyl]-piperidin-1-yl}-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 126);

(uuuuu) N-(2-{1-[4-(8-Cyclopentyl-5-methyl-7-oxo-7,8-dihydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-piperidin-4-yl}-ethyl)-N-hydroxy-acetamide (Compound 127);

50187124.030600

~~416~~

5

10

15

20

29

30

(hhhhhh) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-(4-morpholin-4-yl-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 140), mp 227-229°C;

(iiiiii) 8-Cyclopentyl-2-[4-(3,5-dimethyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 141);

5 (jjjjj) 2-(3-Chloro-4-piperazin-1-yl-phenylamino)-8-cyclopentyl-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one trifluoroacetate (Compound 142), mp 234-237°C;

(kkkkkk) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-(4-piperidin-1-yl-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 143);

10 (lllll) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 144);

(mmmmmm) N-[1-[4-(8-Cyclopentyl-5-methyl-7-oxo-7,8-dihydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-piperidin-4-yl]-acetamide (Compound 145);

15 (nnnnnn) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-(4-piperazin-1-yl-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one trifluoroacetate (Compound 146), mp 237-240°C;

(oooooo) 8-Cyclopentyl-6-fluoro-5-methyl-2-(4-piperazin-1-yl-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 147), mp 254-255°C;

20 (pppppp) 6-Bromo-8-cyclopentyl-5-methyl-2-(4-piperazin-1-yl-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 148), mp >200°C;

25 (qqqqqq) 2-[3-Chloro-4-(3-amino-pyrrolidin-1-yl)-phenylamino]-8-cyclopentyl-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one trifluoroacetate (Compound 149), mp >215°C (dec);

(rrrrr) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-[4-(4-(2,2,2-trifluoroethyl)-piperazin-1-yl)-phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 150), mp 198-199°C;

30 (ssssss) 8-Cyclopentyl-2-(4-fluoro-phenylamino)-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 151), mp 217-220°C;

(ttttt) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-phenylamino-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 152), mp 180-183°C;

(nnnnn) 8-Cyclopentyl-2-(3,4-dichlorophenylamino)-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 153), mp 225-230°C;

(vvvvvv) 8-Isopropyl-5-methyl-2-(4-piperazin-1-yl-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one trifluoroacetate (Compound 154), mp >235°C (dec);

(wwwww) 8-Isopropyl-5-methyl-2-[4-(4-propionyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 155);

(xxxxxx) 8-Cyclohexyl-5-methyl-2-(4-piperazin-1-yl-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 156);

(yyyyyy) 2-[4-[4-(3-Morpholin-4-yl-propyl)-piperidin-1-yl]-phenylamino]-8-cyclohexyl-6-fluoro-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 157), mp 206-209°C;

(zzzzzz) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-[4-(2H-1,2,4-triazol-3-ylsulfanylmethyl)-phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 158);

(aaaaaaa) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-[4-(2H-1,2,4-triazole-3-sulfinylmethyl)-phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 159);

(bbbbbbb) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-[4-(2H-1,2,4-triazole-3-sulfonylmethyl)-phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 160);

(ccccccc) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-[4-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-ylmethyl)-phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 161);

(ddddddd) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-[4-[2-(2H-1,2,4-triazol-3-ylsulfanyl)-ethyl]-phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 162);

(eeeeeee) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-[4-[2-(2H-1,2,4-triazole-3-sulfinyl)-ethyl]-phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 163);

(fffff) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-{4-[2-(2H-1,2,4-triazole-3-sulfonyl)-ethyl]-phenylamino}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 164);

5 (gggggg) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-{4-[2-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-ethyl]-phenylamino}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 165);

(hhhhhh) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-{4-(3H-1,2,3-triazol-4-ylsulfanylmethyl)-phenylamino}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 166);

10 (iiiiii) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-{4-[2-(3H-1,2,3-triazol-4-ylsulfanyl)-ethyl]-phenylamino}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 167);

(iiiiii) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-{4-[4-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-piperidin-1-yl]-phenylamino}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 168);

15 (kkkkkk) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-{4-[4-(2H-1,2,4-triazol-3-ylsulfanyl)-piperidin-1-yl]-phenylamino}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 169);

20 (llllll) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-{4-[4-(2H-1,2,4-triazole-3-sulfinyl)-piperidin-1-yl]-phenylamino}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 170);

(mmmmmm) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-{4-[4-(2H-1,2,4-triazole-3-sulfonyl)-piperidin-1-yl]-phenylamino}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 171), mp 235-237°C;

25 (nnnnnn) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-{4-[4-(2H-tetrazol-5-yl)-piperidin-1-yl]-phenylamino}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 172);

30 (oooooo) 1-[4-(8-Cyclopentyl-5-methyl-7-oxo-7,8-dihydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-piperidine-4-carboxylic acid (1H-tetrazol-5-yl)-amide (Compound 173);

417

420

(ppppppp) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-{4-[4-(3H-1,2,3-triazol-4-ylsulfanyl)-piperidin-1-yl]-phenylamino}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 173);

5 (qqqqqqq) 3-[4-(8-Cyclopentyl-5-methyl-7-oxo-7,8-dihydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-N-(1H-tetrazol-5-yl)-propionamide (Compound 174);

(rrrrrrr) 2-[4-(8-Cyclopentyl-5-methyl-7-oxo-7,8-dihydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-phenoxy]-N-(1H-tetrazol-5-yl)-acetamide (Compound 175);

10 (sssssss) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-[4-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-ylmethoxy)-phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 176), mp >195°C (dec);

15 (ttttttt) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-(4-{4-[2-(2H-1,2,4-triazole-3-sulfinyl)-ethyl]-piperidin-1-yl}-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 177);

(uuuuuuu) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-(4-{4-[2-(2H-1,2,4-triazole-3-sulfonyl)-ethyl]-piperidin-1-yl}-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 178);

20 (vvvvvvvv) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-(4-{4-[2-(3H-1,2,3-triazol-4-ylsulfanyl)-ethyl]-piperidin-1-yl}-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 179);

(wwwwwww) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-(4-{4-[2-(2H-1,2,4-triazol-3-ylsulfanyl)-ethyl]-piperidin-1-yl}-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 180), 234-237°C;

25 (xxxxxxx) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-(4-{4-[2-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-ethyl]-piperidin-1-yl}-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 181);

30 (yyyyyyy) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-{4-[4-(2-oxo-2,3-dihydro-1,2,3,5-oxathiadiazol-4-yl)-piperidin-1-yl]-phenylamino}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 182);

60187124-030600

(zzzzzzz) 8-Cyclopentyl-2-{4-[4-(2,2-dioxo-2,3-dihydro-1,2,3,5-oxathiadiazol-4-yl)-piperidin-1-yl]-phenylamino}-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 183);

5 (aaaaaaa) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-{4-[4-(1-oxo-2,5-dihydro-1H-1,2,3,5-thiatriazol-4-yl)-piperidin-1-yl]-phenylamino}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 184);

(bbbbbbbbb) 8-Cyclopentyl-2-{4-[4-(1,1-dioxo-2,5-dihydro-1H-1,2,3,5-thiatriazol-4-yl)-piperidin-1-yl]-phenylamino}-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 185);

10 (cccccccc) N-[1-[4-(8-Cyclopentyl-5-methyl-7-oxo-7,8-dihydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-piperidine-4-carbonyl]-methanesulfonamide (Compound 186);

(ddddddddd) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-{4-[3-(2H-1,2,4-triazol-3-yl)sulfonyl]-pyrrolidin-1-yl]-phenylamino}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 187);

15 (eeeeeeee) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-{4-[3-(2H-1,2,4-triazole-3-sulfonyl)-pyrrolidin-1-yl]-phenylamino}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 188);

20 (ffffffft) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-{4-[3-(2H-1,2,4-triazole-3-sulfonyl)-pyrrolidin-1-yl]-phenylamino}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 189);

(ggggggggg) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-{4-[3-(3H-1,2,3-triazol-4-yl)sulfonyl]-pyrrolidin-1-yl]-phenylamino}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 190);

25 (hhhhhhhhh) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-{4-[3-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-pyrrolidin-1-yl]-phenylamino}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 191);

(iiiiiii) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-{4-[4-(3-hydroxypropyl)piperidin-1-yl]-phenylamino}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one trifluoroacetate (Compound 192), mp 180-184°C;

30

(iiiiiii) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-(4-piperazin-1-yl-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one trifluoroacetate (Compound 193);

5 (kkkkkkk) 8-Cyclopentyl-5-ethyl-2-(4-piperazin-1-yl-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 194);

(lllllll) 8-(1-Methylethyl)-5-ethyl-2-(4-piperazin-1-yl-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 195), mp >235°C (dec);

10 (mmmmmmmm) 8-(Methylethyl)-5-ethyl-2-(4-piperazin-1-yl-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one trifluoroacetate (Compound 196);

(nnnnnnnn) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-[4-(3-hydroxypyrrolidin-1-yl)phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 197), mp 225-226°C;

15 (oooooooo) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-[4-(4-acetylpiperazin-1-yl)phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 198), mp 225-226°C;

20 (pppppppp) 8-Cyclopentyl-5-methyl-6-fluoro-2-[4-(4-acetylpiperidin-1-yl)phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 199), mp 267-269°C;

(qqqqqqqq) 8-Cyclopropyl-5-methyl-2-[4-(4-acetamidopiperidin-1-yl)phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 200), mp 221°C (dec);

25 (rrrrrrr) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-[4-(homopiperazin-1-yl)phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one hydrochloride (Compound 202), mp 172°C (dec);

(ssssssss) 8-Cyclopentyl-5-methyl-6-fluoro-2-[4-(homopiperazin-1-yl)phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one hydrochloride (Compound 203), mp 192°C (foam);

30 (ttttttt) 8-Cyclopentyl-5-methyl-6-fluoro-2-[4-(3,3-dimethyl-4-acetylpiperazin-1-yl)phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 204), mp 200-204°C;

0090E - 727/ T09

(uuuuuuu) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-[4-(3,3-dimethyl-4-acetylpiperazin-1-yl)phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 205), mp 192-196°C;

5 (vvvvvvvv) 8-Cyclopentyl-5-methyl-6-fluoro-2-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 206);

(wwwwwww) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-[4-(N-methylacetamido)phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 207), mp 185-187°C;

10 (xxxxxxx) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-[4-[2-(2-hydroxyethoxy)ethylamino]phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 208), mp 122-126°C;

(yyyyyyyy) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-[4-(3-oxopiperazin-1-yl)phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 209),
15 mp >235°C (dec);

(zzzzzzzz) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-[4-(2-methoxyethoxy)phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 210), mp 156-157°C;

(aaaaaaaa) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-(carbozol-3-yl)amino-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 211);
20

(bbbbbbbbb) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-(isoindazol-5-yl)amino-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 212);

(ccccccccc) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-(2-acetylbenzofuran-5-yl)amino-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 213);
25

(ddddddddd) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-[(4-piperidin-1-yl)phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 214);

(ccccccccc) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-(2,3-dimethylindol-5-yl)amino-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 215);

(fffffff) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-[4-(3,5-methyl-4R-aminomethylpyrrolidin-1-yl)phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 216);
30

421
~~424~~

(ggggggggg) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-{4-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]]phenylamino}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 217);

5 (hhhhhhhhh) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-{4-[4-(3-morpholinopropyl)piperidin-1-yl]]phenylamino}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 217);

(iiiiiii) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-(benzofuran-5-yl)amino-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 219);

10 (iiiiiii) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-(indol-5-yl)amino-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 220); and

(kkkkkkkkk) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-(thionaphthen-5-yl)amino-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 221).

- 15 8. A pharmaceutical formulation comprising a compound selected from Claim 1 in combination with a pharmaceutically acceptable carrier, diluent, or excipient.
- 20 9. A method for controlling proliferative disorders selected from the group consisting of cancer, psoriasis, vascular smooth muscle proliferation associated with a disorder selected from the group consisting of atherosclerosis, postsurgical vascular stenosis, and restenosis in mammals comprising administration to said mammal a therapeutically effective pharmaceutical formulation according to Claim 1.
10. A method of inhibiting a cyclin-dependent kinase comprising contacting the cyclin-dependent kinase with a compound selected from Claim 1.
11. A method of Claim 11 wherein said cyclin-dependent kinase is cdk4.
- 25 12. A method of inhibiting a growth factor-mediated tyrosine kinase comprising contacting said growth factor-mediated kinase with a compound selected from Claim 1.

50187124.030600

13. A method of Claim 12 wherein said growth factor-mediated tyrosine kinase is platelet derived growth factor (PDGF).
14. A method of Claim 12 wherein said growth factor-mediated tyrosine kinase is fibroblast growth factor (FGF).
- 5 15. A method of treating a subject suffering from diseases caused by vascular smooth muscle cell proliferation comprising administration to said subject of a therapeutically effective amount of a compound selected from Claim 1.
- 10 16. A method of treating a subject suffering from cancer comprising administration to said subject of a therapeutically effective amount of a compound selected from Claim 1.
17. 6-Bromo-8-cyclopentyl-2-[4-(3,5-dimethylpiperazin-1-yl)-phenylamino]-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one.
- 15 18. 8-Cyclopentyl-6-fluoro-5-methyl-2-[4-(piperazin-1-yl)phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one.
19. 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-(carbazol-3-yl)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one.
20. A compound selected from
 - 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-(carbazol-3-yl)amino-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 211);
 - (bbbbbbbbb) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-(isoindazol-5-yl)amino-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 212);
 - (ccccccccc) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-(2-acetylbenzofuran-5-yl)amino-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 213);
 - 25 (ddddddddd) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-[(4-piperidin-1-yl)phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 214);

-95-

(cececece) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-(2,3-dimethylindol-5-yl)amino-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 215);

(fffffffi) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-[4-(3,5-methyl-4R-aminomethylpyrrolidin-1-yl)phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 216);

(gggggggg) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-[4-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)]phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 217);

(hhhhhhhhh) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-[4-(4-(3-morpholinopropyl)piperidin-1-yl)]phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 217);

(iiiiiii) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-(benzofuran-5-yl)amino-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 219);

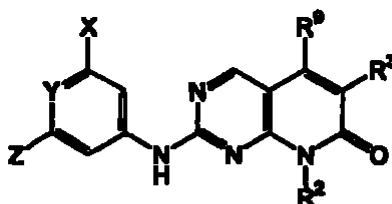
(iiiiiii) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-(indol-5-yl)amino-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 220); and

(kkkkkkkkk) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-(thionaphthen-5-yl)amino-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 221).

601 7124-030 00

ABSTRACT

Disclosed are compounds of the formula



I

wherein:

5 R^2 is hydrogen;

R^2 is (un)substituted lower alkyl; or

R^2 is a (un)substituted carbocyclic or heterocyclic group;

10 R^3 is hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy, halogen, trifluoromethyl, lower alkynyl, lower alkenyl, nitrile, nitro, $-COR^4$, $-CO_2R^4$, $-CONR^4R^5$, $-CONR^4OR^5$, $-SO_2NR^4R^5$, $-SO_2R^4$, $-SO_3R^4$, $P(O)(OR^4)(OR^5)$,

|
 R^4
or $-NR^4R^5$;

Y is N or CR⁷;

15 R^9 is lower alkyl, haloalkyl, or aryl;

X and Z are independently hydrogen, halogen, lower alkyl, lower alkoxy, trifluoromethyl, hydroxy, nitrile, nitro, $-NR^4R^5$, $-N(O)R^4R^5$, $-NR^4R^5R^6W$, $-SR^4$, $-C(O)R^4$, $-CO_2R^4$, $-CONR^4R^5$, $-SO_2NR^4R^5$, $-SO_2R^4$, $-SO_3R^4$, $P(O)(OR^4)(OR^5)$, $-T(CH_2)_mQR^4$, $-C(O)T(CH_2)_mQR^4$, or $-NR^4C(O)T(CH_2)_mQR^5$;

m is 1-6;

n is 0-6;

T is O, S, NR^4 , $N(O)R^4$, NR^4R^5W , or CR^4R^5 ;

25 Q is O, S, NR^4 , $N(O)R^4$, NR^4R^5W , CO_2 , or a carbocyclic group containing from 3-7 members, up to four of which members are optionally heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur, and nitrogen, wherein the carbocyclic group is unsubstituted or substituted with one, two, or three

groups independently selected from halogen, hydroxy, hydroxyalkyl, lower alkyl, lower alkoxy, alkoxycarbonyl, alkylcarbonyl, alkylcarbonylamino, aminoalkyl, trifluoromethyl, N-hydroxyacetamide, trifluoromethylalkyl, amino, or mono or dialkylamino;

5 R^7 is $-NR^4R^5$, $-N(O)R^4R^5$, $-NR^4R^5R^9X$, $-OH$, $-OR^4$, $-SR^4$, halo, $-COR^4$, $(CH_2)_nR^4$, CO_2R^4 , $CONR^4R^5$, $-C(O)NR^4SO_2R^5$, $-S(O)R^4$, $-SO_2R^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-SO_3R^4$, $-(CH_2)_nP(O)(OR^4)_2$, $-NR^4SO_2R^5$, aldehyde, nitrile, nitro, alkyl, alkoxyalkyl, $-T(CH_2)_mQR^9$, $-C(O)T(CH_2)_mQR^9$, $-NR^9C(O)T(CH_2)_mQR^{10}$, or $-T(CH_2)_mCO_2R^4$;

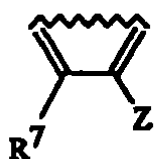
10 T is O , S , $-NR^4$, $-N(O)R^4$, $-NR^4R^5W$, or $-CR^4R^5$; and

Q is O , S , $-NR^9$, $-N(O)R^9$ or $-NR^9R^{10}W$, $-(CH_2)_nS(O)_nR^4$, $-(CH_2)_n$ -heteroaryl, $-O(CH_2)_n$ -heteroaryl, $-(CH_2)_nC(O)NR^4R^5$, $-O(CH_2)_nC(O)OR^4$;

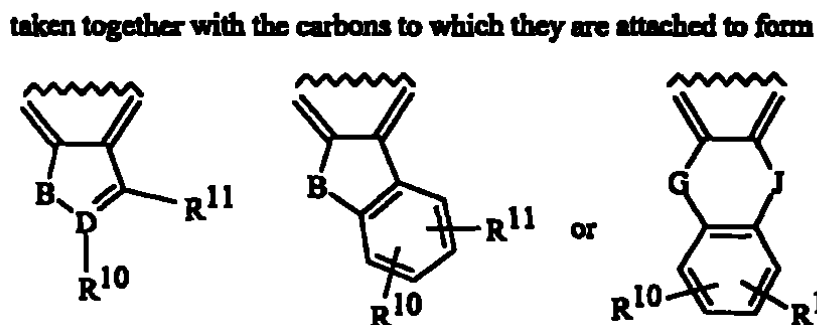
W is an anion;

15 R^4 and R^5 are independently hydrogen, lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, $(CH_2)_nAr$, arylalkyl, aryl, heteroaryl, heteroarylalkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, or heteroaryl, or R^4 and R^5 together with the nitrogen to which they are attached form a carbocyclic ring containing 3-8 members, up to four of which members are optionally carbonyl groups or heteroatoms or

20



wherein R^7 and Z are as defined above, or can be



wherein:

-98-

G and J are independently CH₂, NH, or O;

B is NH, S, CH₂, or O;

D is C or N, provided that R¹⁰ is nothing when D is N; and

R¹⁰ and R¹¹ are independently hydrogen, halogen, lower alkyl, lower alkoxy or
5 alkylcarbonyl.

These compounds are useful for treating cell proliferative disorders, such as cancer, atherosclerosis, and restenosis. These compounds are potent inhibitors of cyclin-dependent kinases (cdks) and growth factor-mediated kinases.

10 The present invention also provides a method of treating cell proliferative disorders. Also provided by the present invention is a pharmaceutically acceptable composition containing a compound of Formula I.

60187124-030600

TRADUCCION.-----

ESTADOS UNIDOS DE NORTEAMERICA.-----

A QUIEN CORRESPONDA.-----

DEPARTAMENTO DE COMERCIO ED LOS ESTADOS UNIDOS DE
NORTeamERICA.-----

oficina de Marcas y Patente de los Estados Unidos de
Norteamérica.-----

Enero 22 2001-----

EL PRESENTE CERTIFICA QUE LO ANEXADO ES COPIA VERDADERA DE LOS
REGISTROS DE LA OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS
UNIDOS DE NORTEAMERICA DE AQUELLOS DOCUMENTOS DE LA SOLICITUD
PARA PATENTE ANTES MENCIONADA QUE CUMPLIO CON LOS REQUISITOS
PARA QUE SE LE CONCEDA UNA FECHA DE PRESENTACION CONFORME CON
35 USC 1101.-----

NUMERO DE SOLICITUD:60/187124-----

FECHA DE PRESENTACION: Marzo 06, 2000-----

{A continuación aparece un sello con lo siguiente} OFICINA DE
MARCAS Y PATENTES ESTADOS UNIDOS DE NORTEAMERICA.-----

Por. la autoridad del COMISIONADO DE PATENTES Y MARCAS -----

{A continuación aparece una firma ilegible} T. LAWRENCE
Funcionario Certificante.-----

{En el margen superior izquierdo aparece un código de barra
con la siguiente información}06/03/00-----

c7 ilegible 1 PTO-----
{En el margen superior derecho aparece lo siguiente} JC553
U.S. PTO 60/187124 {código de barra} 06/03/00-----
{En el margen superior aparece lo siguiente} 07-03-00-----
{En el margen superior derecho aparece lo siguiente} Caso
Número: A0000083L1-01-CA AIPKOU-----
{En el margen superior izquierdo aparece lo siguiente} Favor
tippear un signo de mas (+) dentro del siguiente recuadro:
{aparece un recuadro con el signo +dentro}-----
CARATULA DE SOLICITUD PROVISIONAL PARA PATENTE(Entidad
grande)-----
Esto es un pedido para una SOLICITUD PARA PATENTE PROVISIONAL
conforme con 37 CFR § 1.53 (c).-----
{A continuación aparece un cuadro con la siguiente
información}-----
INVENTOR (ES)/SOLICITANTE (ES)-----
DAR NOMBRE (PRIMER NOMBRE Y SEGUNDO NOMBRE (si lo hubiera)----
Richard John; Ellen Myra; Peter Laurence; Scott Norman.-----
APELLIDO O NOMBRE DE FAMILIA: Booth; Dobrusin; Toogood;
VanderWet;-----
RESIDENCIA (CIUDAD Y YA SEA ESTADO O PAIS EXTRANJERO).-----
1433 Natalle Lane # 104, Ann Arbor; Michigan Estados Unidos de
Norteamérica; 2205 Winchell, Ann Arbor, Michigan Estados
Unidos de Norteamérica; 2281 Sun Valley Drive; Ann Arbor,
Michigan Estados Unidos de Norteamérica; 200 Briarcrest Drive

429
~~433~~

117, Ann Arbor, Michigan, Estados Unidos de Norteamérica.---
{Aparece un recuadro en blanco} Inventores adicionales se
nombran en la segunda página adjuunta a la presente.-----
TITULO DE LA INVENCION. (280 caracteres máximo).-----
LAS 5-ALQUILPIRIDO [2,3-d] PIRIMIDINAS SON INHIBIDORAS DE LAS
CINASAS DE TIROSINA Y QUE DEPENDEN DE LA CICLINA-----
DIRIGIR CORRESPONDENCIA A: {espacio en blanco}-----
{Aparece un recuadro en blanco} Número de cliente. {espacio en
blanco}-----
{Aparece una flecha y después lo siguiente} Ubicar el número
de Cliente código de abogado aquí -----
DIRECCION PARA CORRESPONDENCIA.-----
{Aparece un cuadro marcado con una cruz} Firma de Nombre
indivudual-----
Charles W. Ashbrook;-----
Dirección: Warner-Lambert Company; 2800 Plymouth Road;Ciudad:
Ann Arbor. Estado Michigan.Código postal 48105-----
País: Estados Unidos de Norteamérica: Teléfono: 734-622-5215-
Fax: 734-622-1553-----
{En el margen izquierdo aparece lo siguiente}60187124.030600
que se repite en todas las demás hojas de la memoria
descriptiva}-----
Caso No: A0000083L1-01CA Correo Expreso No: EJ 676 402 155
US.-----
PARTES DE SOLICITUD ADJUNTADA (marcar lo que corresponda).----

430 434

{A continuación aparece una cruz x} Memoria Descriptiva.-----

Número de páginas: 60.-----

(cuadro en blanco) Dibujo (s).-----

Número de hojas: {espacio en blanco}-----

{aparece un cuadro marcado con una cruz} Otros (especificar) 36

reivindicaciones en 20 páginas-Resumen en 3 página.-----

METODO DE PAGO DE PRESENTACION DE ARANCELES PARA LA SOLICITUD

PARA PATENTE PROVISIONAL (marcar uno).-----

{Espacio en blanco} Un cheque u orden de dinero se adjunta
para cubrir los aranceles por presentación provisional.-----

{aparece una cruz x} El Comisionado es por la presente
autorizado a cargar los aranceles por presentación y Número de
cuenta depósito de crédito : 23-0455-----

CANTIDAD(ES) DE ARANCEL POR PRESENTACION PROVISIONAL-----

\$ 150.00-----

Este invento fue realizado por una entidad del Gobierno de
Los Estados Unidos de Norteamérica o bajo un contrato con una
entidad del Gobierno de los Estados Unidos de Norteamérica.---

{A continuación aparece una cruz x} No.-----

{espacio en blanco}. Si, el nombre de la entidad Gubernamental
de los Estados Unidos de Norteamérica y el número de contrato
Gubernamental son: {espacio en blanco}-----

Entregado respetuosamente,-----

FIRMA {firma ilegible} Fecha marzo 6, 2000-----

TIPEADO o NOMBRE IMPRESO Charles W. Asbrook.-----

431

NO. DE REGISTRO: 27,610 (si corresponde)-----
TELEFONO: 734-622-5215-----
SOLAMENTE PARA PRESENTACIONES DE SOLICITUDES DE PATENTES
PROVISIONALES-----
ENVIAR A: Casillero para Solicitudes de Patentes
Provisionales; Sub Comisionado para Patentes, Washington, D.C.
20231.-----
{Página 1 de 2}-----

CARATULA PARA PRESENTACION PROVISIONAL PARA PATENTE (Entidad
grande)-----
INVENTOR (ES) SOLICITANTE (S)-----
Dar nombre (primer y segundo si lo hubiera)-----
Apellido o Nombre Familiar-----
Residencia (ciudad ya sea Estado o Pais extranjero)-----
{espacio en blanco}-----
Certificado de Envio de Correspondencia por Correo Expreso----
Certifico por la presente que la caratula para solicitud
provisional para patente y arancel esta siendo depositado el
03/06/00 ante el Servicio postal de los Estados Unidos de
Norteamérica " Correo Postal Expreso a Destinatario" conforme
con 37 C.F.R. 1.10 y se dirige al Comisionado Asistente para
Patentes, Washington D.C. 20231 {aparece una firma ilegible}
Firma de la Persona que envía la correspondencia-----
Diane L. Ostrowski Tipear o Imprimir el Nombre de la Persona

que envia la correspondencia-----
UTILIZAR SOLAMENTE PARA LA PRESENTACION DE UNA SOLICITUD PARA
PATENTE PROVISIONAL.-----

ENVIAR A: Box Provisional, Solicitud, Sub Comisionado para
Patentes, Wahington DC 20231-----

Página 2 de 2-----

{En el margen inferior derecho aparece lo siguiente}

P19LARGE/REV04-----

{En el margen superior derecho aparece lo
siguiente}A0000083L1-01CA-----

Número de caso: A0000083L1-01CA. Correo expreso: EJ 676 402
155 US.-----

LAS 5-ALQUILPIRIDO [2,3-d] PIRIMIDINAS SON INHIBIDORAS DE LAS
CINASAS DE TIROSINA Y QUE DEPENDEN DE LA CICLINA-----

{En el margen inferior derecho aparece lo siguiente} DM_
FILE/PD A 0000083L1-----

{En la siguiente página aparece lo siguiente} A0000083L1-01CA-

433

LAS 5-ALQUILPIRIDO [2,3-d] PIRIMIDINAS SON INHIBIDORAS DE LAS
CINASAS DE TIROSINA Y QUE DEPENDEN DE LA CICLINA

CAMPO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a 5-alquilpiridopirimidinas como inhibidores de las cinasas que dependen de la ciclina, en particular de la cinasa 4 que depende de la ciclina. Los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de la inflamación, las enfermedades proliferativas de las células como el cáncer y la restenosis, y las enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer.

RESUMEN DE LA INVENCION

Las cinasas que dependen de la ciclina y las cinasas de la proteína serina / tirosina relacionadas son enzimas celulares que desempeñan funciones esenciales en la regulación de la división y la proliferación celular. Las unidades catalíticas de la cinasa que depende de la ciclina, de las cuales se han identificado nueve, se activan por medio de unidades reguladoras conocidas como ciclinas. Las cinasas que dependen de la ciclina incluyen (Cdk) Cdk1, Cdk2, Cdk4, Cdk5, Cdk6 y cinasa Wee-1. La mayor actividad, o la activación temporalmente anormal de estas cinasas produce el desarrollo

de los tumores humanos y otros trastornos proliferativos como la restenosis. Los compuestos que inhiben las Cdks, ya sea por medio del bloqueo de la interacción entre una ciclina y su parte cinasa, o por medio del enlace a una cinasa y su inactivación, causan la inhibición de la proliferación celular y, por lo tanto, son útiles para el tratamiento de tumores y otras células que proliferan de un modo anormal.

Muchos compuestos que inhiben las Cdks demostraron actividad preclínica y clínica contra los tumores. Por ejemplo, el flavopiridol es un flavonoide que es un potente inhibidor de Cdk2 y Cdk4, y ha demostrado inhibir varios tipos de células de cáncer de mamas y de pulmones (Kaur et al., *J. Natl. Cancer Inst.*, 1992; 84: 1736 - 1740; Kaur et al., *Intl. J. Oncol.*, 1996; 9: 1143 - 1168). En forma adicional, la Olomicina [2-(hidroxixetilamina)-6-bencilamina-9-metilpurina] es un potente inhibidor de Cdk2 y Cdk5 (Vesely et al., *Eur. J. Biochem.*, 1994; 224: 771 - 786) y ha demostrado inhibir la proliferación de aproximadamente 60 líneas de tumores celulares humanos diferentes utilizadas por el Instituto Nacional del Cáncer (NCI) para seleccionar nuevas terapias contra el cáncer (Abraham et al., *Biol. Cell*, 1995; 83: 105 - 120).

Además del tratamiento del cáncer, los inhibidores de Cdk han demostrado tratar los trastornos cardiovasculares como la restenosis y la aterosclerosis. Otras enfermedades en las cuales son útiles los inhibidores de Cdk incluyen aquellas provocadas por una variedad de agentes infecciosos, entre los que se incluyen los virus del ADN y ARN, y los trastornos inflamatorios como la artritis reumatoide.

Uno de los objetivos de esta invención es suministrar un grupo de compuestos orgánicos de poco peso molecular que son potentes inhibidores de Cdk, y como tales, son útiles para prevenir y tratar enfermedades causadas por la proliferación anormal de las células.

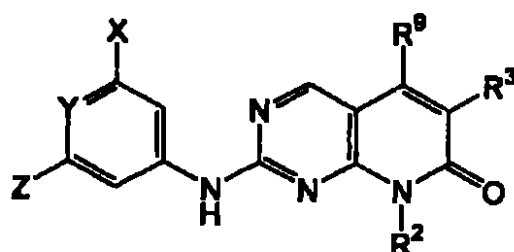
BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Esta invención suministra 5-alquil piridopirimidinas que son útiles para el tratamiento de la inflamación, las enfermedades de proliferación celular, como el cáncer y la restenosis, y los trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer. Los compuestos de la invención muestran mejoras inesperadas en las propiedades farmacocinéticas por sobre los compuestos del arte previo, entre las que se incluye una estabilidad metabólica sin precedentes y tasas de depuración bajas. Además, los

440
40
436

compuestos de la invención son, de un modo inesperado, inhibidores selectivos de Cdk4. Los compuestos de la invención se sintetizan fácilmente, y pueden administrarse en pacientes por medio de una variedad de métodos.

Los compuestos de la invención son aquellos que tienen la estructura de la Fórmula I:



y sus sales, ésteres, amidas y prodrogas aceptables para uso farmacéutico, en los cuales:

R^2 es hidrógeno;

alquilo inferior, sustituido, en forma opcional por uno, dos o tres grupos seleccionados en forma independiente de: halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, amino, mono- o dialquilamino, carboxi, alcóxicarbonilo, tioalquilo, nitrilo, arilo, heteroarilo, o un grupo carbocíclico que contiene de 3 - 7 elementos, hasta dos cuyos elementos son, en forma opcional heteroátomos seleccionados en forma independiente de oxígeno, azufre, y nitrógeno; o

un grupo carbocíclico que contiene de 3 a 7 elementos, hasta dos de cuyos elementos son en forma opcional heteroátomos seleccionados en forma independiente de oxígeno, azufre, y nitrógeno, donde el grupo carbocíclico es insustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados, en forma independiente, de halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, amino, mono- o dialquilamino, arilo, y heteroarilo;

R³ es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, trifluorometilo, alquilo inferior, alqueno inferior, nitrilo, nitro, -COR⁴, -CO₂R⁴, -CONR⁴R⁵, CONOR⁵, -SO₂NR⁴R⁵, -SO₂R⁴,

$$\begin{array}{c} | \\ R^4, \end{array}$$
-SO₃R⁴, P(O)(OR⁴)(OR⁵), o -NR⁴R⁵;

Y es N o CR⁷;

R⁹ es alquilo inferior, haloalquilo, o arilo;

X y Z son, en forma independiente hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluorometilo, hidroxilo, nitrilo, nitro, -NR⁴R⁵, -N(O)R⁴R⁵, -NR⁴R⁵R⁶W, -SR⁴, -C(O)R⁴, -CO₂R⁴, -CONR⁴R⁵, -SO₂NR⁴R⁵, -SO₂R⁴, -SO₃R⁴, P(O)(OR⁴)(OR⁵), -T(CH₂)_mQR⁴, -C(O)T(CH₂)_mQR⁴, o -NR⁴C(O)T(CH₂)_mQR⁵;

m es 1 - 6;

n es 0 - 6;

T es O, S, NR^4 , N(O)R^4 , $\text{NR}^4\text{R}^5\text{W}$, o CR^4R^5 -

Q es O, S, NR^4 , N(O)R^4 , $\text{NR}^4\text{R}^5\text{W}$, CO_2 , o un grupo carbocíclico que contiene de 3 a 7 elementos, hasta cuatro de cuyos elementos son, en forma opcional heteroátomos seleccionados en forma independiente de oxígeno, azufre, y nitrógeno, donde el grupo carbocíclico es insustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados en forma independiente de halógeno, hidroxí, hidroxialquilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, alcóxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilamino, aminoalquilo, trifluorometilo, N-hidroxíacetamida, trifluorometilalquilo, amino, o mono o dialquilamino;

R^7 es NR^4R^5 , $\text{N(O)R}^4\text{R}^5$, $\text{NR}^4\text{R}^5\text{R}^9\text{X}$, OH, OR^4 , SR^4 , halo, COR^4 , $(\text{CH}_2)_n\text{R}^4$, CO_2R^4 , CONR^4R^5 , $\text{C(O)NR}^4\text{SO}_2\text{R}^5$, S(O)R^4 , SO_2R^4 , $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, SO^3R^4 , $(\text{CH}_2)_n\text{P(O)(OR}^4)_2$, $\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^5$, aldehído, nitrilo, nitro, alquilo, alcoxialquilo, $\text{T(CH}_2)_m\text{QR}^9$, $\text{C(O)T(CH}_2)_m\text{QR}^9$, $\text{NR}^9\text{C(O)T(CH}_2)_m\text{QR}^{10}$, o $\text{T(CH}_2)_m\text{CO}_2\text{R}^4$;

T es O, S, $-\text{NR}^4$, $-\text{N(O)R}^4$, $-\text{NR}^4\text{R}^5\text{W}$, o $-\text{CR}^4\text{R}^5$; y

Q es O, S, $-NR^9$, $-N(O)R^9$ o $-NR^9R^{10}W$, $-(CH_2)_nS(O)_nR^4$; $-(CH_2)_n$ -heteroarilo, $-O(CH_2)_n$ -heteroarilo, $-(CH_2)_nC(O)NR^4R^5$, $-O(CH_2)_nC(O)OR^4$;

W es un anion;

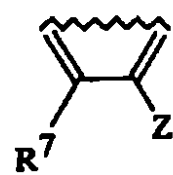
R^4 y R^5 son en forma independiente hidrógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, $(CH_2)_nAr$, arilalquilo, arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, o heteroarilo, o R^4 y R^5 junto con el nitrógeno al cual están adheridos forman un anillo carbocíclico que contiene de 3 a 8 elementos, hasta cuatro de cuyos elementos son, en forma opcional, grupos carbonilo o heteroátomos seleccionados, en forma independiente, de oxígeno, azufre, $S(O)$, $S(O)_2$, y nitrógeno, donde el grupo carbocíclico es insustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos seleccionados, en forma independiente, de halógeno, hidroxil, hidroxialquilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, alcóxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilamino, aminoalquilo, aminoalquilcarbonilo, trifluorometilo, trifluorometilalquilo, trifluorometilalquilaminoalquilo, amino, mono-

o dialquilamino, N-hidroxiacetamido, arilo, heteroarilo, carboxialquilo, $\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^{10}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^5$, $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_n\text{R}^4$, $(\text{CH}_2)_n$ -heteroarilo, $\text{O}(\text{CH}_2)_n$ -heteroarilo, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$;

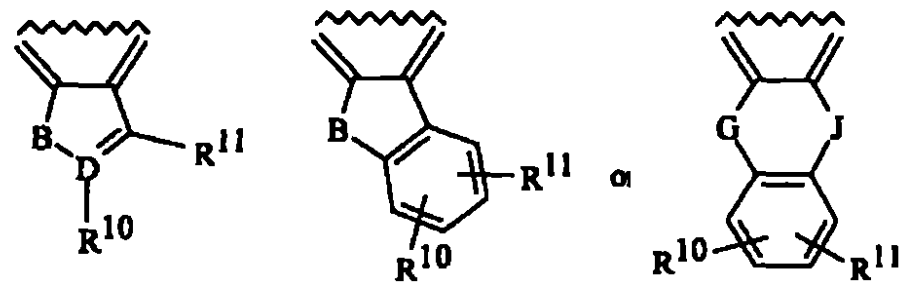
y R^4 , en forma adicional, puede ser alquilo inferior insustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados, en forma independiente, de halógeno, 5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il-sulfanil, 5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il-sulfinil, 5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il-sulfonil, o un grupo carbocíclico que contiene de 3 a 7 elementos, hasta cuatro de cuyos elementos son, en forma opcional, heteroátomos seleccionados en forma independiente de oxígeno, azufre, y nitrógeno, donde el grupo carbocíclico es insustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados en forma independiente de halógeno, hidroxil, hidroxialquilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, alcóxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilamino, aminoalquilo, trifluorometilo, N-hidroxiacetamida, trifluorometilalquilo, amino,

~~442~~
441

o mono- o dialquilamino; y cuando Y es CR⁷, es parte de la estructura



donde R⁷ y Z son como se los definió con anterioridad, o pueden unirse con los átomos de carbono a los cuales están unidos para formar



donde:

- G y J son, en forma independiente CH₂, NH u O;
- B es NH, S, CH₂, u O;
- D es C o N, siempre que R¹⁰ no sea nada cuando D es N; y
- R¹⁰ y R¹¹ son, en forma independiente, hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, o alquilcarbonilo.

La presente invención también suministra composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la Fórmula I junto con un diluyente, portador o excipiente aceptable para uso farmacéutico.

La presente invención suministra métodos para inhibir la cinasa que depende de la ciclina y las enzimas de cinasa mediadas por el factor de crecimiento.

La presente invención suministra, además, un método para el tratamiento de sujetos que sufren enfermedades causadas por la proliferación celular. El método incluye inhibir la proliferación de las células tumorigénicas de origen epitelial y la proliferación del músculo liso vascular, y / o la migración celular por medio de la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula I a, Ib, Ic, y Id a un sujeto que necesita tratamiento.

La invención también suministra compuestos útiles en el diagnóstico y el tratamiento del cáncer, la soriasis, la proliferación celular del músculo liso vascular asociada con la aterosclerosis y la estenosis y restenosis vascular posquirúrgica en los mamíferos.

~~443~~

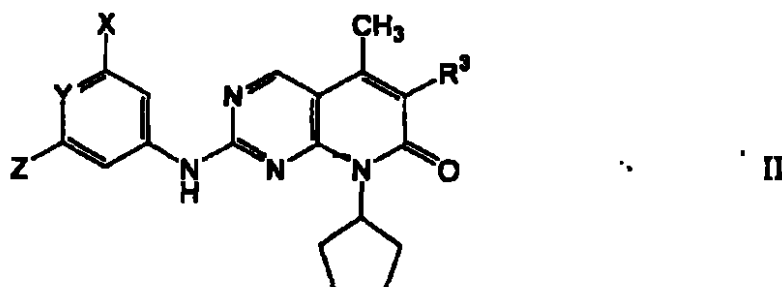
443

La presente invención también suministra un método para el tratamiento de sujetos que sufren de enfermedades causadas por los virus del tumor del ADN como el virus del herpes.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Los compuestos novedosos que se incluyen en esta invención son aquellos que se describen por medio de la Fórmula I que se detalló anteriormente, y sus sales, ésteres, amidas, y prodrogas aceptables para uso farmacéutico.

Además de los compuestos de la Fórmula I, la invención incluye, en una realización preferida, los compuestos de la



Fórmula II:

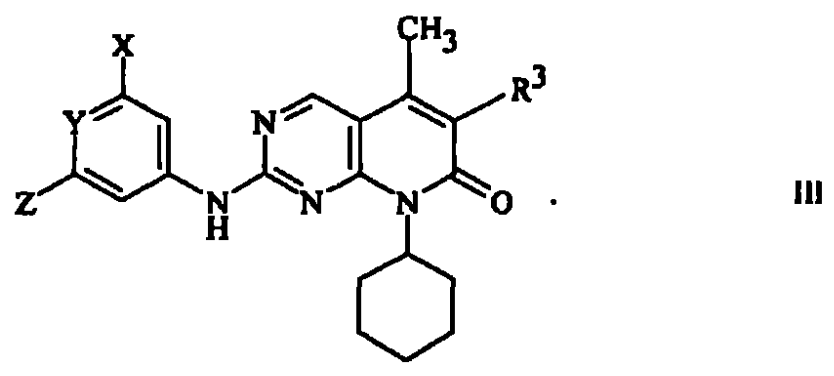
en la cual X, Y, Z y R³ son como se los definió para la Fórmula I.

498

444

Los compuestos preferidos de la Fórmula II son aquellos en los cuales X y Z son, en forma independiente, Cl, o F; Y es CR⁷; y R³ es hidrógeno, Cl, F, Br, o CN.

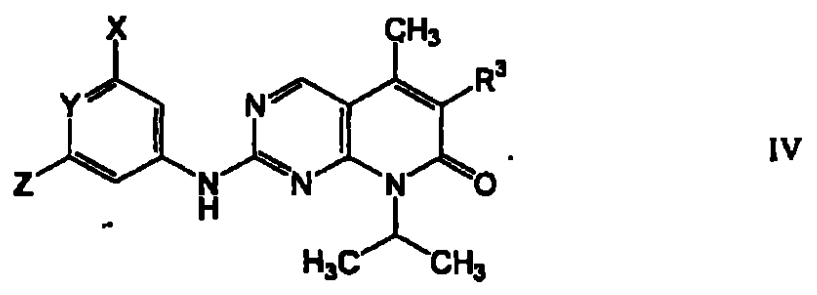
Además, la presente invención también abarca los



compuestos preferidos de la Fórmula III:

En especial, los compuestos preferidos de la Fórmula III son aquellos en los cuales X y Z son, en forma independiente, Cl, o F; Y es CR⁷; y R³ es hidrógeno, Cl, F, Br, o CN.

En forma adicional, la presente invención contempla, como una realización preferida adicional, los compuestos de la Fórmula IV:

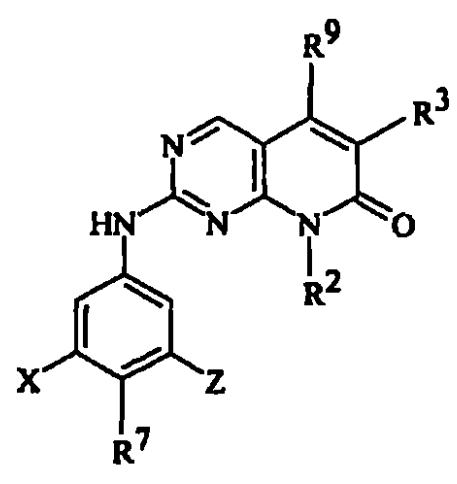


~~11-19~~

445

Los compuestos preferidos de la Fórmula IV son aquellos en los cuales X y Z son, en forma independiente, Cl, o F; Y es CR⁷; y R³ es hidrógeno, Cl, F, Br, o CN.

Los compuestos más preferidos de la invención tienen la fórmula V



en la cual:

R² es alquilo o cicloalquilo;

R³ es hidrógeno o halo;

R⁹ es alquilo;

X y Z son, en forma independiente, hidrógeno o halo;

R⁷ es NR⁴R⁵; y

R⁴ y R⁵ se unen con el nitrógeno al cual están adheridos para formar un anillo carboxíclico de 5 o 6 elementos, que opcionalmente contienen un heteroátomo de oxígeno, nitrógeno,

o azufre, y están sustituidos, en forma opcional con grupos alquilo o alquilo sustituido.

A menos que se detalle de otro modo, las siguientes definiciones se repiten en toda la descripción.

Por "alquilo", "alquilo inferior", y "alquilo de C₁-C₁₀" en la presente invención, nos referimos a un radical de hidrocarburo lineal o ramificado que tiene de 1 a 10 átomos de carbono e incluye, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, ter-butilo, n-pentilo, isopentilo, n-hexilo, y similares.

Por el término "halógeno", en la presente invención se intenta decir flúor, bromo, cloro, y yodo.

"Alquenilo" se refiere a radicales de hidrocarburo lineales y ramificados que tienen de 2 a 6 átomos de carbono y un enlace doble e incluye etenilo, 3-buten-1-ilo, 2-etenil-butilo, 3-hexen-1-ilo, y similares.

"Alquinilo" se refiere a radicales de hidrocarburo lineales y ramificados que tienen de 2 a 6 átomos de carbono y un enlace triple e incluye etinilo, 3-butin-1-ilo, propinilo, 2-butin-1-ilo, 3-pentin-1-ilo, y similares.

"Cicloalquilo" se refiere a un grupo hidrocarbilo policíclico o monocíclico como ciclopropilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo, ciclobutilo, adamantilo, norpinanilo, decalinilo, norbonilo, ciclohexilo, y ciclopentilo. Dichos grupos pueden ser sustituidos con grupos como hidroxilo, ceto, amino, alquilo, y dialquilamino, y similares. Se incluyen, además, los anillos en los cuales de 1 a 3 heteroátomos reemplazan a los carbonos. Dichos grupos se denominan "heterociclilo," lo que significa que es un grupo cicloalquilo que también lleva, por lo menos, un heteroátomo seleccionado de O, S, o N, de los cuales son ejemplos el oxiranol, pirrolidinilo, piperidilo, tetrahidropirano, y morfolino.

Por "alcoxi", "alcoxi inferior," y "alcoxi de C₁-C₁₀" nos referimos a grupos alcoxi de cadena recta o ramificada que tiene 1 - 10 átomos de carbono, como, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi, ter-butoxi, pentoxi, 2-pentiloxi, isopentoxi, neopentoxi, hexoxi, 2-hexoxi, 3-hexoxi, y 3-metilpentoxi. En forma adicional, alcoxi se refiere a poliéteres como -O-(CH₂)₂-OC₃, y similares.

Los grupos "Alcanoilo" son grupos alquilo enlazados a través de un carbonilo, es decir, C₁-C₅-C(O)-. Dichos grupos

incluyen formilo, acetilo, propionilo, butirilo, y isobutirilo.

"Acilo" se refiere a un grupo alquilo o arilo (Ar) enlazado a través de un grupo carbonilo, es decir, $R-C(O)-$. Por ejemplo, acilo incluye un alcanilo de C_1-C_6 , que incluye alcanilo sustituido, donde la porción de alquilo puede ser sustituida por NR^4R^5 o un grupo carboxílico o heterocíclico. Los grupos acilo típicos incluyen acetilo, benzoilo, y similares.

Los grupos alquilo, alqueno, alcoxi, y alquino que se describieron anteriormente son, en forma opcional, sustituidos, con preferencia, por 1 a 3 grupos seleccionados de NR^4R^5 , fenilo, fenilo sustituido, tio alquilo de C_1-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 , hidroxilo, carboxi, alcóxicarbonilo de C_1-C_6 , halo, nitrilo, cicloalquilo, y un anillo carbocíclico de 5 o 6 elementos o un anillo heterocíclico que tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, nitrógeno sustituido, oxígeno, y azufre.

"Nitrógeno sustituido" se refiere a un nitrógeno que lleva alquilo de C_1-C_6 , o $(C_2)_nPh$ donde n es 1, 2, o 3. También se incluye la sustitución perhalo y polihalo.

53
449

Algunos ejemplos de grupos alquilo sustituido incluyen 2-aminoetilo, 2-hidroxietilo, pentacloroetilo, trifluorometilo, 2-dietilaminoetilo, 2-dimetilaminopropilo, etoxycarbonilmetilo, 3-fenil-butilo, metanilsulfanilmetilo, metoximetilo, 3-hidroxipentilo, 2-carboxibutilo, 4-clorobutilo, 3-ciclopropilpropilo, pentafluoroetilo, 3-morfolinopropilo, piperazinilmetilo, y 2-(4-metilpiperazinil)etilo.

Algunos ejemplos de grupos alquinilo sustituido incluyen 2-metoxietinilo, 2-etilsulfaniletinilo, 4-(1-piperazinil)-3-(butinil), 3-fenil-5-hexinilo, 3-dietilamino-3-butinilo, 4-cloro-3-butinilo, 4-ciclobutil-4-hexenilo, y similares.

Los grupos típicos de alcoxi sustituido incluyen aminometoxi, trifluorometoxi, 2-dietilaminoetoxi, 2-etoxycarboniletoxi, 3-hidroxipropoxi, 6-carboxhexiloxi, y similares.

Además, los ejemplos de grupos alquilo, alquenilo, y alquinilo sustituido incluyen dimetilaminometilo, carboximetilo, 4-dimetilamino-3-buten-1-ilo, 5-etilmetilamino-3-pentin-1-ilo, 4-morfolinobutilo, 4-tetrahidropiridinil-butilo, 3-imidazolidino-1-ilpropilo, 4-tetrahidrotiazol-3-il-butilo, fenilmetilo, 3-clorofenilmetilo, y similares.

El término "anión" significa un contra ión con carga negativa como cloruro, bromuro, trifluoroacetato, y trietilamonio.

Por "heteroarilo" se entiende uno o más sistemas de anillos aromáticos de anillos de 5-, 6-, o 7 elementos que contienen, por lo menos, uno y hasta cuatro heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre. Dichos grupos heteroarilo incluyen, por ejemplo, tienilo, furanilo, tiazolilo, triazolilo, imidazolilo, (is)oxazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, oxatiadiazolilo, tiatriazolilo, pirimidinilo, (iso)quinolinilo, naptiridinilo, ftalimidilo, benzimidazolilo, y benzoxazolilo. Un heteroarilo preferido es la piridina.

Por "arilo" se entiende un grupo aromático carbocíclico que tiene un solo anillo (por ejemplo, fenilo), anillos múltiples (por ejemplo, bifenilo), o anillos múltiples condensados en los cuales, por lo menos uno es aromático, (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, naftilo, antrilo, o fenantrilo), el cual puede ser mono-, di-, o trisustituido con, por ejemplo, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquiltio inferior, trifluorometilo, inferior aciloxi, arilo, heteroarilo, y hidroxilo. Un arilo preferido es fenilo.

El término "cáncer" incluye, aunque no está limitado a estos, los siguientes cánceres: mamas, ovario, cérvix, próstata, testículos, esófago, glioblastoma, neuroblastoma, estómago, piel, queratoacantoma, pulmones, carcinoma epidermoide, carcinoma de las células grandes, adenocarcinoma, huesos, colon, adenocarcinoma, adenoma, páncreas, adenocarcinoma, tiroides, carcinoma folicular, carcinoma no diferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma de vesícula, carcinoma de hígado y pasajes biliares, carcinoma del riñón, trastornos mieloides, trastornos linfoides, Hodgkin, células vellosas, cavidad bucal y faringe (oral), labios, lengua, boca, faringe, intestino delgado, colon - recto, intestino grueso, recto, cerebro y sistema nervioso central, y leucemia.

El término "sales, ésteres, amidas y prodrogas aceptables para uso farmacéutico", según se lo utiliza aquí, se refiere a aquellas sales de carboxilato, sales de adición de aminoácidos, ésteres, amidas y prodrogas de los compuestos de la presente invención que son, dentro del alcance del juicio médico, apropiados para uso en contacto con los tejidos de los pacientes sin toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica, y similares, en forma conmensurada con una relación riesgo / beneficio razonable, y son efectivos para su uso

final, como también las formas zwitteriónicas, donde sea posible, de los compuestos de la invención. El término "sales" se refiere a las sales de adición ácida, orgánicas e inorgánicas, relativamente no tóxicas de los compuestos de la presente invención. Estas sales pueden prepararse in situ durante el aislamiento y la purificación final de los compuestos o por medio de la reacción, en forma separada, del compuesto purificado en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico apropiado y el aislamiento de las sales formadas de este modo. Las sales representativas incluyen, sales de bromhidrato, clorhidrato, sulfato, bisulfato, nitrato, acetato, oxalato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, borato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, mesilato de naftilato, glucoheptonato, lactobionato, y laurilsulfato, y similares. Éstas pueden incluir cationes basados en los metales alcalinos y alcalino térreos, como sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares, como también los cationes no tóxicos de amonio, amonio cuaternario, y de amina que incluyen, aunque no están limitados a éstos, amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina, y similares. (Véase, por ejemplo, Berge S. M. et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977; 66: 1 - 19, la cual se incorpora aquí a modo de referencia).

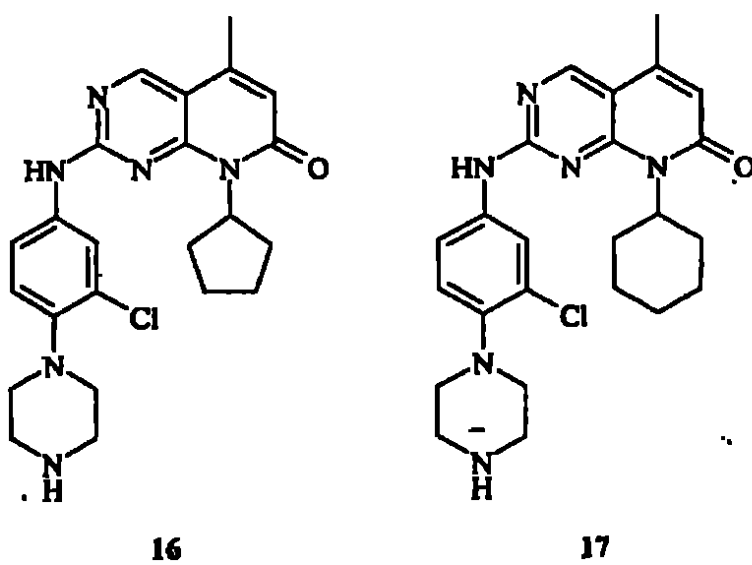
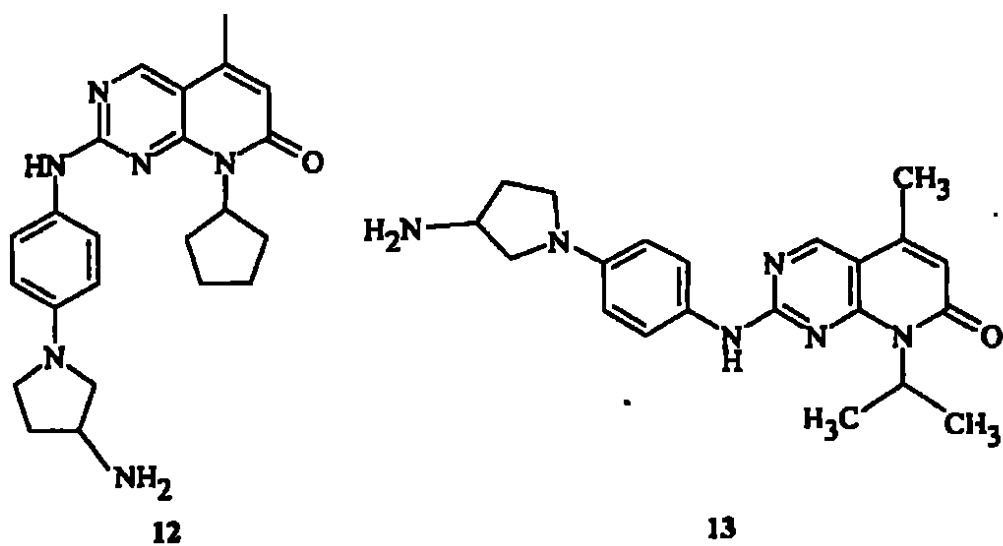
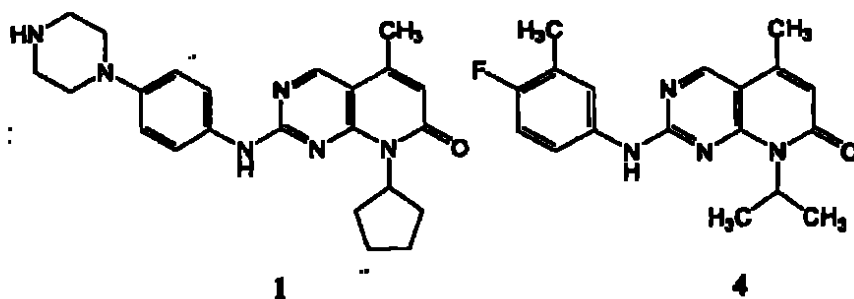
Los ejemplos de ésteres no tóxicos, aceptables para uso farmacéutico de los compuestos de la invención incluyen los ésteres de alquilo de C_1-C_6 , en los cuales el grupo alquilo es una cadena lineal o ramificada. Los ésteres aceptables incluyen también los ésteres de cicloalquilo de C_3-C_7 como también los ésteres de arilalquilo como, aunque sin limitarse a éstos, bencilo. Se prefieren los ésteres de alquilo de C_1-C_4 . Los ésteres de los compuestos de la presente invención pueden prepararse por medio de métodos convencionales.

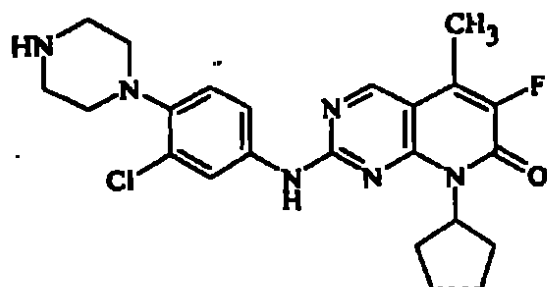
Los ejemplos de amidas no tóxicas, aceptables para uso farmacéutico de los compuestos de la invención incluyen las amidas derivadas de amonia, amins primarias de alquilo de C_1-C_6 , y amins secundarias de dialquilo de C_1-C_6 , en las cuales los grupos alquilo son cadenas lineales o ramificadas. En el caso de las amins secundarias, las amins pueden también tener la forma de heterociclo de 5 o 6 elementos que contienen un átomo de nitrógeno. Las midas derivadas de amonia, amins primarias de alquilo de C_1-C_3 y las amins secundarias de dialquilo de C_1-C_2 son las preferidas. Las amidas de los compuestos de la presente invención pueden prepararse por medio de métodos convencionales.

El término "prodroga" se refiere a compuestos que se transforman fácilmente in vivo para obtener el compuesto original de las fórmulas anteriores, por ejemplo, por medio de hidrólisis en la sangre. Una discusión completa se suministra en T. Higuchi y V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14 de A. C. S. Symposium Series, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, ambas incorporadas aquí a modo de referencia.

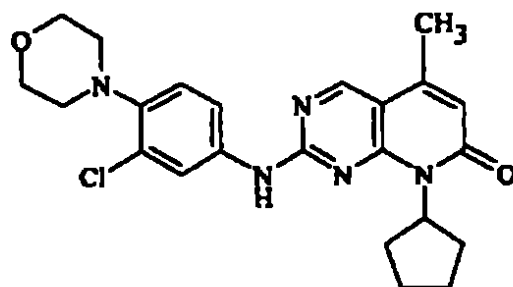
Los compuestos representativos de la invención se muestran en la Tabla 1 a continuación.

TABLA 1

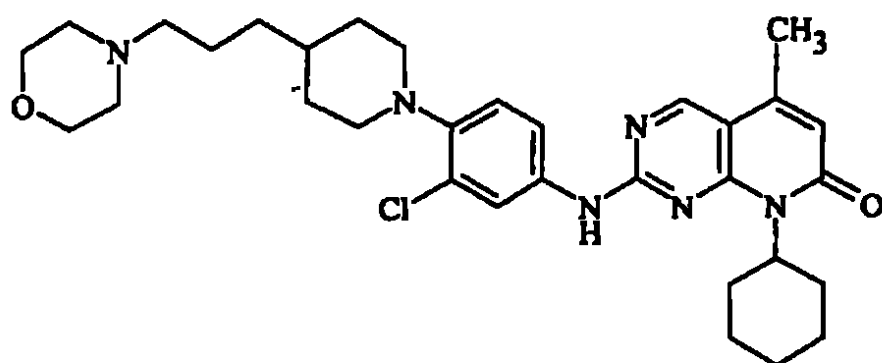




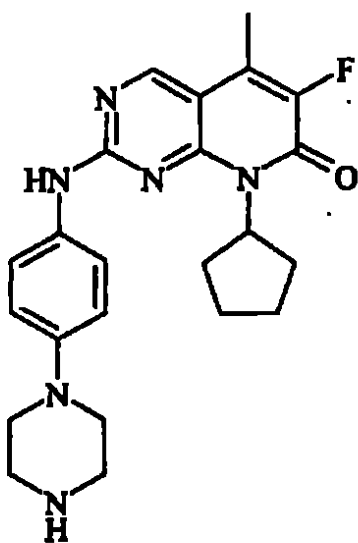
19



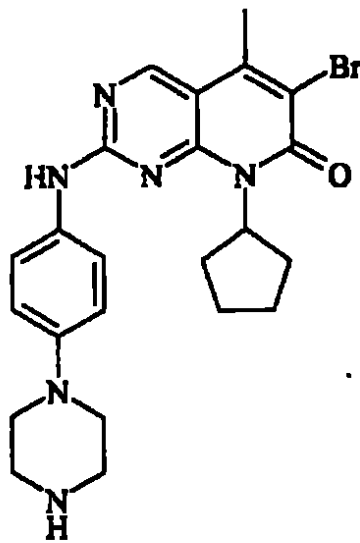
22



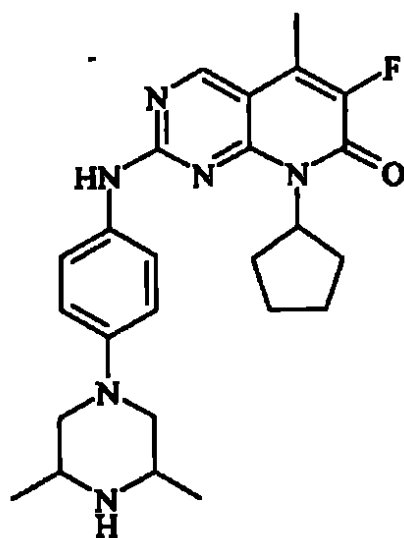
27



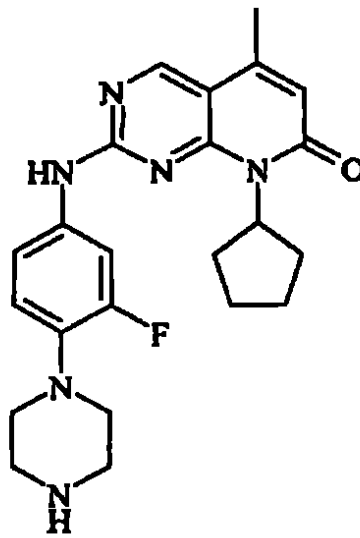
34



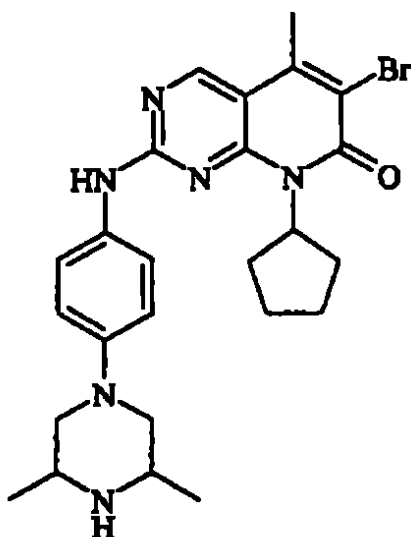
35



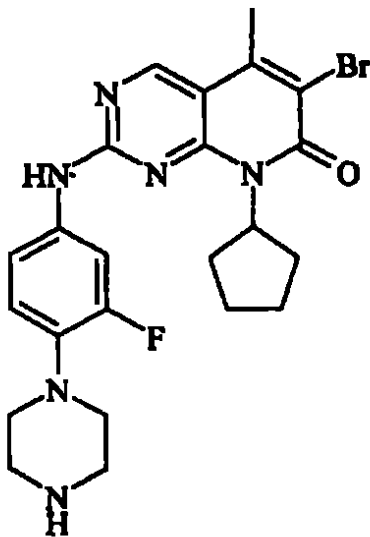
36



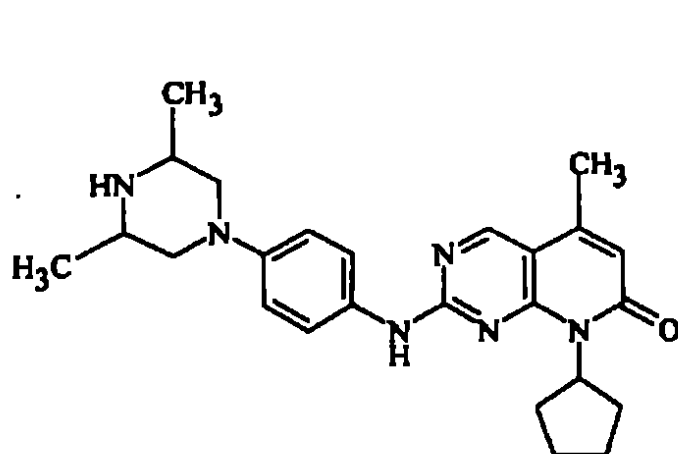
37



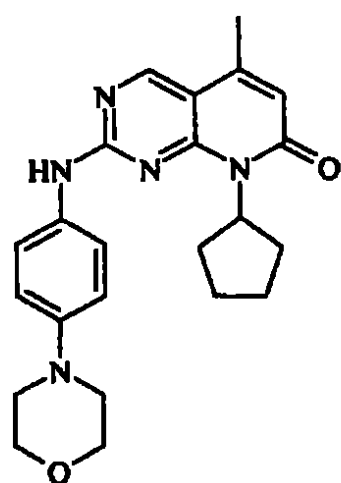
38



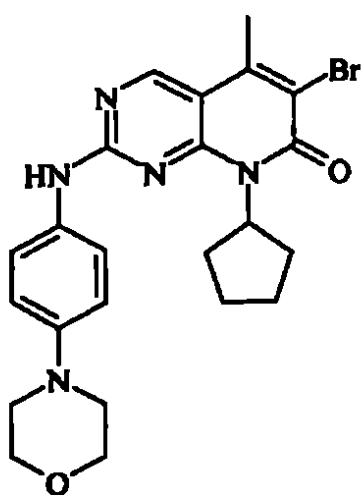
40



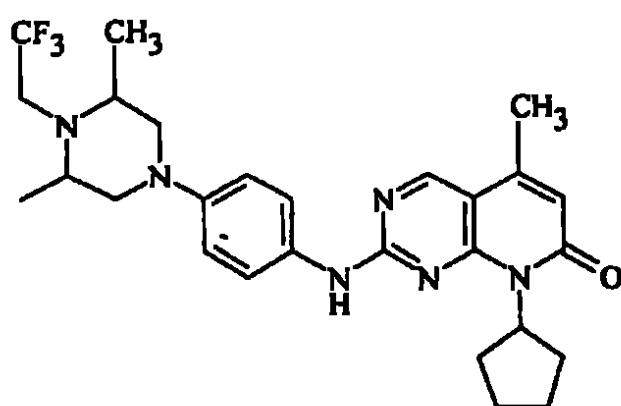
41



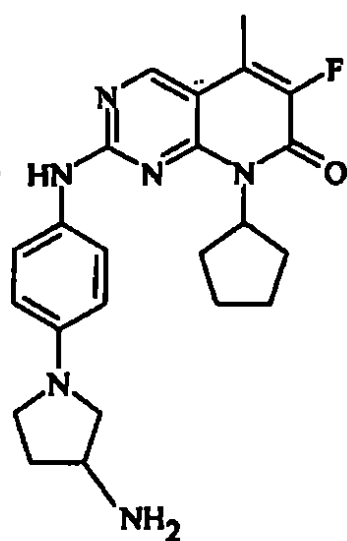
45



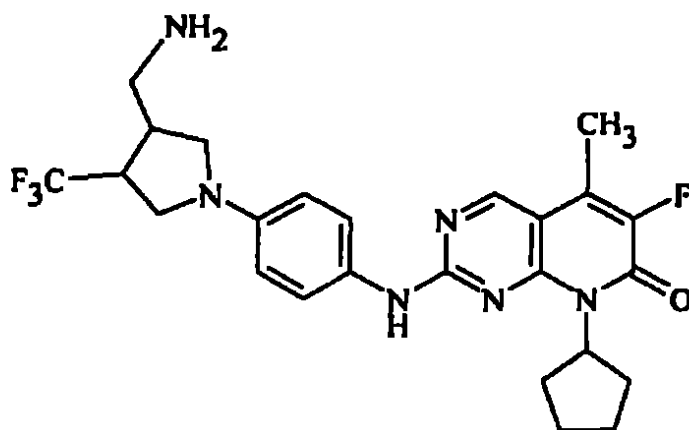
47



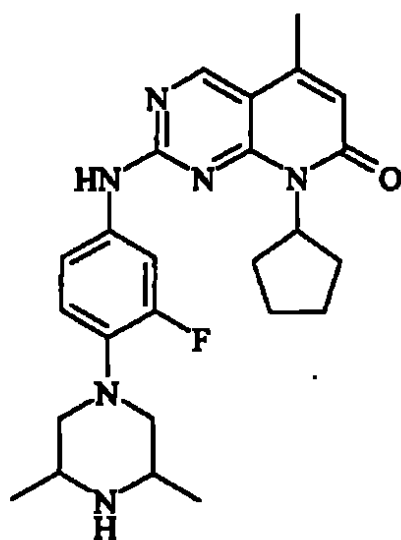
54



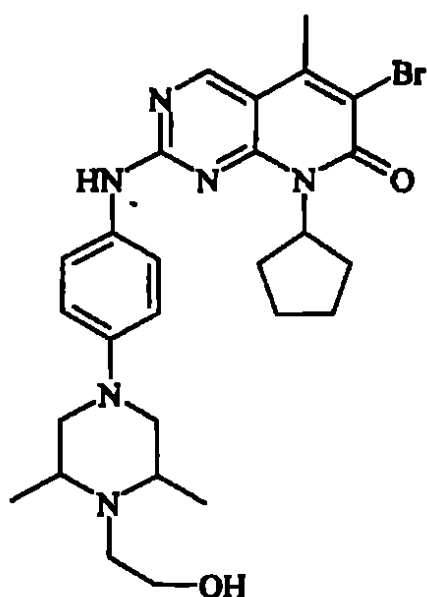
74



86

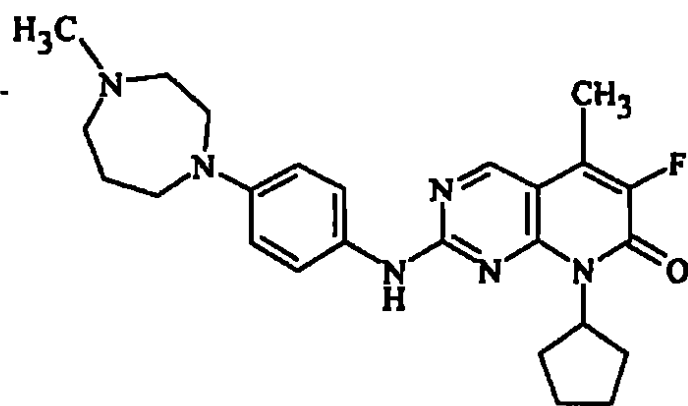


91

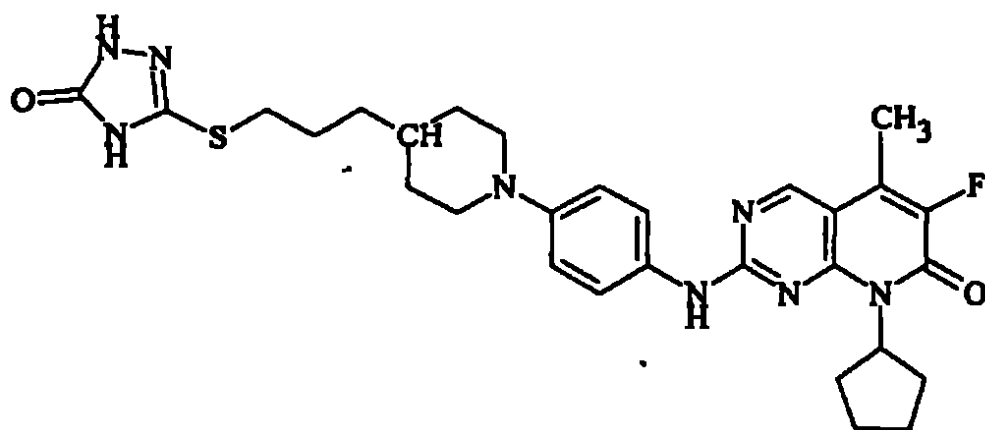


102

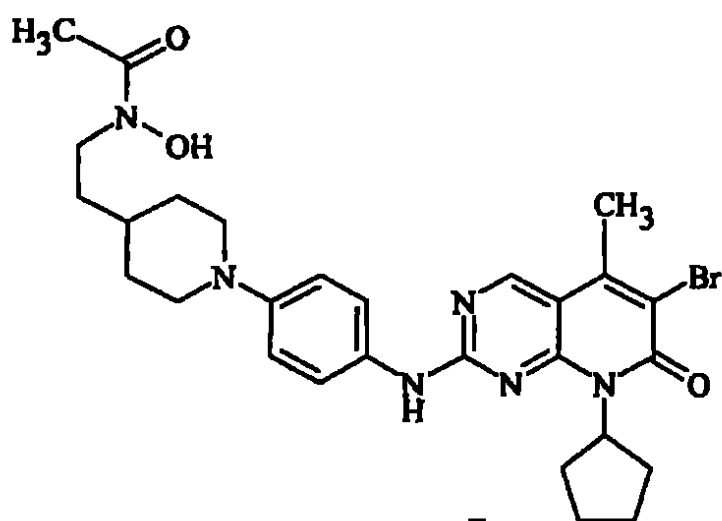
464
460



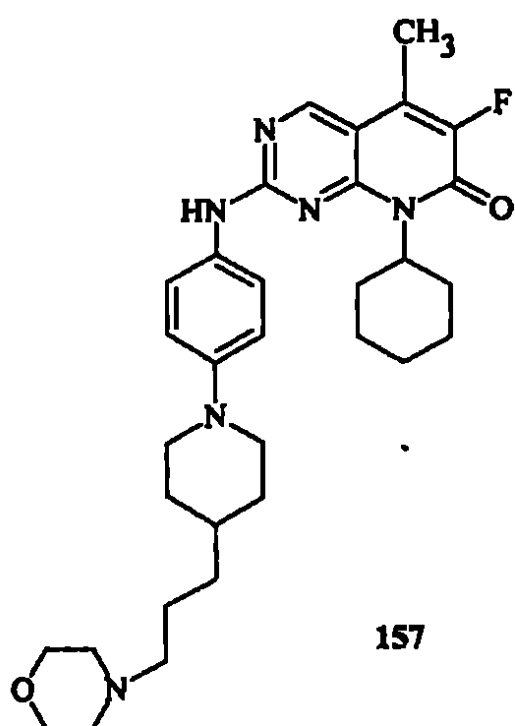
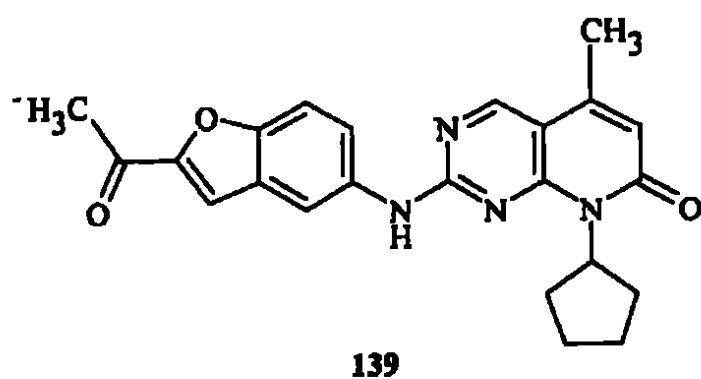
110



118



129

~~4638~~

Los componentes representativos de la presente invención, que son comprendidos por la Fórmula I, incluyen, pero no están limitados a ellos componentes en la Tabla 1 y su ácido farmacéuticamente aceptable o sus sales de base agregadas o amidas o prodrogas de las mismas.

Los componentes de la presente invención pueden existir en formas no disueltas como así también formas disueltas, incluyendo formas hidratadas. En general, las formas disueltas, incluyendo las formas hidratadas, son equivalentes a formas no disueltas y se pretende que queden comprendidos dentro del alcance de la presente invención.

Los componentes de la Fórmula I son capaces de formar además formulaciones farmacéuticamente aceptables que comprenden sales que incluyen pero no están limitados al agregado de sales y/o sales base, solventes y N-óxidos de un componente de la Fórmula I. Esta invención proporciona también formulaciones farmacéuticas que comprenden un componente de la Fórmula I junto con un portador farmacéuticamente aceptable, diluyente o excipiente de los mismos. Todas estas formas se encuentran dentro de la presente invención.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de los componentes de la Fórmula I incluyen sales derivadas de ácidos inorgánicos tales como hidroc্লórico, nítrico, fosfórico, sulfúrico, hidrobromico, hidriodico, fósforos y similares así como también las sales derivadas de los ácidos

462
463

inorgánicas tales como ácidos alifáticos mono-y dicarboxílico, ácidos alcanoico fenil sustituido, ácido alcanoico hidroxil, ácidos alcanedioico, ácidos aromáticos, ácidos sulfónicos aromáticos y alifáticos etc. Dichas sales por lo tanto incluyen sulfato, piro-sulfato, bisulfato, sulfato, bisulfito, nitrato, fosfato, monohidrogenfosfato, dihidrogenfosfato, metafosfato, pirofosfato, cloruro, bromido, iodido, acetato, propionato, caprilato, isobutirato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, mandelato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, ftalato, benzenosulfonato, totuenosulfonato, fenilacetato, citrato, lactato, maleato, tartrato, metanesulfonato, y similares. También contempladas están las sales de aminoácidos tales como arginato, gluconato, galacturonato y similares; ver por ejemplo, Berge y otros, "Pharmaceutical Salts", J. Of Pharmaceutical Science 1977;66:1-19.

Las sales de adición de ácido de los componentes básicos son preparadas al contactar la forma de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir la sal de la manera convencional. La forma de base libre puede regenerarse por contacto de laa forma de sal con una sbase y la separación de la base libre del modo convencional. Las formas de base libre difieren de sus formas de sales respectivas de alguna manera en ciertas propiedades físicas tales como solubilidad en solventes polares, pero las sales

son de otra manera equivalentes a sus bases libres respectivas para los propósitos de la presente invención.

Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables son formadas con metales o aminas, tales como hidroxidos metales térreos alcalinos y alcali, o de aminas orgánicas. Ejemplos de metales utilizados como cationes son sodio, potasio, magnesio, calcio, y similares. Ejemplos de aminas adecuadas son N,N'-dibenziletilenediamina, cloroprocaino, colina, dietanolamina, etilenediamina, N-metilglucamina, y procaina; ver por ejemplo Berge y otros supra.

Las sales de adición de base de componentes ácidos son preparadas al contactar la forma de ácido libre con una cantidad suficiente de base deseada para producir la sal de la manera convencional. La forma de ácido libre puede regenerarse por medio del contacto con la forma de sal de un ácido y de la separación del ácido libre en una manera convencional. Las formas ácidas libres difieren de sus formas de sales respectivas de alguna manera en ciertas propiedades físicas tales como solubilidad en solventes polares, pero de otra manera, las sales son equivalente a su ácido libre respectivo para propósitos de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento del cáncer (por ejemplo, leucemia y cáncer del pulmón, mamas, próstata, y la piel, como melanoma) y otras enfermedades proliferativas entre las que se incluyen, aunque

2169
39
465

no están limitadas a éstas, soriasis, HSV, HIV, restenosis y ateroescclerosis. Para utilizar un compuesto de la presente invención para el tratamiento del cáncer, se administra a un paciente que sufre de cáncer una cantidad efectiva terapéuticamente de una composición aceptable para uso farmacéutico que comprende un compuesto de la invención.

○ Una realización preferida de esta invención es un método para el tratamiento de sujetos que sufren de enfermedades provocadas por la proliferación de las células del músculo liso vascular. Los compuestos que se encuentran dentro del alcance de la presente invención, inhiben en forma efectiva la proliferación y migración de las células del músculo liso vascular. El método se vincula con la inhibición de la proliferación y / o migración de las células del músculo liso vascular, por medio de la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula I a un sujeto que necesite tratamiento.

○

Los compuestos de la presente invención pueden formularse y administrarse en una amplia variedad de formas de aplicación oral y parenteral de la dosis, entre las que se incluyen la administración transdermal y rectal. Aquellos que tienen experiencia en el arte reconocerán que las siguientes formas de aplicación de la dosis pueden comprender, como ingrediente

466

activo, tanto el compuesto de la Fórmula I, como una sal, un éster, una amida, una prodroga, un solvato correspondiente, aceptable para uso farmacéutico, de un compuesto de la Fórmula I.

Una realización adicional de esta invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I junto con un portador, diluyente o excipiente aceptable para uso farmacéutico. Para preparar las composiciones farmacéuticas con los compuestos de la presente invención, los portadores aceptables para uso farmacéutico pueden ser tanto un sólido como un líquido. Las preparaciones con forma sólida incluyen los polvos, los comprimidos, las píldoras, las cápsulas, los cachets, los supositorios, y los gránulos dispensables. Un portador sólido puede ser una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes saborizantes, aglutinantes, conservantes, agentes que desintegran las tabletas, o un material encapsulante.

En los polvos, el portador es un sólido dividido en forma fina como talco o fécula, que está mezclado con el componente activo dividido en forma muy fina. En los comprimidos, el componente activo se mezcla con el portador que tiene las propiedades necesarias de aglutinamiento en proporciones

apropiadas y se compactan en la forma y el tamaño que se desee.

Las composiciones de esta invención contienen, con preferencia, de aproximadamente 5% a aproximadamente 70% o más del compuesto activo. Los portadores apropiados incluyen carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, fécula, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de baja temperatura de fusión, manteca de cacao, y similares. Una forma preferida para uso oral son las cápsulas, que incluyen la formulación del compuesto activo con material encapsulante como portador, lo que suministra una cápsula en la cual el ingrediente activo, con o sin otros portadores, está rodeada por un portador, que se encuentra, por lo tanto, asociado con ella. De un modo similar, los cachets y las pastillas están incluidos. Los comprimidos, los polvos, las cápsulas, las píldoras, los cachets, y las pastillas pueden utilizarse como formas sólidas de dosificación para administración oral.

Para preparar supositorios, primero se funde una cera de baja temperatura de fusión, como una mezcla de glicéridos de ácido graso o manteca de cacao, y se dispersa el componente activo en forma homogénea en ella, como, por ejemplo, mediante agitación. Luego se vierte la mezcla homogénea fundida en

moldes de un tamaño conveniente, se dejan enfriar y, por lo tanto, se solidifican.

Las preparaciones de forma líquida incluyen las soluciones, las suspensiones, y las emulsiones como las soluciones de agua o agua / propilenglicol. Para inyección parenteral, las preparaciones líquidas pueden formularse en solución en una solución acuosa de polietilenglicol, salina isotónica, 5% de glucosa acuosa, y similares. Las soluciones acuosas apropiadas para uso oral pueden prepararse por medio de la disolución del componente activo en agua, y la incorporación de colorantes apropiados, saborizantes, agentes estabilizantes y espesantes, si se desea. Las suspensiones acuosas apropiadas para uso oral pueden realizarse por medio de la dispersión del componente activo dividido finamente en agua, y su mezcla con un material viscoso, como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, u otros agentes de suspensión conocidos.

También se incluyen las preparaciones con forma sólida que deben convertirse, apenas antes del uso, en preparaciones de forma líquida para administración oral. Dichas formas líquidas incluyen las soluciones, las suspensiones, y las emulsiones. Estas preparaciones pueden contener, además del

componente activo, colorantes, saborizantes, estabilizadores, reguladores de pH, endulzantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes, y similares. Las ceras, los polímeros, las micropartículas y similares pueden utilizarse para preparar formas de dosificación de liberación prolongada, También se pueden emplear las bombas osmóticas para liberar el compuesto activo en forma uniforme durante un período prolongado.

Las preparaciones farmacéuticas de la invención se encuentran, con preferencia, en forma de dosis unitaria. En tal forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del compuesto activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, en la cual el envase contiene cantidades individuales de preparación, como tabletas, cápsulas, y polvos envasados en frascos ampolla o ampollas. Además, la forma de dosificación unitaria puede ser una cápsula, comprimido, cachet, o pastilla por sí misma, o puede ser el número apropiado de cualquiera de estos en forma envasada.

La dosis terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula I generalmente será de aproximadamente 1 mg / kg de peso corporal por día. Las dosis típicas en adultos será de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 800 mg por día. La

44
410

cantidad de componente activo en una preparación de dosis unitaria puede variarse o ajustarse de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 500 mg, con preferencia, aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 100 mg de acuerdo con la aplicación en particular y de la potencia del componente activo. La composición puede también, si se desea, .contener otros agentes terapéuticos compatibles. Se administra a un sujeto que necesita tratamiento con un compuesto de la Fórmula I una dosis de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg por día, ya sea en una sola dosis o en dosis múltiples durante un período de 24 horas.

Los compuestos de la presente invención son capaces de ligarse, y de inhibir su actividad, con las proteínas que tienen la capacidad de fosforilar otras proteínas, como cdks, PDGFr, FGFr, c-Src, y EGFr-FL. Los Cdk's forman complejos con las ciclinas, y estos complejos fosforilan las proteínas esenciales, lo que permite a las células proceder en el ciclo celular (Meijer L., *Progress in Cell Cycle Research*, 1995; 1: 351 - 363). Los compuestos de esta invención inhiben esta fosforilación y, por lo tanto, pueden utilizarse como agentes anti-proliferativos para el tratamiento del cáncer y / o la restenosis y otras enfermedades proliferativas.

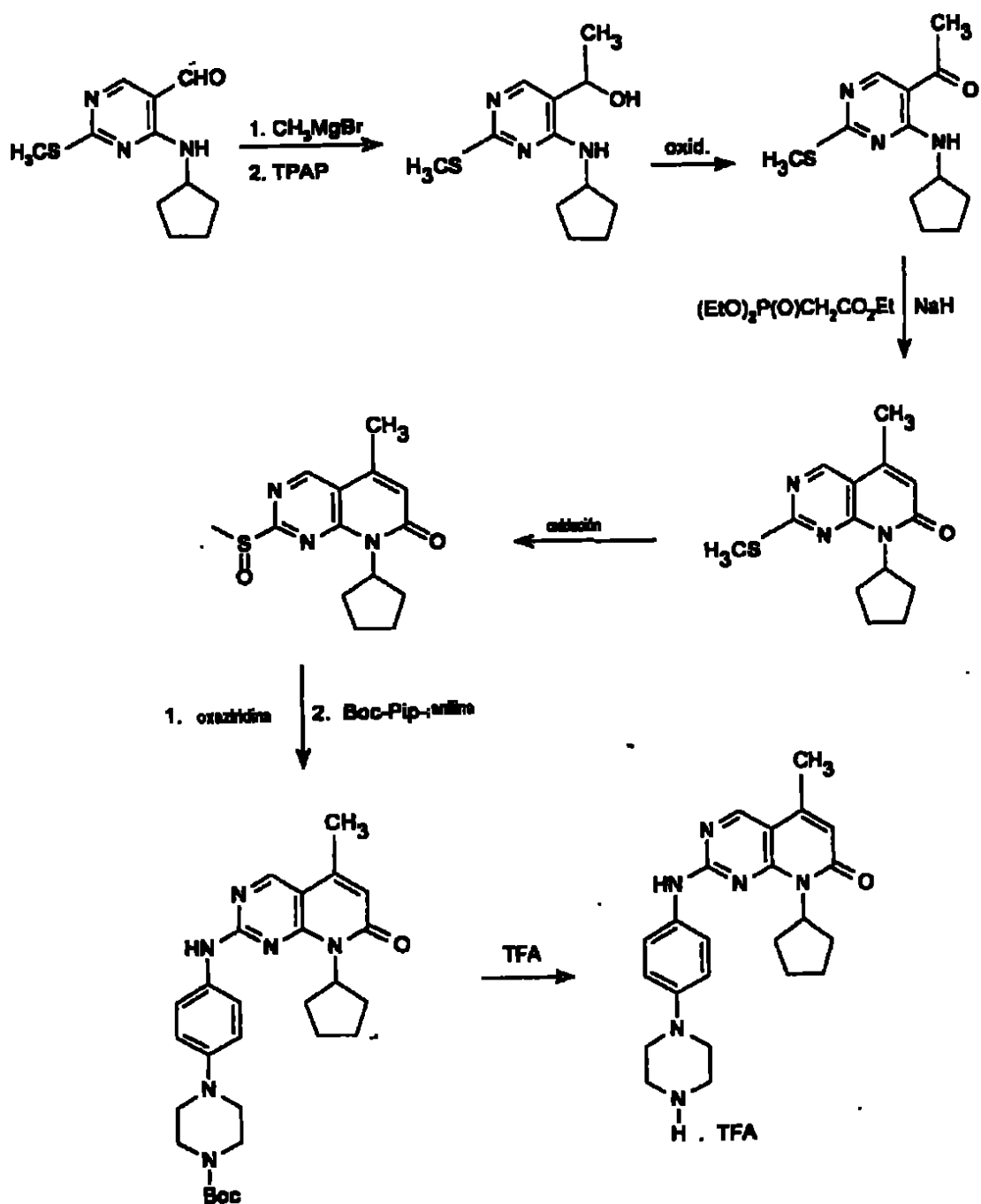
27/12/45
471

Debido a su actividad inhibidora contra los cdks y otras cinasas, los compuestos de la presente invención también son herramientas útiles de investigación para estudiar el mecanismo de acción de estas cinasas, ya sea in vitro como in vivo.

Los ejemplos que se presentan a continuación tienen como finalidad ilustrar las realizaciones particulares de la invención, y no intentan limitar, bajo ningún concepto, el alcance de la memoria descriptiva o de las reivindicaciones.

En los Esquemas 1 y 2 se muestra una ilustración de la preparación de los compuestos de la presente invención.

Esquema 1



~~22/47~~
473

Esquema 2

.

O

.

Q

.

Aquellos que tienen experiencia en el arte reconocerán que los materiales iniciales pueden variar y se pueden emplear pasos adicionales para producir los compuestos contemplados en la presente invención, como se demuestra por medio de los siguientes ejemplos.

○ Como se observa en los Esquemas 1 y 2, se somete a reacción un 4-amino sustituido-2-metansufanil-pirimidin-5-carboxaldehído con un compuesto organometálico, como, por ejemplo, reactivo de Grignard, para obtener el alcohol secundario correspondiente. Posteriormente se oxida el alcohol para obtener la cetona. Entonces se somete a reacción la cetona con fosfonoacetato de trialquilo en presencia de una base para producir la correspondiente 8-sustituido-5-alkil-2-metilsufanil-8H-pirido[2,3-d] pirimidin-7-ona. Luego se halogena la pirido-pirimidina en la posición 6 con un agente halogenante común como, por ejemplo, N-bromosuccinimida (NBS). EL derivado de 2-metilsulfanilo se oxida para obtener el correspondiente metilsufóxido, que posteriormente se trata con una anilina deseada para obtener el compuesto de 2-fenilamino de la invención.

○

479
48
45

Las revelaciones en esta solicitud de todos los artículos y referencias incluyendo patentes son incorporadas a la presente como referencia.

La invención se ilustra, de un modo adicional, por medio de los siguientes ejemplos detallados que no se construyeron a modo de límite del alcance o del espíritu de los procedimientos específicos que se describen en ellos.

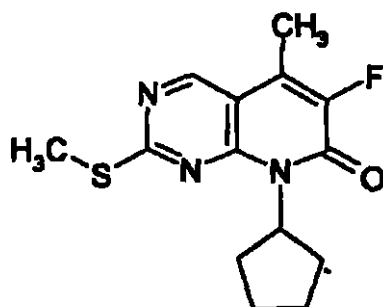
Los materiales iniciales y los varios intermediarios de síntesis utilizados en la síntesis de los compuestos de la invención pueden obtenerse de fuentes comerciales, prepararse a partir de compuestos orgánicos disponibles en el mercado, o prepararse por medio del uso de métodos de síntesis conocidos.

Ejemplos representativos de métodos para preparar intermedios de la presente invención se establecen a continuación.

EJEMPLO 1

8-Ciclopentil-6-fluoro-5-metil-2-metilsulfanil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

~~40/60~~
416

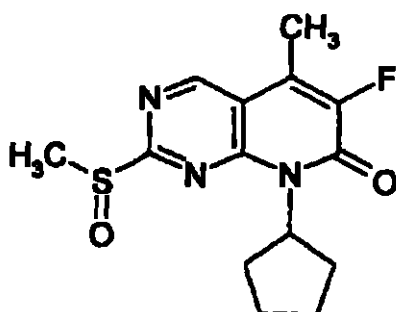


Se suspende NaH (771 mg, 19,3 mmol) en THF anhidro (20 mL), y la mezcla se enfría hasta alcanzar los 0 °C en un baño de hielo. Se agrega 2-fluoro-2-fosfonoacetato de trietilo (3,9 mL, 19,3 mmol) por goteo con agitación, y se agita la solución a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agrega una solución de 1-(4-ciclopentilamino-2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-etanona en THF seco (40 mL) se agrega por medio de una cánula, y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente por la noche. Se inactiva la reacción por medio del agregado de H₂O (0,5 mL), y el THF se evapora al vacío. Se divide el residuo entre acetato de etilo y cloruro de sodio acuoso saturado. Se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo, y las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄. Luego de la eliminación del agente secante y la evaporación del solvente, el producto bruto se purifica por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 20% - 30% en hexanos) para producir el compuesto sólido incoloro (0,61 g, 23%).

~~10/31~~
477

EJEMPLO 2

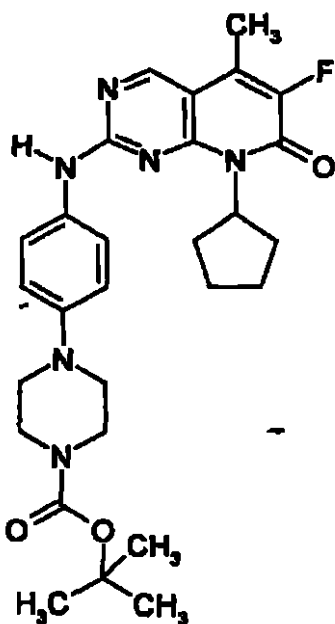
8-Ciclopentil-6-fluoro-2-metansulfinil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona



Se disolvieron 8-Ciclopentil-6-fluoro-5-metil-2-metilsulfanil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (0,61 g, 2,08 mmol) y 3-fenil-1-p-nitrofenilsulfoniloxaziridina (0,65 g, 2,5 mmol) se disuelve en CH₂Cl₂ (20 mL) y se agita durante la noche a temperatura ambiente. Luego de la evaporación del solvente, el producto bruto se purifica por medio de cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 80% - 100% en hexanos) para suministrar el producto como un sólido de color blanco (0,55 g, 86%).

EJEMPLO 3

Éster ter-butílico del ácido 4-[4-(8-Ciclopentil-6-fluoro-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-fenil]-piperazina-1-carboxílico



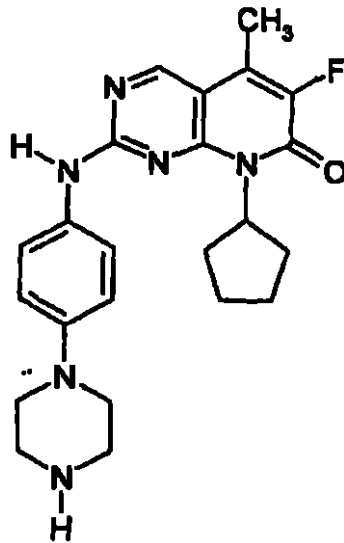
Se suspenden 8-Ciclopentil-6-fluoro-2-metanesulfinil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (0,3 g, 0,97 mmol) y 4-(N-Boc-piperazin-1-il) anilina (0,548 g, 1,94 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y calentado a 80°C. Después de las 12 horas se agrega DMSO anhidro (2,5 mL), y se eleva la temperatura a 100 °C. Se continúa aplicando calor durante 24 horas, luego de lo cual la mezcla de reacción se enfría hasta alcanzar los 24 °C y se divide entre acetato de etilo y sodio acuoso saturado por medio bicarbonato. Se separa la fase orgánica y se lava con H₂O, y luego con cloruro saturado de sodio acuoso. Luego de

~~58~~
419

secar sobre MgSO_4 anhidro, se evapora el solvente, y el residuo se purifica por medio de cromatografía en gel de sílice para suministrar un compuesto sólido de color amarillo (0,23 g, 45%).

EJEMPLO 4

8-Ciclopentil-6-fluoro-5-metil-2-(4-piperazin-1-il-fenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona



Se disuelve éster ter-butílico del ácido 4-[4-(8-Ciclopentil-6-fluoro-5-metil-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-fenil]-piperazina-1-carboxílico (0,23 g, 0,44 mmol) en una mezcla de 1 : 1 de ácido trifluoroacético (TFA) / CH_2Cl_2 (20 mL) y se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La evaporación de los solventes, seguida por el agregado de éter dietílico anhidro,

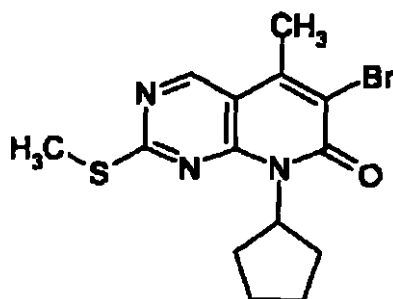
480

produjeron un sólido de color naranja (compuesto 34) que se obtiene por medio de filtración (0,21 g, 74%). Pf 254 -255 °C.

$C_{23}H_{27}N_6OF \cdot 1,93$ TFA: Calculado C, 50,21; H, 4,54, N, 13,08; Encontrado: C, 49,83, H, 4,45; N, 12,99.

EJEMPLO 5

6-Bromo-8-ciclopentil-5-metil-2-metilsulfanil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

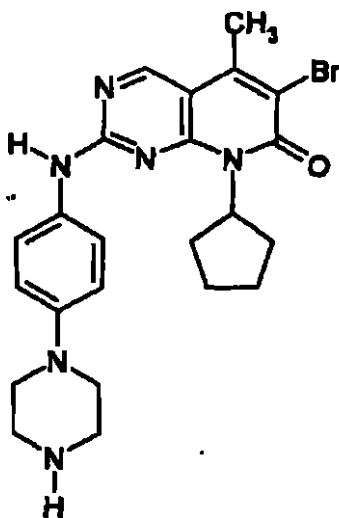


Se disuelve 8-Ciclopentil-5-metil-2-metilsulfanil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (1 g, 3,64 mmol) en DMF anhidro (15 mL) y se agrega N-bromosuccinimida (0,97 g, 5,45 mmol) seguido de benzoilperóxido (0,13 g, 0,5 mmol). La solución resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se divide, entonces, entre acetato de etilo y H_2O . La fase orgánica se lava con H_2O , y luego con solución acuosa de cloruro de sodio saturado y se seca sobre $MgSO_4$. La eliminación del agente secante y la evaporación del solvente

produjeron el compuesto deseado del título (0,86 g, 66%) que se usa sin purificación adicional.

EJEMPLO 6

6-Bromo-8-ciclopentil-5-metil-2-(4-piperazin-1-il-fenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

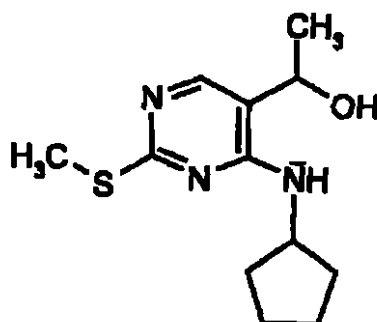


Se oxida 6-Bromo-8-ciclopentil-5-metil-2-metilsulfanil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona y la cadena lateral se agrega y desprotege como se describió anteriormente para 8-ciclopentil-6-fluoro-5-metil-2-metilsulfanil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona para suministrar 6-Bromo-8-ciclopentil-5-metil-2-(4-piperazin-1-il-fenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (compuesto 35). Pf > 200°C (dec)

C₂₃H₂₇N₆OBr 1,9 TFA: Calculado C, 45,90; H, 4,15; N, 11,97, Encontrado: C, 45,53; H, 4,09; N, 11,76.

EJEMPLO 7

1-(4-Ciclopentilamino-2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-etan-1-ol



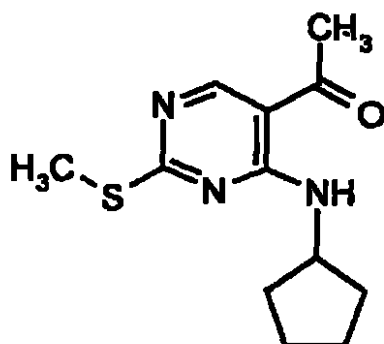
Se disuelve 4-Ciclopentilamino-2-metanesulfanil-pirimidina-5-carboxaldehído (1,1 g, 4,64 mmol) en tetrahidrofuran (30 mL) en nitrógeno y luego se enfría con un baño de hielo. A esta solución clara se agrega lentamente bromuro metílico de magnesio (4,4 mL, 13,2 mmol, 3 M en éter). La reacción se agita durante 1 hora con el baño de hielo aún en su lugar. La reacción se inactiva con una pequeña cantidad de cloruro de amonio acuoso saturado y luego se divide entre agua y acetato de etilo. Se separan las fases, y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera y luego se secan en sulfato de magnesio. Luego de la filtración, se remueve el solvente al vacío para obtener como rendimiento el compuesto del título como un aceite (1,09 g, 90%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1,42 - 1,59 (m, 5H), 1,60 - 1,76 (m, 4H), 2,04 - 2,06 (m, 2H), 2,49

483

(s, 3H), 4,38 - 4,43 (m, 1H), 4,69 - 4,74 (m, 1H), 6,28-6,30 (d, 1H), 7,57 (s, 1H).

EJEMPLO 8

1-(4-Ciclopentilamino-2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-etanona



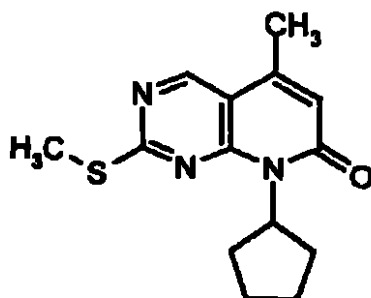
Se disuelve 1-(4-Ciclopentilamino-2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-etan-1-ol (1,09 g, 4,3 mmol) diclorometano. Luego, despues de una purga de nitrógeno se agrega lo siguiente en orden: tamices moleculares en polvo (4 angstrom), óxido de N-metil morfolina (1,07 g, 8,6 g), y perrutenato de tetrapropilamonio (0,227 g, 0,645 mmol). La mezcla de reacción se agita a por dos horas a temperatura ambiente y se agregan a medida que es necesario pequeñas cantidades adicionales de catalizador. La mezcla de reacción se pasa, entonces, a través de una columna de sílice (1 : 1, acetato de etilo : hexanos) para obtener como rendimiento el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro (0,74 g,

~~488~~
484

70%). ^1H NMR 400 MHz, CDCl_3): δ 1,51 - 1,78 (m, 6H), 2,02 - 2,08 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,53 (s, 3 H), 4,47 - 4,53 (m, 1H), 8,53 (s, 1H), 9,21 (s, 1H); MS (M+1) 252,2.

EJEMPLO 9

8-Ciclopentil-5-metil-2-metilsulfanil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona



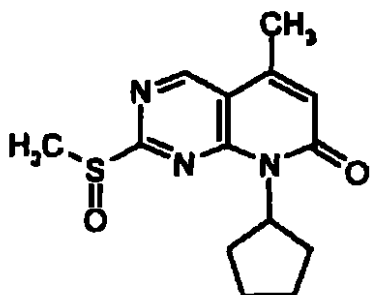
Se carga un frasco frío que contiene tetrahidrofurano (50 mL) con hidruro de sodio (1,05 g, 26,3 mmol, 60% dispersión en aceite mineral) en nitrógeno, y se agrega fosfonoacetato de trietilo. Se remueve el baño de frío, y se agita la mezcla a temperatura ambiente hasta que se torna una solución homogénea. Una solución de 1-(4-ciclopentilamino-2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-etanona (3,0 g, 11,9 mmol) en tetrahidrofurano (25 mL) es lentamente agregada al anion preformado. La mezcla de reacción es llevada hasta el reflujo hasta que se completa la reacción. La reacción es trabajada al diluir con agua y acetato de etilo. Siguiendo con la

~~484~~
69
485

separación de las fases , la capa orgánica es secada sobre sulfato de magnesio y concentrada en vacio hasta casi llegar a secarse. Se agrega hexano, y se mantiene el sólido bajo agitación vigorosa durante 5 minutos antes de filtrarlo para obtener como rendimiento el compuesto del título como un sólido naranja claro pálido (3,01 g, 92%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1,63 - 2,36 (m, 8H), 2,38 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 5,84 - 5,93 (m, 1H), 6,39 (s, 1H), 8,66 (s, 1H).

EJEMPLO 10

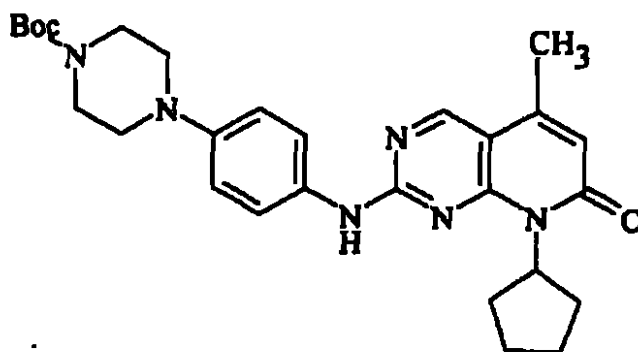
8-Ciclopentil-2-metansulfinil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona



Se disolvió 8-Ciclopentil-5-metil-2-metilsulfanil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (1,0 g, 3,63 mmol) en diclorometano (15 mL), y se agrega (±)-trans-2-(fenilsulfonil)-3-feniloxaziridina. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente por la noche, y luego la solución se pasa a través de una columna de sílice (MEOH al 2% en

~~490~~
485

0



Se disuelven 8-Ciclopentil-2-metanesulfinil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (0,7 g, 2,4 mmol) y 4-(4'-N-Boc-piperazinil)-anilina en dimetilsulfóxido (8 mL) y se calentó a 90 °C durante la noche. Luego, la mezcla de reacción se enfría hasta alcanzar la temperatura ambiente y se divide entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lava con carbonato sódico de hidrógeno, salmuera, y luego se seca en sulfato de magnesio. La eliminación del agente secante y la

~~481~~
481

concentration al vacío produce el compuesto del título como un sólido de color amarillo que es recrystalizado de agua y acetonitrilo (0,55 g, 45%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1,45, (s, 9H), 1,56 - 1,87 (m, 6H), 2,23 - 2,28 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 3,07 (m, 4H), 3,55 (m, 4H), 5,77 - 5,81 (m, 1H), 6,19 (s, 1H), 6,90 (d, 2H), 7,42 - 7,44 (d, 2H), 7,47 (s, 1H), 8,55 (s, 1H); MS (M+1) 505,1.

EJEMPLO 12

Los siguientes compuestos se prepararon, en esencia, de acuerdo con los procedimientos que se describieron en los Ejemplos 1 a 11 y como se ilustró en los Esquemas 1 y 2:

(a) 8-Ciclopentil-5-metil-2-(4-piperazin-1-il-fenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 1); pf > 215 °C (dec);

(b) 8-(1-Metiletil)-5-metil-2-(4-piperazin-1-il-fenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 2); punto de fusión > 235 °C (dec);

(c) 8-Ciclopentil-5-metil-2-(4-fluoro-3-metilfenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 3);

(d) 8-(1-Metiletil)-5-metil-2-(4-fluoro-3-metilfenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 4);

92
02
488

(e) 8-Ciclohexil-5-metil-2-(4-fluoro-3-metilfenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 5);

(f) 8-Ciclohexil-5-metil-2-[4-(4-propanoilpiperazin)-il]fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 6);

(g) 8-Ciclopentil-5-metil-2-[4-(4-propanoilpiperazin)-il]fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 7);
punto de fusion 235-237°C;

(h) 8-(1-Metiletil)-5-metil-2-[4-(4-propanoilpiperazin)-il]fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 8);
punto de fusión > 235-237 °C

(i) 8-Ciclohexil-5-metil-2-(4-piperazin-1-il-fenilanolino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 9);

(j) 8-Ciclopentil-5-metil-2-(4-piridilfenilamino)-8H-pirido [2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 10),

(k) 8-(1-Metiletil)-5-metil-2-(4-piridilfenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 11);

(l) 8-Ciclopentil-5-metil-2-[4-(3-aminopirrolidinil)-fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 12);
punto de fusión > 195 °C (dec);

(m) 8-(1-Metiletil)-5-metil-2-[4-(3-aminopirrolidinil)-fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 13);
punto de fusión > 227 - 229 °C

(n) N-(1-(4-[(8-ciclopentil-5-metil-7-oxo(8-hidropiridino[2,3-d]pirimidin-2-il))amino]fenilpirrolidin-3-il)-3,3-dimetilbutanamida (Compuesto 14);

(o) N-(1-{4-[(5-metil-8-(1-metiletil)-7-oxo(8-hidropiridino [2,3-d]pirimidin-2-il))amino]fenil}pirrolidin-3-il)-3,3-dimetilbutanamida (Compuesto 15);

(p) 8-Ciclopentil-5-metil-2-(3-cloro-4-piperazin-1-il-fenilamino) -8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 16);
punto de fusión > 234 - 237 °C

(q) 8-Ciclohexil-5-metil-2-(3-cloro-4-piperazin-1-il-fenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 17);

(r) 8-(1-Metiletil)-5-metil-2-(3-cloro-4-piperazin-1-il-fenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 18);

(s) 8-Ciclopentil-6-fluoro-5-metil-2-(3-cloro-4-piperazin-1-il-fenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 19);

(t) 8-Ciclohexil-6-fluoro-5-metil-2-(3-cloro-4-piperazin-1-il-fenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 21);

(u) 8-(1-Metiletil)-6-fluoro-5-metil-2-(3-cloro-4-piperazin-1-il-fenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 20);

(v) 8-Ciclopentil-5-metil-2-(3-cloro-4-morfolin-4-il-fenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 22);

(w) 8-(1-Metiletil)-5-metil-2-(3-cloro-4-morfolin-4-il-fenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 23);

(x) 8-Ciclohexil-5-metil-2-(3-cloro-4-morfolin-4-il-fenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 24);

(y) 2-((3-cloro-4-[4-(3-morfolin-4-ilpropil)piperidil]-fenil}amino)-8-ciclopentil-5-metil-8-hidropiridino[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 25);

(z) 2-((3-cloro-4-[4-(3-morfolin-4-ilpropil)piperidil]-fenil} amino)-8-(1-metiletil)-5-metil-8-hidropiridino[2,3-d]-pirimidin-7-ona (Compuesto 26);

(aa) 2-((3-cloro-4-[4-(3-morfolin-4-ilpropil)piperidil]-fenil}amino)-8-ciclohexil-5-metil-8-hidropiridino[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 27);

(bb) 2-((3-cloro-4-[4-(3-piperazinilpropil)piperidil]fenil}-amino)-8-ciclopentil-6-fluoro-5-metil-8-hidropiridino[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 28);

(cc) 2-((3-cloro-4-[4-(3-piperazinilpropil)piperidil]-fenil} amino)-8-(1-metiletil)-6-fluoro-5-metil-8-hidropiridino-[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 29);

(dd) 2-((3-cloro-4-[4-(3-piperazinilpropil)piperidil]-fenil}amino)-8-ciclohexil-6-fluoro-5-metil-8-hidropiridino-[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 30); punto de fusión > 80 °C

(ee) 2-((3-cloro-4-[4-(3-piperazinilpropil)piperidil]-fenil}amino)-8-ciclopentil-5-metil-8-hidropiridino[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 31);

(ff) 2-((3-cloro-4-[4-(3-piperazinilpropil)piperidil]-fenil}amino)-8-(1-metiletil)-5-metil-8-hidropiridino-[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 32);

100
65
441

(gg) 2-({3-cloro-4-[4-(3-piperazinilpropil)piperidil]-
fenil}amino)-8-ciclohexil-5-metil-8-hidropiridino[2,3-
d]pirimidin-7-ona (Compuesto 33);

(gg2) trifluoroacetato de 8-Ciclopentil-2-[4-
(piperazin-1-il)-fenilamino]-6-fluoro-5-metil-8H-pirido[2,3-
d]pirimidin-7-ona (Compuesto 34); pf 254-255°C;

(gg3) trifluoroacetato de 8-Ciclopentil-2-[4-(piperazin-1-
il)-fenilamino]-6-bromo-5-metil-8H-pirido[?,3-d]pirimidin-7-
ona (Compuesto 35); punto de fusión > 200 °C

(hh) Clorhidrato de 8-Ciclopentil-2-[4-(3,5-dimetil-
piperazin-1-il)-fenilamino]-6-fluoro-5-metil-8H-pirido[2,3-
d]pirimidin-7-ona (Compuesto 36); punto de fusión > 220 °C

(ii) 8-Ciclopentil-2-(3-fluoro-4-piperazin-1-il-
fenilamino) -5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona
(Compuesto 37);

(jj) clorhidrato de 6-Bromo-8-ciclopentil-2-[4-(3,5-
dimetil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-metil-8H-pirido[2,3-
d]pirimidin-7-ona (Compuesto 38); punto de fusión > 230 °C

(kk) 8-Ciclopentil-6-fluoro-2-(3-fluoro-4-piperazin-1-il-
fenilamino)-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto
39);

(ll) 6-Bromo-8-ciclopentil-2-(3-fluoro-4-piperazin-1-il-
fenilamino)-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto
40);

496
492

(mm) 8-Ciclopentil-2-[4-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 41);

(nn) 2-(3-Cloro-4-piperazin-1-il-fenilamino)-8-ciclopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 42);

(oo) 2-(3-Cloro-4-piperazin-1-il-fenilamino)-8-ciclopentil-6-fluoro-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 43);

(pp) 6-Bromo-2-(3-cloro-4-piperazin-1-il-fenilamitio)-8-ciclopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 44);

(qq) trifluoroacetato de 8-Ciclopentil-5-metil-2-(4-morfolin-4-il-fenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 45); punto de fusión > 227 - 229 °C

(rr) 8-Ciclopentil-6-fluoro-5-metil-2-(4-morfolin-4-il-fenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 46);

(ss) 6-Bromo-8-ciclopentil-5-metil-2-(4-morfolin-4-il-fenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 47);

(tt) 8-Ciclopentil-2-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenilamino)-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 48);

(uu) 8-Ciclopentil-6-fluoro-2-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenilamino)-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 49);

42
57
493

(vv) 6-Bromo-8-ciclopentil-2-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenilamino)-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 50);

(ww) 2-(3-Cloro-4-morfolin-4-il-fenilamino)-8-ciclopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 51);

(xx) 2-(3-Cloro-4-morfolin-4-il-fenilamino)-8-ciclopentil-6-fluoro-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 52);

(yy) 6-Bromo-2-(3-cloro-4-morfolin-4-il-fenilamino)-8-ciclopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 53);

(zz) 8-Ciclopentil-5-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-il]-fenilamino}-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 54); punto de fusión > 198-199 °C

(aaa) 8-Ciclopentil-6-fluoro-5-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-il]-fenilaminol-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 55);

(bbb) 6-Bromo-8-ciclopentil-5-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetil)-piperazin-1-il]-fenilamino}-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 56);

(ccc) trifluoroacetato de 8-Ciclopentil-5-metil-2-{4-[4-(3-piperazin-1-il-propil)-piperidín-1-il]-fenilamino}-8H-pirido [2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 57); punto de fusión > 80 °C

498
88
494

(ddd) 8-Ciclopentil-6-fluoro-5-metil-2-{4-[4-(3-piperazin-1-il-propil)-piperidin-1-il]-fenilamino}-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 58); punto de fusión > 230 °C

(eee) 6-Bromo-8-ciclopentil-5-metil-2-{4-[4-(3-piperazin-1-il-propil)-piperidin-1-il]-fenilamino}-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 59);

(fff) 8-Ciclopentil-5-metil-2-{4-[4-(3-morfolin-4-il-propil)-piperidin-1-il]-fenilamino}-8H-pirido[2,,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 60);

(ggg) 8-Ciclopentil-6-fluoro-5-metil-2-{4-[4-(3-morfolin-4-il-propil)-piperidin-1-il]-fenilamino}-8H-pirido[2,3-j]pirimidin-7-ona (Compuesto 61);

(hhh) 6-Bromo-8-ciclopentil-5-metil-2-{4-[4-(3-morfolin-4-il-propil)-piperidin-1-il]-fenilamino}-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 62);

(iii) 6-Bromo-8-ciclopentil-5-metil-2-{4-[4-(3-morfolin-4-il-propil)-piperidin-1-il]-fenilamino}-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 63);

(jjj) 2-(4-{4-[3-(3-Amino-pirrolidin-1-il)-propil]-piperidin-1-il}-fenilamino)-8-ciclopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d] pirimidin-7-ona (Compuesto 64);

(kkk) 2-(4-{4-[3-(3-Amino-pirrolidin-1-il)-propil]-piperidin-1-il}-fenilamino)-8-ciclopentil-6-fluoro-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 65);

494
209
495

(lll) 2-(4-{4-[3-(3-Amino-pirrolidin-1-il)-propil]-piperidin-1-il}-fenilamino)-6-bromo-8-ciclopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 66);

(mmm) 8-Ciclopentil-2-{3-fluoro-4-[4-(3-piperazin-1-il-propil)-piperidin-1-il]-fenilamino}-5-metil-8H-pirido[2,3-d] pirimidin-7-ona (Compuesto 67);

(nnn) 8-Ciclopentil-6-fluoro-2-{3-fluoro-4-[4-(3-piperazin-1-il-propil)-piperidin-1-il]-fenilamino}-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 68);

(ooo) 6-Bromo-8-ciclopentil-2-{3-fluoro-4-[4-(3-piperazin-1-il-propil)-piperidin-1-il]-fenilaminol-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 69);

(ppp) 8-Ciclopentil-2-{3-fluoro-4-[4-(3-morfolin-4-il-propil)-piperidin-1-il]-fenilaminol-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 70);

(qqq) 8-Ciclopentil-6-fluoro-2-{3-fluoro-4-[4-(3-morfolin-4-il-propil)-piperidin-1-il]-fenilamino}-5-metil-8H-pirido[2,3-d]-pirimidin-7-ona (Compuesto 71);

(rrr) 6-Bromo-8-ciclopentil-2-{3-fluoro-4-[4-(3-morfolin-4-il-propil)-piperidin-1-il]-fenilamino}-5-metil-8H-pirido[2,3-d]-pirimidin-7-ona (Compuesto 72);

(sss) 2-[4-(3-Amino-pirrolidin-1-il)-fenilamino]-8-ciclopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 73); punto de fusión > 215 °C (dec);

496

(ttt) 2-[4-(3-Amino-pirrolidin-1-il)-fenilamino]-8-ciclopentil-6-fluoro-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona
(Compuesto 74);

(uuu) 2-[4-(3-Amino-pirrolidin-1-il)-fenilamino]-6-bromo-8-ciclopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona
(Compuesto 75);

(vvv) 2-[4-(3-Amino-pirrolidin-1-il)-3-fluoro-fenilamino]-8-ciclopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona
(Compuesto 76);

(www) 2-[4-(3-Amino-pirrolidin-1-il)-3-fluoro-fenilamino]-8-ciclopentil-6-fluoro-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona
(Compuesto 77);

(xxx) 2-[4-(3-Amino-pirrolidin-1-il)-3-fluoro-fenilamino]-6-bromo-8-ciclopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona
(Compuesto 78);

(yyy) 8-Ciclopentil-5-metil-2-[4-[3-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-pirrolidin-1-il]-fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona trifluoroacetato de (Compuesto 79); punto de fusión > 160 °C

(zzz) 8-Ciclopentil-6-fluoro-5-metil-2-[4-[3-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-pirrolidin-1-il]-fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 80);

(aaaa) 6-Bromo-8-ciclopentil-5-metil-2-[4-[3-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-pirrolidin-1-il]-fenilamino]-8H-pirido[2,3 d]pirimidin-7-ona (Compuesto 81);

501
487

(bbbb) trifluoroacetato de 2-[4-(3-Amino-pirrolidin-1-il)-3-cloro-fenilamino]-8-ciclopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 82); punto de fusión > 215 °C (dec);

(cccc) 2-[4-(3-Amino-pirrolidin-1-il)-3-cloro-fenilamino]-8-ciclopentil-6-fluoro-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 83); punto de fusión > 221 °C

(dddd) 2-[4-(3-Amino-pirrolidin-1-il)-3-cloro-fenilamino]-6-bromo-8-ciclopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 84);

(eeee) 2-[4-(3-Aminometil-4-trifluorometil-pirrolidin-1-il)-fenilamino]-8-ciclopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 85);

(ffff) 2-[4-(3-Aminometil-4-trifluorometil-pirrolidin-1-il)-fenilamino]-8-ciclopentil-6-fluoro-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 86);

(gggg) 2-[4-(3-Aminometil-4-trifluorometil-pirrolidin-1-il)-fenilamino]-6-bromo-8-ciclopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 87);

(hhhh) 2-[4-(3-Trifloroetilaminometil-pirrolidin-1-il)-fenilamino]-8-ciclopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 88);

(iiii) 2-[4-(3-Trifloroetilaminometil-pirrolidin-1-il)-fenilamino]-8-ciclopentil-6-fluoro-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 89);

502
72
498

(jjjj) 2-[4-(3-Trifloroetilaminometil-pirrolidin-1-il)-
fenilamino]-6-bromo-8-ciclopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]-
pirimidin-7-ona (Compuesto 90);

(kkkk) clorhidrato de 8-Ciclopentil-2-[4-(3,3-dimetil-
piperazin-1-il)-fenilamino]-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-
7-ona (Compuesto 91); punto de fusión > 150 °C (dec);

(llll) 8-Ciclopentil-2-[4-(3,3-dimetil-piperazin-1-il)-
fenilamino]-6-fluoro-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona
(Compuesto 92);

(mmmm) Clorhidrato de 6-Bromo-8-ciclopentil-2-[4-(3,3-
dimetil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-metil-8H-pirido[2,3-
d]pirimidin-7-ona (Compuesto 93); punto de fusión > 200 °C
(dec);

(nnnn) 8-Ciclopentil-5-metil-2-[4-(3,3,4-trimetil-
piperazin-1-il)-fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona
(Compuesto 94);

(oooo) 8-Ciclopentil-6-fluoro-5-metil-2-[4-(3,3,4-
trimetil-piperazin-1-il)-fenilamino]-8H-pirido[2,3-
d]pirimidin-7-ona (Compuesto 95);

(pppp) 6-Bromo-8-ciclopentil-5-metil-2-[4-(3,3,4-trimetil-
piperazin-1-il)-fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona
(Compuesto 96);

(qqqq) 2-[4-(4-Acetil-piperazin-1-il)-fenilamino]-8-
ciclopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto
97);

(rrrr) 2-[4-(4-Acetil-piperazin-1-il)-fenilamino]-8-ciclopentil-6-fluoro-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona
(Compuesto 98); 267-269°C;

(ssss) 2-[4-(4-Acetil-piperazin-1-il)-fenilamino]-6-bromo-8-ciclopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona
(Compuesto 99);

(tttt) 8-Ciclopentil-2-{4-[4-(2-hidroxi-etil)-3,5-dimetil-piperazin-1-il]-fenilamino}-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 100); punto de fusión > 156-159 °C

(uuuu) 8-Ciclopentil-6-fluoro-2-{4-[4-(2-hidroxi-etil)-3,5-dimetil-piperazin-1-il]-fenilamino}-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 101);

(vvvv) 6-Bromo-8-ciclopentil-2-{4-[4-(2-hidroxi-etil)-3,5-dimetil-piperazin-1-il]-fenilamino}-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 102);

(www) clorhidrato de 8-Ciclopentil-5-metil-2-(4-perhidro-1,4-diazepin-1-il-fenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona
(Compuesto 103); punto de fusión > 172 °C (dec);

(xxxx) clorhidrato de 8-Ciclopentil-6-fluoro-5-metil-2-(4-perhidro-1,4-diazepin-1-il-fenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 104); punto de fusión > 192 °C (dec);

(yyyy) 6-Bromo-8-ciclopentil-5-metil-2-(4-perhidro-1,4-diazepin-1-il-fenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona
(Compuesto 105);

~~504~~
74
500

(zzzz) 8-Ciclopentil-5-metil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 106); punto de fusión > 211-213 °C;

(aaaaa) 8-Ciclopentil-6-fluoro-5-metil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 107);

(bbbbb) 6-Bromo-8-ciclopentil-5-metil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 108);

(ccccc) 8-Ciclopentil-5-metil-2-[4-(4-metil-perhidro-1,4-diazepin-1-il)-fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 109); pf > 185°C (dec);

(ddddd) 8-Ciclopentil-6-fluoro-5-metil-2-[4-(4-metil-perhidro-1,4-diazepin-1-il)-fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 110);

(eeeeee) 6-Bromo-8-ciclopentil-5-metil-2-[4-(4-metil-perhidro-1,4-diazepin-1-il)-fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 111);

(ffffff) ácido {4-[4-(8-Ciclopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-fenil]-piperazin-1-il}-acético (Compuesto 112);

(ggggg) ácido {4-[4-(8-Ciclopentil-6-fluoro-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-fenil]-piperazin-1-il}-acético (Compuesto 113);

(hhhhh) ácido {4-[4-(6-Bromo-8-ciclop-entil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-fenil]-piperazin-1-il}-acético (Compuesto 114);

(iiiiii) 8-Ciclopentil-5-metil-2-(4-{4-[3-(1H-tetrazol-5-il)-propil]-piperidin-1-il}-fenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 115);

(jjjjjj) 8-Ciclopentil-6-fluoro-5-metil-2-(4-{4-[3-(1H-tetrazol-5-il)-propil]-piperidin-1-il}-fenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 116);

(kkkkkk) 6-Bromo-8-ciclopentil-5-metil-2-(4-{4-[3-(1H-tetrazol-5-il)-propil]-piperidin-1-il}-fenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 117);

(llllll) 8-Ciclopentil-5-metil-2-(4-{4-[3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)-propil]-piperidin-1-il}-fenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 118);

(mmmmm) 8-Ciclopentil-6-fluoro-5-metil-2-(4-{4-[3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)-propil]-piperidin-1-il}-fenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 119);

(nnnnn) 6-Bromo-8-ciclopentil-5-metil-2-(4-{4-[3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)-propil]-piperidin-1-il}-fenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 120);

(ooooo) 8-Ciclopentil-5-metil-2-(4-{4-[3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-sulfinil)-propil]-piperidin-1-il}-fenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 121);

(ppppp) 8-Ciclopentil-6-fluoro-5-metil-2-(4-{4-[3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-sulfinil)-propil]-piperidin-1-il}-fenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 122);

(qqqqq) 6-Bromo-8-ciclopentil-5-metil-2-(4-{4-[3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-sulfinil)-propil]-piperidin-1-il}-fenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 123);

(rrrrr) 8-Ciclopentil-5-metil-2-(4-{4-[3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-sulfonyl)-propil]-piperidin-1-il}-fenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 124);

(sssss) 8-Ciclopentil-6-fluoro-5-metil-2-(4-{4-[3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-sulfonyl)-propil]-piperidin-1-il}-fenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 125);

(ttttt) 6-Bromo-8-ciclopentil-5-metil-2-(4-{4-[3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-sulfonyl)-propil]-piperidin-1-il}-fenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 126);

(uuuuu) N-(2-{1-[4-(8-Ciclopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-fenil]-piperidin-4-il}-etil)-N-hidroxi-acetamida (Compuesto 127);

(vvvvv) N-(2-{1-[4-(8-Ciclopentil-6-fluoro-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-fenil]-piperidin-4-il}-etil)-N-hidroxi-acetamida (Compuesto 128);

(wwwww) N-(2-{1-[4-(6-Bromo-8-ciclopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-fenil]-piperidin-4-il}-etil)-N-hidroxi-acetamida (Compuesto 129);

(xxxxx) N-(3-{1-[4-(8-Ciclopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-fenil]-piperidin-4-il}-propil)-N-hidroxi-acetamida (Compuesto 130);

(yyyyy) N-(3-{1-[4-(8-Ciclopentil-6-fluoro-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-fenil]-piperidin-4-il}-propil)-N-hidroxi-acetamida (Compuesto 131);

(zzzzz) N-(3-{1-[4-(6-Bromo-8-ciclopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-fenil]-piperidin-4-il}-propil)-N-hidroxi-acetamida (Compuesto 132);

(aaaaaa) 2-(Benzofuran-5-ilamino)-8-ciclopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 133);

(bbbbbb) 8-Ciclopentil-2-(1H-indol-5-ilamino)-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 134);

(cccccc) 2-(Benzo[b]tiofen-5-ilamino)-8-ciclopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 135);

(dddddd) 8-Ciclopentil-2-(2,3-dimetil-1H-indol-5-ilamino)-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 136);

(eeeeee) 2-(9H-Carbazol-3-ilamino)-8-ciclopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 137);

(ffffff) 8-Ciclopentil-2-(1H-indazol-5-ilamino)-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 138);

(gggggg) 2-(2-Acetil-benzofuran-5-ilamino)-8-ciclopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 139);

(hhhhhh) 8-Ciclopentil-5-metil-2-(4-morfolin-4-il-fenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 140);
punto de fusión > 227-229 °C

(iiiiii) 8-Ciclopentil-2-[4-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 141);

(jjjjjj) trifluoroacetato de 2-(3-Cloro-4-piperazin-1-il-fenilamino)-8-ciclopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 142); punto de fusión > 234-237 °C

(kkkkkk) 8-Ciclopentil-5-metil-2-(4-piperidin-1-il-fenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 143);

(llllll) 8-Ciclopentil-5-metil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 144);

(mmmmmm) N-{1-[4-(8-Ciclopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-fenil]-piperidin-4-il}-acetamida (Compuesto 145);

(nnnnnn) trifluoroacetato de 8-Ciclopentil-5-metil-2-(4-piperazin-1-il-fenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 146); punto de fusión > 237-240 °C

5078
505

(oooooo) 8-Ciclopentil-6-fluoro-5-metil-2-(4-piperazin-1-il-fenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 147); punto de fusión > 254-255 °C

(pppppp) 6-Bromo-8-ciclopentil-5-metil-2-(4-piperazin-1-il-fenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 148); punto de fusion >200°C;

(qqqqqq) trifluoroacetato de 2-[3-Cloro-4-(3-amino-pirrolidin-1-il)-fenilamino]-8-ciclopentil-5-metil-8H-pirido [2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 149); punto de fusión > 215 °C (dec);

(rrrrrrr) 8-Ciclopentil-5-metil-2-[4-{4-(2,2,2-trifluoroetil)-piperazin-1-il}-fenilamino]-8H-pirido[2,3-d] pirimidin-7-ona (Compuesto 150); punto de fusión > 198-199 °C

(ssssss) 8-Ciclopentil-2-(4-fluoro-fenilamino)-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 151); punto de fusión > 217-220 °C

(ttttttt) 8-Ciclopentil-5-metil-2-fenilamino-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 152); punto de fusión > 180-183 °C

(uuuuuu) 8-Ciclopentil-2-(3,4-diclorofenilamino)-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 153); punto de fusión > 225-230 °C

(vvvvvvv) trifluoroacetato de 8-Isopropil-5-metil-2-(4-piperazin-1-il-fenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 154); punto de fusión > 235 °C (dec);

(wwwww) 8-Isopropil-5-metil-2-[4-(4-propionil-piperazin-1-il)-fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 155);

(xxxxxx) 8-Ciclohexil-5-metil-2-(4-piperazin-1-il-fenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 156);

(yyyyyy) 2-{4-[4-(3-Morfolin-4-il-propil)-piperidin-1-il]-fenilamino}-8-ciclohexil-6-fluoro-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 157); punto de fusión > 206-209 °C

(zzzzzz) 8-Ciclopentil-5-metil-2-[4-(2H-1,2,4-triazol-3-ilsulfanilmetil)-fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 158);

(aaaaaaa) 8-Ciclopentil-5-metil-2-[4-(2H-1,2,4-triazol-3-sulfinilmetil)-fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 159);

(bbbbbbb) 8-Ciclopentil-5-metil-2-[4-(2H-1,2,4-triazol-3-sulfonilmetil)-fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 160);

(ccccccc) 8-Ciclopentil-5-metil-2-[4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilmetil)-fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 161);

(ddddddd) 8-Ciclopentil-5-metil-2-{4-[2-(2H-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)-etil]-fenilamino}-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 162);

51
507

(eeeeeee) 8-Ciclopentil-5-metil-2-{4-[2-(2H-1,2,4-triazol-3-sulfinil)-etil]-fenilamino}-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 163);

(ffffff) 8-Ciclopentil-5-metil-2-{4-[2-(2H-1,2,4-triazol-3-sulfonyl)-etil]-fenilamino}-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 164);

(ggggggg) 8-Ciclopentil-5-metil-2-{4-[2-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-etil]-fenilamino}-8H-pirido[2,3-d] pirimidin -7-ona (Compuesto 165);

(hhhhhhh) 8-Ciclopentil-5-metil-2-{4-[3H-1,2,3-triazol-4-ilsulfanilmetil]-fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 166);

(iiiiiii) 8-Ciclopentil-5-metil-2-{4-[2-(3H-1,2,3-triazol-4-ilsulfanil)-etil]-fenilamino}-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 167);

(jjjjjjj) 8-Ciclopentil-5-metil-2-{4-[4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-piperidin-1-il]-fenilamino}-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 168);

(kkkkkkk) 8-Ciclopentil-5-metil-2-{4-[4-(2H-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)-piperidin-1-il]-fenilamino}-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 169);,

(lllllll) 8-Ciclopentil-5-metil-2-{4-[4-(2H-1,2,4-triazol-3-sulfinil)-piperidin-1-il]-fenilamino]-8H-pirido[2,3-d] pirimidin-7-ona (Compuesto 170);

(mmmmmmmm) 8-Ciclopentil-5-metil-2-{4-[4-(2H-1,2,4-triazol-3-sulfonil)-piperidin-1-il]-fenilamino}-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 171), pf 235 - 237 °C;

(nnnnnnnn) 8-Ciclopentil-5-metil-2-{4-[4-(2H-tetrazol-5-il)-piperidin-1-il]-fenilamino}-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 172);

(oooooooo) ácido 1-[4-(8-Ciclopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-fenil]-piperidine-4-carboxílico (1H-tetrazol-5-il)-amida (Compuesto 173);

(pppppppp) 8-Ciclopentil-5-metil-2-{4-[4-(3H-1,2,3-triazol-4-ilsulfanil)-piperidin-1-il]-fenilamino}-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 173);

(qqqqqqqq) 3-[4-(8-Ciclopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-fenil]-N-(1H-tetrazol-5-il)-propionamida (Compuesto 174);

(rrrrrrrr) 2-[4-(8-Ciclopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-fenoxi]-N-(1H-tetrazol-5-il)-acetamida (Compuesto 175);

(ssssssss) 8-Ciclopentil-5-metil-2-[4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilmetoxi)-fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 176); punto de fusión > 195 °C (dec);

(tttttttt) 8-Ciclopentil-5-metil-2-{4-[4-[2-(2H-1,2,4-triazol-3-sulfinil)-etil]-piperidin-1-il]-fenilamino}-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 177);

(uuuuuuu) 8-Ciclopentil-5-metil-2-{4-{4-[2-(2H-1,2,4-triazol-3-sulfonil)-etil]-piperidin-1-il)-fenilamino}-8H-pirido [2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 178);

(vvvvvvvv) 8-Ciclopentil-5-metil-2-{4-{4-[2-(3H-1,2,3-triazol-4-ilsulfanil)-etil]-piperidin-1-il)-fenilamino}-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 179);

(wwwwwww) 8-Ciclopentil-5-metil-2-{4-{4-[2-(2H-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)-etil]-piperidin-1-il)-fenilamino}-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 180); punto de fusión > 234-237 °C

(xxxxxxx) 8-Ciclopentil-5-metil-2-{4-{4-[2-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-etil]-piperidin-1-il)-fenilamino}-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 181);

(yyyyyyy) 8-Ciclopentil-5-metil-2-{4-{4-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1,2,3,5-oxatiadiazol-4-il)-piperidin-1-il]-fenilamino}-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 182);

(zzzzzzzz) 8-Ciclopentil-2-{4-{4-(2,2-dioxo-2,3-dihidro-1,2,3,5-oxatiadiazol-4-il)-piperidin-1-il]-fenilamino}-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 183);

(aaaaaaaa) 8-Ciclopentil-5-metil-2-{4-{4-(1-oxo-2,5-dihidro-1H-1,2,3,5-tiatriazol-4-il)-piperidin-1-il]-fenilamino}-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 184);

(bbbbbbbbb) 8-Ciclopentil-2-{4-{4-(1,1-dioxo-2,5-dihidro-1H-1,2,3,5-tiatriazol-4-il)-piperidin-1-il]-fenilamino}-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 185);

54
8
510

(cccccccc) N-{1-[4-(8-Ciclopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-fenil]-piperidina-4-carbonil}-metanesulfonamida (Compuesto 186);

(dddddddd) 8-Ciclopentil-5-metil-2-{4-[3-(2H-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)-pirrolidin-1-il]-fenilamino}-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 187);

(eeeeeeee) 8-Ciclopentil-5-metil-2-{4-[3-(2H-1,2,4-triazol-3-sulfinil)-pirrolidin-1-il]-fenilamino}-8H-pirido[2,3-d] pirimidin-7-ona (Compuesto 188);

(ffffffff) 8-Ciclopentil-5-metil-2-{4-[3-(2H-1,2,4-triazol-3-sulfonil)-pirrolidin-1-il]-fenilamino}-8H-pirido[2,3-d] pirimidin-7-ona (Compuesto 189);

(gggggggg) 8-Ciclopentil-5-metil-2-{4-[3-(3H-1,2,3-triazol-4-ilsulfanil)-pirrolidin-1-il]-fenilamino}-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 190);

(hhhhhhh) 8-Ciclopentil-5-metil-2-{4-[3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-pirrolidin-1-il]-fenilamino}-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 191);

(iiiiiii) trifluoroacetato de 8-Ciclopentil-5-metil-2-{4-[4-(3-hidroxipropil)piperidin-1-il]-fenilamino}-8H-pirido[2,3-d] pirimidin-7-ona (Compuesto 192); punto de fusión > 180-184 °C

(jjjjjjjj) 8-Ciclopentil-5-etil-2-(4-piperazin-1-il-fenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 193);

1085
515

(kkkkkkkk) 8-Ciclopentil-5-etil-2-(4-piperazin-1-il-fenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 194);

(lllllllll) 8-(1-Metiletil)-5-etil-2-(4-piperazin-1-il-fenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 195);
punto de fusión > 235 °C (dec);

(mmmmmmmm) trifluoroacetato de 8-(1-Metiletil)-5-etil-2-(4-piperazin-1-il-fenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 196);

(nnnnnnnn) 8-Ciclopentil-5-metil-2-[4-(3-hidroxipirrolidin-1-il)fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 197); punto de fusión > 225-226 °C

(oooooooo) 8-Ciclopentil-5-metil-2-[4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 198);

(pppppppp) 8-Ciclopentil-5-metil-6-fluoro-2-[4-(4-acetilpiperidin-1-il)fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 199); punto de fusión > 267-269 °C

(qqqqqqqq) 8-Ciclopropil-5-metil-2-[4-(4-acetamidopiperidin-1-il)fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 200); punto de fusión > 221 °C (dec);

(rrrrrrrr) hidrocloruro de 8-ciclopentil-5-metil-2-[4-homopiperazin-1-il) fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 202) pf >172 °C; (dec);

(ssssssss) hidrocloreto de 8-Ciclopentil-5-metil-6-fluoro-2-[4-(homopiperazin-1-il)fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 203); punto de fusión > 192 °C (espuma)

(tttttttt) 8-Ciclopentil-5-metil-6-fluoro-2-[4-(3,3-dimetil-4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 204); punto de fusión > 200-204 °C

(uuuuuuuu) 8-Ciclopentil-5-metil-2-[4-(3,3-dimetil-4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 205); punto de fusión > 192-196 °C

(vvvvvvvv) 8-Ciclopentil-5-metil-6-fluoro-2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 206);

(wwwwwww) 8-Ciclopentil-5-metil-2-[4-(N-metilacetamido)fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 207); punto de fusión > 185-187 °C

(xxxxxxxx) 8-Ciclopentil-5-metil-2-[4-[2-(2-hidroxietoxi)etilamino]fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 208); punto de fusión > 122-126 °C

(yyyyyyyy) 8-Ciclopentil-5-metil-2-[4-(3-oxopiperazin-1-il)fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 209); punto de fusión > 235 °C (dec);

(zzzzzzzz) 8-Ciclopentil-5-metil-2-[4-(2-metoxietoxi)fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 210); punto de fusión > 156-157 °C

~~512~~
513

(aaaaaaaaa) 8-Ciclopentil-5-metil-2-(carbazol-3-il)amino-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 211);

(bbbbbbbbbb) 8-Ciclopentil-5-metil-2-(isoindazol-5-il)amino-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 212);

(ccccccccc) 8-Ciclopentil-5-metil-2-(2-acetilbenzofuran-5-il)amino-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 213);

(ddddddddd) 8-Ciclopentil-5-metil-2-[(4-piperidin-1-il)fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 214);

(eeeeeeeee) 8-Ciclopentil-5-metil-2-(2,3-dimetilindol-5-il)amino-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 215);

(ffffffffff) 8-Ciclopentil-5-metil-2-[4-(3,5-metil-4R-aminometilpirrolidin-1-il)fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 216);

(ggggggggg) 8-Ciclopentil-5-metil-2-{4-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)]fenilamino}-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 217);

(hhhhhhhhh) 8-Ciclopentil-5-metil-2-{4-[4-(3-morfolinopropil)piperidin-1-il]fenilamino}-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 218);

(iiiiiiiiii) 8-Ciclopentil-5-metil-2-(benzofuran-5-il)amino-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 219);

(jjjjjjjjjj) 8-Ciclopentil-5-metil-2-(indol-5-il)amino-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 220); y

510 88
514

(kkkkkkkkk) 8-Ciclopentil-5-metil-2-(tionaften-5-il)amino-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 221).

EJEMPLO 13

Ensayos Biológicos

Muchos de los compuestos de la invención se han evaluado en ensayos estándar utilizados como rutina para medir la inhibición de las enzimas de cinasa que dependen de la ciclina y otras cinasas de proteína de serina / treonina. Los ensayos se realizaron de la siguiente manera:

Los ensayos de las enzimas Cdk1 y Cdk2 para realizar las determinaciones de IC₅₀ y la evaluación cinética se realizan de la siguiente manera. Se utilizan placas filtro de 96 receptáculos (Millipore MADVN6550). El volumen total es de 0,1 mL de TRIS 20 mM (pH 7,4), NaCl 50 mM, ditioneitol 1 mM, MgCl₂ 10 mM, ATP 12 mM que contiene 0,25 µCi [³²P] ATP, 20 ng de enzima (Cdk1 / ciclina E, Cdk2 / ciclina A, o Cdk1 / ciclina B), 1 µg de proteína de retinoblastoma, y disoluciones apropiadas del compuesto particular de la invención. Todos los componentes, con excepción del ATP se agregan en los receptáculos, y la placa se coloca en una mezcladora de placas durante 2 minutos. Se inicia la reacción por medio de la

515

incorporación de [^{32}P] ATP, y se incuba la placa a 25 °C durante 15 minutos. Se termina la reacción por medio de la incorporación de 0,1 mL de TCA al 20%. Se mantiene la placa a 4 °C durante por lo menos 1 hora para permitir que se precipite el substrato. Los receptáculos se lavan, entonces, cinco veces con 0,2 mL de TCA al 10%, y la incorporación de ^{32}P se determina con un contador de placas beta (Wallac Inc., Gaithersburg, MD).

El ensayo de la enzima Cdk4 para la determinación de IC_{50} y la evaluación cinética se realiza de la siguiente manera. Se utilizan placas filtro de 96 receptáculos (Millipore MADVN6550). El volumen total es de 0,1 mL de TRIS 20 mM (tris[hidroximetil]aminometano) (pH 7,4), NaCl 50 mM, ditiotreitól 1 mM, MgCl_2 10 mM, ATP 25 μM que contiene 0,25 μCi [^{32}P] ATP, 20 ng Cdk4, 1 μg de proteína de retinoblastoma, y disoluciones apropiadas del compuesto particular de la invención. Todos los componentes, con excepción del ATP se agregan en los receptáculos, y la placa se coloca en una mezcladora de placas durante 2 minutos. Se inicia la reacción por medio de la incorporación de [^{32}P] ATP, y se incuba la placa a 25 °C durante 15 minutos. Se termina la reacción por medio de la incorporación de 0,1 mL de ácido tricloroacético (TCA) al 20%. Se mantiene la placa a 4 °C durante por lo menos 1 hora para permitir que se precipite el substrato. Los

516

receptáculos se lavan, entonces, cinco veces con 0,2 mL de TCA al 10%, y la incorporación de ^{32}P se determina con un contador de placas beta (Wallac Inc., Gaithersburg, MD).

Para los ensayos de la cinasa de tirosina del receptor de PDGF (PDGFr) y del receptor de FGF (FGFr), se obtienen cAND de longitud completa para las cinasas de tirosina del receptor PDGF- β y FGF1 humano (flg) de J. Escobedo, y se preparan como se describió anteriormente (Escobedo et al., J. Biol. Chem., 1988; 262: 1482 - 1487). Los cebadores de PCR se diseñaron para amplificar un fragmento de ADN que codifica el dominio intracelular de la cinasa de tirosina. El fragmento se inserta en un vector de baculovirus, se cotransfecta con AcMNPV ADN, y se aísla el virus recombinante. Se infectan células SF9 de insecto con el virus para expresar la proteína en exceso, y se usa el lisato de la célula para el ensayo.

Los ensayos de enzima PDGFr y FGFr se realizan en placas de 96 receptáculos (100 μL / incubación / receptáculo), y se optimizan las condiciones para medir la incorporación de ^{32}P de [$\gamma^{32}\text{P}$] ATP en un substrato de copolímero de tirosina-glutamato. En síntesis, para cada receptáculo se agregan 82,5 μL de regulador de pH de incubación que contiene Hepes 25 mM (pH 7,0), NaCl 150 mM, Triton X-100 al 0,1%, PMSF 0,2 mM, Na_3VO_4 0,2 mM, MnCl_2 10 mM, y 759 $\mu\text{g/mL}$ de Poli (4:1) glutamato-

517

tirosina seguido de 2,5 μL de inhibidor y 5 μL de lisato de la enzima (7,5 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ de FGFr o 6,0 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ de PDGFr) para iniciar la reacción. Luego de una incubación de 10 minutos a 25 °C, se agregan 10 mL de [$\gamma^{32}\text{P}$] ATP (0,4 μCi más 50 μM de ATP) a cada receptáculo, y se incuban las muestras durante un adicional de 10 minutos a 25 °C. Se termina la reacción por medio de la incorporación de 10 μL de ácido tricloroacético al 30% (TCA) que contiene pirofosfato de sodio 20 mM y la precipitación del material en matas de fibra de vidrio (Wallac). Se lavan los filtros tres veces con TCA al 15% que contiene pirofosfato de sodio 100 mM, y la radiactividad retenida en los filtros se cuenta en un lector Wallac 1250 Betaplate. Se define la actividad no específica como radiactividad retenida en los filtros luego de la incubación de las muestras sólo con regulador de pH (sin enzima). La actividad enzimática específica (enzima más regulador de pH) se define como actividad total menos actividad no específica. La concentración de un compuesto que inhibe la actividad específica en un 50% (IC_{50}) se determina sobre la base de la curva de inhibición.

El ensayo de la cinasa de proteína c-Src se realiza de la siguiente manera. Se purifica la cinasa c-Src de los lisatos celulares de insectos infectados con baculovirus con el uso de un anticuerpo monoclonal antipeptido dirigido contra los

518

aminoácidos N-terminales (aminoácidos 2-17) de c-Src. El anticuerpo, enlazado en forma covalente a perlas de látex de 0,65 μm , se agrega a una suspensión de regulador de pH de la lisis celular del insecto de NaCl 150 mM, Tris 50 mM (pH 7,5), DTT 1 mM, NP-40 al 1%, EGTA 2 mM, vanadato de sodio 1 mM, PMSF 1 mM, 1 $\mu\text{g/mL}$ de cada una de leupeptina, pepstatina, y aprotinina. El lisato celular del insecto que contiene la proteína c-Src se incuba con estas perlas durante 3 a 4 horas a 4°C con rotación. Al final de la incubación del lisato, se enjuagan las perlas tres veces en regulador de pH de lisis, se suspenden nuevamente en regulador de pH de lisis que contiene glicerol al 10%, y se congelan. Estas perlas de látex se descongelan, se lavan tres veces en regulador de pH del ensayo (Tris 40 mM (pH 7,5), 5 mM $\mu\text{g Cl}_2$) y se suspenden en el mismo regulador de pH. En una placa de 96 receptáculos de Millipore con una base de membrana de polivinilidina de 0,65 μm se agregan los componentes de la reacción: 10 μL de perlas de c-Src, 10 μL 2,5 mg/mL de substrato poli GluTyr, 5 μM de ATP que contiene 0,2 μCi de [^{32}P] ATP, 5 μL de DMSO que contiene los inhibidores o como solvente de control, y regulador de pH para hacer el volumen final de 125 μL . Se inicia la reacción a temperatura ambiente por medio de la incorporación de ATP y se inactiva 10 minutos después por medio del agregado de 125 μL de TCA al 30%, pirofosfato de sodio 0,1 M durante 5 minutos sobre hielo. Luego se filtra la placa y se lavan los

93
519

receptáculos con dos alícuotas de 250 mL de TCA al 15%, pirofosfato 0,1 M. Luego se perforan los filtros, se cuentan en un contador de cintilación líquida, y se examinan los datos para obtener la actividad de inhibición en comparación con un inhibidor conocido como erblastina. El método se describió en Thompson et al., *J. Med. Chem.*, 1994; 37: 598 - 609.

Los resultados de los ensayos que anteceden para los diferentes compuestos representativos de la invención se presentan en la Tabla 1.

520

Tabla 1 (página 3 de 3)

Compuesto No.	MP grados C	CYCK1B IC ₅₀	CYCK2A IC ₅₀	CYCK2E IC ₅₀	CYCK4 IC ₅₀	FGF IC ₅₀	CSRC IC ₅₀	T MEDIO HLM
		μM	μM	μM	μM	μM	μM	min
229	225-226 (dec)	1.74	0.5465	0.725	0.015			
232	244-247	>5	6.31	>5	0.1605			
236	188 (dec)	5.39	1.625	1.5	0.0155			
238	197-200	>5	>5	>5	0.225			
241	191-194	>5	>5	3.4	0.423			
245	147-149	>5	>5	>5	0.375			
246	238 (dec)	>5	19.4	>5	1.05			
250	246-248	>5	>5	>5	>5			
251	>240 (dec)	>5	6.52	4.7	0.27			
NA = Datos No disponibles								
207	185-187	>5	>5	>5	0.480			
208	122-126	>5	>5	>5	0.450			
216	>130 (dec)					>5	10.2	
217	171-173	>5	>5	>5	0.035			
218	178-181	8.12	>5	>5	0.46	18.75	15.2	
222		>5	2.9	>5	1.35			
225	185-198 (dec)	1.865	0.4425	0.365	0.005			
226	181	>5	2.85	3.65	0.17			
227	200	>5	>5	>5	>5			
228	>200 (dec)	>5	1.33	2.05	0.02			
NA = DATOS NO DISPONIBLES								

[Handwritten signature]

52
96

Las diferentes propiedades de las 8-ciclopentil-5-metil-2[(4-piperazinilfenil)-amino]8-hidropiridino[2,3-d]piridin-7-ona (Compuesto 1), incluyendo IC₅₀, la estabilidad, y la tasa de depuración, se muestran en la Tabla 2.

Compuesto	5-Me	IC ₅₀ (μM)							T½ en HLM (min)	Depuración (mL/min/kg)
		Cdk1/ ciclina B	Cdk2/ ciclina A	Cdk2/ ciclina E	Cdk4	FGFr	c-Src	PDGFr		
1	Yes	>5	>5	>5	0.007	1.077			83	25.5 (n = 2)
57	Yes	>5	>5	>5	0.151			6.08		
73	Yes	>1.7	>1.7	>5	0.061	>5			80	
79	Yes	>5	>5	>5	0.975	NA	34		8	
152	Yes	>1.7	4.91	>5	2.15	NA	>50		4	

Tabla 2

A partir de los resultados que se muestran en la Tabla 2, resulta claro que el Compuesto 1 y otros compuestos de la invención inhiben la Cdk4 en forma específica, y tiene un efecto relativamente pequeño sobre Cdk1 y Cdk2. Además, el Compuesto 1 es relativamente más estable, y se depura en una tasa inferior, si se compara con los compuestos del arte previo. Estos resultados indican que el grupo metilo en la posición 5 confiere propiedades únicas sobre la piridopirimidina y es una realización preferida. Compuestos especialmente preferidos son el Compuesto 34, compuesto 35 y compuesto 38.

Ejemplos de Formulación

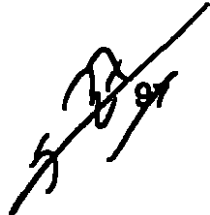
Como se detalló anteriormente, los compuestos de la invención normalmente se formularán con excipientes, diluyentes y portadores comunes para suministrar composiciones que se adecuan para la administración conveniente en los mamíferos. Los siguientes ejemplos ilustran, de un modo adicional, composiciones típicas que se suministran en una realización adicional de esta invención.

EJEMPLO 14

Formulación del Comprimido

Ingrediente	Cantidad
Compuesto 12	50 mg
Lactosa	80 mg
Almidón de maíz (para mezclar)	10 mg
Almidón de maíz (para pasta)	8 mg
Estearato de magnesio (1%)	2 mg
	150 mg

El compuesto 12 se mezcla con la lactosa y el almidón de maíz (para mezclar) y se mezclan para lograr la uniformidad hasta obtener un polvo. El almidón de maíz (para pasta) se



suspende en 6 mL de agua y se calienta con agitación para formar una pasta. Se agrega la pasta al polvo mezclado, y se granula la mezcla. Se pasan los gránulos húmedos a través de una malla dura No. 8 y se secan a 50 °C. Se lubrica la mezcla con estearato de magnesio al 1% y se comprime para formar un comprimido. Los comprimidos se administran a un paciente en el orden de 1 a 4 por día para prevención y tratamiento de la aterosclerosis.

EJEMPLO 15

Solución parenteral

En una solución de 700 mL de propilenglicol y 200 mL de agua para inyección se agregan 20,0 g del compuesto 38. Se agita la mezcla y el pH se ajusta hasta 5,5 con ácido clorhídrico. Se ajusta el volumen hasta 1.000 mL con agua para inyección. Se esteriliza la solución, se llena en ampollas de 5,0 mL, donde cada una contiene 2,0 mL (40 mg del compuesto 38), y se sellan en nitrógeno. La solución se administra por inyección a un paciente que sufre de cáncer y que necesita tratamiento.

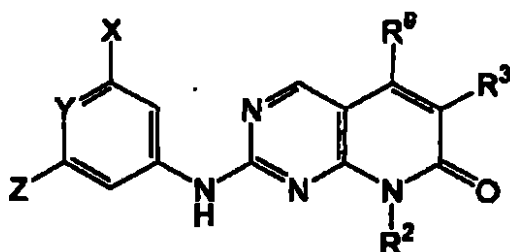
La invención y el modo y los procesos para realizarla y utilizarla, se describen ahora en términos completos, claros,

concisos y exactos como para permitir a una persona con experiencia en el arte al cual pertenece, realizarla y utilizarla. Se debe comprender que lo que antecede describe las realizaciones preferidas de la presente invención y que se pueden realizar modificaciones sin alejarse del espíritu o del alcance de la presente invención, según se establece en las reivindicaciones. Para señalar de un modo particular y reivindicar de un modo distintivo el tema que se trata en la invención, las siguientes reivindicaciones concluyen esta memoria descriptiva.

525

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula



y sus sales, ésteres, amidas y prodrogas aceptables para uso farmacéutico, en los cuales:

R² es (a) hidrógeno;

(b) alquilo inferior, sustituido, en forma opcional por uno, dos o tres grupos seleccionados en forma independiente de: halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, amino, mono- o dialquilamino, carboxi, alcóxicarbonilo, tioalquilo, nitrilo, arilo, heteroarilo, o un grupo carbocíclico que contiene de 3 a 7 elementos, hasta dos cuyos elementos son, en forma opcional heteroátomos seleccionados en forma independiente de oxígeno, azufre, y nitrógeno; o

(c) un grupo carbocíclico que contiene de 3 a 7 elementos, hasta dos de cuyos elementos son en forma opcional heteroátomos seleccionados en

Tramitadora Paredes Lejada
TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS-FRANCÉS-ESPAÑOL
RES. MIN. JUSTICIA 6594 de 1979

forma independiente de oxígeno, azufre, y nitrógeno, donde el grupo carbocíclico es insustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados, en forma independiente, de halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, amino, mono- o dialquilamino, arilo, y heteroarilo;

R³ es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, trifluorometilo, alquínilo inferior, alquénilo inferior, nitrilo, nitro, -COR⁴, -CO₂R⁴, -CONR⁴R⁵, CONOR⁵, -SO₂NR⁴R⁵, -SO₂R⁴,

$$\begin{array}{c} | \\ R^4, \end{array}$$
-SO₃R⁴, P(O)(OR⁴)(OR⁵), o -NR⁴R⁵;

Y es N o CR⁷;

R⁹ es alquilo inferior, haloalquilo, o arilo;

X y Z son, en forma independiente hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluorometilo, hidroxilo, nitrilo, nitro, -NR⁴R⁵, -N(O)R⁴R⁵, -NR⁴R⁵R⁶W, -SR⁴, -C(O)R⁴, -CO₂R⁴, -CONR⁴R⁵, -SO₂NR⁴R⁵, -SO₂R⁴, -SO₃R⁴, P(O)(OR⁴)(OR⁵), -T(CH₂)_mQR⁴, -C(O)T(CH₂)_mQR⁴, o -NR⁴C(O)T(CH₂)_mQR⁵;

m es 1 - 6;

n es 0-6;

T es O, S, NR⁴, N(O)R⁴, NR⁴R⁵W, o

Clementa Paredes Tejada
 TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS-FRANCÉS-ESPAÑOL
 RES. MIN. JUSTICIA 6494 de 1978
[Signature]

Q es O, S, NR^4 , N(O)R^4 , $\text{NR}^4\text{R}^5\text{W}$, CO_2 , o un grupo carbocíclico que contiene de 3 a 7 elementos, hasta cuatro de cuyos elementos son, en forma opcional heteroátomos seleccionados en forma independiente de oxígeno, azufre, y nitrógeno, donde el grupo carbocíclico es insustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados en forma independiente de halógeno, hidroxí, hidroxialquilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, alcóxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilamino, aminoalquilo, trifluorometilo, N-hidroxíacetamida, trifluorometilalquilo, amino, o mono o dialquilamino;

R^7 es NR^4R^5 , $\text{N(O)R}^4\text{R}^5$, $\text{NR}^4\text{R}^5\text{R}^9\text{W}$, OH, OR^4 , SR^4 , halo, COR^4 , $(\text{C}_2)_n\text{R}^4$, CO_2R^4 , CONR^4R^5 , $\text{C(O)NR}^4\text{SO}_2\text{R}^5$, S(O)R^4 , SO_2R^4 , $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, SO^3R^4 , $(\text{C}_2)_n\text{P(O)(OR}^4)_2$, $\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^5$, aldehído, nitrilo, nitro, alquilo, alcóxialquilo, $\text{T(C}_2)_m\text{QR}^9$, $\text{C(O)T(C}_2)_m\text{QR}^{10}$, $\text{NR}^4\text{C(O)T(C}_2)_m\text{QR}^5$, o $\text{T(C}_2)_m\text{CO}_2\text{R}^4$;

T es O, S, $-\text{NR}^4$; $-\text{N(O)R}^4$; $-\text{NR}^4\text{R}^5\text{W}$; $o-\text{CR}^4\text{R}^5$; y

Q es O, S, $-\text{NR}^9$, $-\text{N(O)R}^9$, $-\text{NR}^9\text{R}^{10}\text{W}$; $-(\text{CH}_2)_n\text{S(O)}_n\text{R}^4$, $-(\text{CH}_2)_n$ -heteroaril, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n$ -heteroaril, $-(\text{CH}_2)_nC(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, o $-\text{O}(\text{CH}_2)_nC(\text{O})\text{OR}^4$;

Clemencia Paredes Tejeda
TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS-FRANCÉS-ESPAÑOL
RES. MIN. JUSTICIA 6704 de 1976



W es un anion;

R⁴ y R⁵ son en forma independiente hidrógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, (CH₂)_nAr, arilalquilo, arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, o heteroarilo, o R⁴ y R⁵ junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo carbocíclico que contiene de 3 a 8 elementos, hasta cuatro de cuyos elementos son, en forma opcional, grupos carbonilo o heteroátomos seleccionados, en forma independiente, de oxígeno, azufre, S(O), S(O)₂, y nitrógeno, donde el grupo carbocíclico es insustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos seleccionados, en forma independiente, de halógeno, hidroxil, hidroxialquilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxycarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilamino, aminoalquilo, aminoalquilcarbonilo, trifluorometilo, trifluorometilalquilo, trifluorometilalquilaminoalquilo, amino, mono- o dialquilamino, N-hidroxiacetamido, arilo, heteroarilo, carboxialquilo, NR⁹SO₂R¹⁰, C(O)NR⁹R¹⁰, NR⁹C(O)R¹⁰, C(O)NR⁹SO₂R⁵,

Clemencia Paredes Tejeda
TRADUCCION DE INGLÉS A ESPAÑOL
RES. MIN. JUSTICIA 0494 de 1978

[Signature]

3
103
529

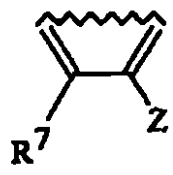
$(CH_2)_nS(O)NR^4$, $(CH_2)_n$ -heteroarilo, $O(CH_2)_n$ -heteroarilo, $(CH_2)_nC(O)NR^4R^5$, $O(CH_2)_nC(O)OR^4$;

y R^4 , en forma adicional, puede ser alquilo inferior insustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados, en forma independiente, de halógeno, 5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il-sulfanil, 5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-ilsulfinil, 5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il-sulfonil, o un grupo carbocíclico que contiene de 3 a 7 elementos, hasta cuatro de cuyos elementos son, en forma opcional, heteroátomos seleccionados en forma independiente de oxígeno, azufre, y nitrógeno, donde el grupo carbocíclico es insustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados en forma independiente de halógeno, hidroxil, hidroxialquilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxycarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilamino, aminoalquilo, trifluorometilo, N-hidroxiacetamida, trifluorometilalquilo, amino, o mono- o dialquilamino; o

y siempre que Y sea CR^7 , es parte de la parte de la estructura.

Clemencia Paredes Tejada
TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS-FRANCÉS-ESPAÑOL
RES. MIN. JUSTICIA 6694 de 1978

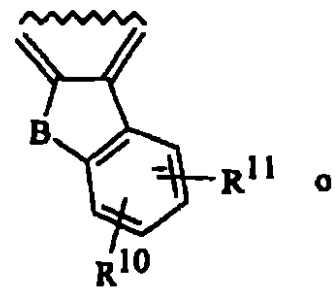
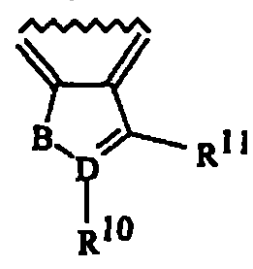

24 104
530



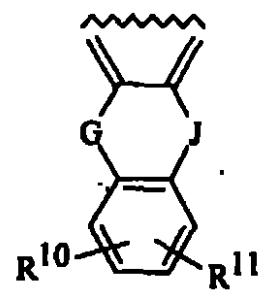
donde R^7 y Z se definen anteriormente o pueden

tomarse conjuntamente con los carburos a los cuales se adjuntan para formar

○



o



○

donde:

G y J son independientemente CH_2 , NH ó O;

B es NH, S, CH_2 , ó O;

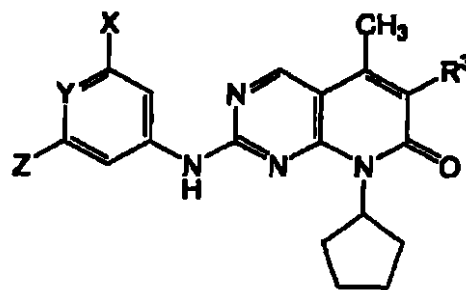
D es C o N, siempre y cuando R^{10} sea nada cuando D es N; y

R^{10} y R^{11} son, en forma independiente, hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, o alquilcarbonilo.

Clemencia Paredes Tejeda
TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS-FRANCÉS-ESPAÑOL
RES. MIN. JUSTICIA 6684 de 1978

2. Un compuesto de la Fórmula II

~~63~~ 105
531



II

y sus sales, ésteres, amidas y prodrogas aceptables para uso farmacéutico, en los cuales:

R3 es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, trifluorometilo, alquinilo inferior, alquenilo inferior, nitrilo, nitro, $-\text{COR}^4$, $-\text{CO}_2\text{R}^4$, $-\text{CONR}^4\text{R}^5$, CONOR^5 , $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{SO}_2\text{R}^4$, R^4 , $-\text{SO}_3\text{R}^4$, $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^4)(\text{OR}^5)$, o $-\text{NR}^4\text{R}^5$;

Y es N o CR^7 ;

X y Z son, en forma independiente hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluorometilo, hidroxilo, nitrilo, nitro, $-\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{N}(\text{O})\text{R}^4\text{R}^5$, $-\text{NR}^4\text{R}^5\text{R}^6\text{W}$, $-\text{SR}^4$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, $-\text{CO}_2\text{R}^4$, $-\text{CONR}^4\text{R}^5$, $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{SO}_2\text{R}^4$, $-\text{SO}_3\text{R}^4$, $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^4)(\text{OR}^5)$, $-\text{T}(\text{CH}_2)_m\text{QR}^4$, $-\text{C}(\text{O})\text{T}(\text{CH}_2)_m\text{QR}^4$, o $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{T}(\text{CH}_2)_m\text{QR}^5$;

m es 1 - 6;

n es 0-6;

Clemencia Paredes Tejada
TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS-FRANCÉS-ESPAÑOL
RES. MIN. JUSTICIA 6004 de 1970

T es O, S, NR^4 , $\text{N}(\text{O})\text{R}^4$, $\text{NR}^4\text{R}^5\text{W}$, o CR^4R^5 -

Q es O, S, NR^4 , $\text{N}(\text{O})\text{R}^4$, $\text{NR}^4\text{R}^5\text{W}$, CO_2 , o un grupo carbocíclico que contiene de 3 a 7 elementos, hasta cuatro de cuyos elementos son, en forma opcional heteroátomos seleccionados en forma independiente de oxígeno, azufre, y nitrógeno, donde el grupo carbocíclico es insustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados en forma independiente de halógeno, hidroxí, hidroxialquilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, alcóxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilamino, aminoalquilo, trifluorometilo, N-hidroxíacetamida, trifluorometilalquilo, amino, o mono o dialquilamino;

R^7 es NR^4R^5 , $\text{N}(\text{O})\text{R}^4\text{R}^5$, $\text{NR}^4\text{R}^5\text{R}^9\text{W}$, OH, OR^4 , SR^4 , halo, COR^4 , $(\text{CH}_2)_n\text{R}^4$, CO_2R^4 , CONR^4R^5 , $\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^5$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^4$, SO_2R^4 , $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, SO_3R^4 , $(\text{CH}_2)_n\text{P}(\text{O})(\text{OR}^4)_2$, $\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^5$, aldehído, nitrilo, nitro, alquilo, alcóxialquilo, $\text{T}(\text{C}_2)_m\text{QR}^9$, $\text{C}(\text{O})\text{T}(\text{CH}_2)_m\text{QR}^9$, $\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{T}(\text{CH}_2)_m\text{QR}^{10}$, o $\text{T}(\text{CH}_2)_m\text{CO}_2\text{R}^4$;

T es O, S, $-\text{NR}^4$, $-\text{N}(\text{O})\text{R}^4$, $-\text{NR}^4\text{R}^5\text{W}$, ó $-\text{CR}^4\text{R}^5$; y

Q es O, S, $-\text{NR}^9$, $-\text{N}(\text{O})\text{R}^9$ ó $-\text{NR}^9\text{R}^{10}\text{W}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_n\text{R}^4$, $-(\text{CH}_2)_n$ -heteroarilo, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n$ -heteroarilo, $-(\text{CH}_2)_n$
 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$,

Emencia Paredes Tejada
 TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS-FRANCÉS-ESPAÑOL
 RES. MIN. JUSTICIA 6804 de 1978



W es un anión;

R⁴ y R⁵ son en forma independiente hidrógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, (CH₂)_nAr, arilalquilo, arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, o heteroarilo, o R⁴ y R⁵ junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo carbocíclico que contiene de 3 a 8 elementos, hasta cuatro de cuyos elementos son, en forma opcional, grupos carbonilo o heteroátomos seleccionados, en forma independiente, de oxígeno, azufre, S(O), S(O)₂, y nitrógeno, donde el grupo carbocíclico es insustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos seleccionados, en forma independiente, de halógeno, hidroxil, hidroxialquilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilamino, aminoalquilo, aminoalquilcarbonilo, trifluorometilo, trifluorometilalquilo, trifluorometilalquilaminoalquilo, amino, mono- o dialquilamino, N-hidroxiacetamido, arilo, heteroarilo,

Clemencia Paredes Tejeda
Traducción oficial INGLÉS-FRANCÉS-ESPAÑOL
RES. MIN. JUSTICIA 6904 de 1978

$C(O)NR^9R^{10}$, $NR^9C(O)R^{10}$, $C(O)OR^9$, $C(O)NR^4SO_2R^5$,
 $(CH_2)_nS(O)_nR^4$, $(CH_2)_n$ -heteroarilo, $O(CH_2)_n$ -
heteroarilo, $(CH_2)_nC(O)NR^4R^5$, $O(CH_2)_nC(O)OR^4$;

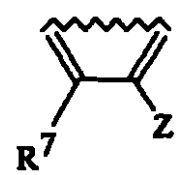
R^9 es un alquil menor, haloalquilo, o arilo;

y R^4 , en forma adicional, puede ser alquilo inferior insustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados, en forma independiente, de halógeno, 5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il-sulfanil, 5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-ilsulfinil, 5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il-sulfonil, o un grupo carbocíclico que contiene de 3 a 7 elementos, hasta cuatro de cuyos elementos son, en forma opcional, heteroátomos seleccionados en forma independiente de oxígeno, azufre, y nitrógeno, donde el grupo carbocíclico es insustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados en forma independiente de halógeno, hidroxí, hidroxialquilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilamino, aminoalquilo, trifluorometilo, N-hidroxiacetamida, trifluorometilalquilo, amino, o mono- o dialquilamino;

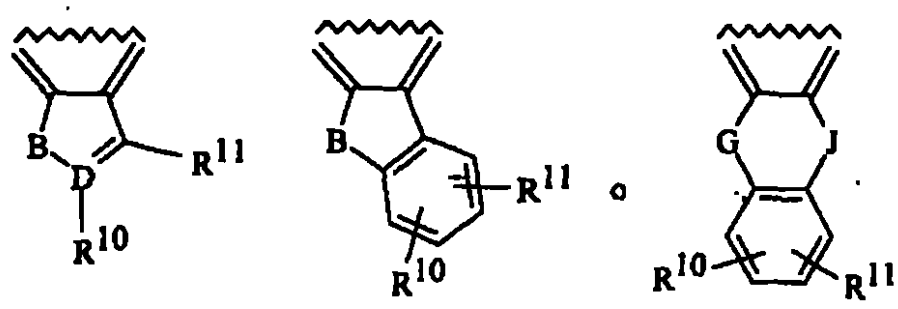
y cuando Y es CR^7 , es parte de

Clemente Paredes Tejada
ABOGADO EN LOS TRIBUNALES-ESPAÑOL
RES. MIN. JUSTICIA 0904 de 1970

Ok



donde R^7 y Z son como se los definió con anterioridad, o pueden unirse con los átomos de carbono a los cuales están unidos para formar



donde:

G y J son, en forma independiente CH_2 , NH u O;

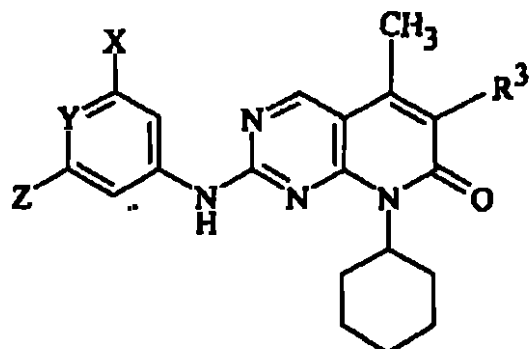
B es NH, S, CH_2 , u O;

D es C o N, siempre que R^{10} no sea nada cuando D es N; y

R^{10} y R^{11} son, en forma independiente, hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, o alquilcarbonilo.

Clemencia Parides Tejeda
 TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS- FRANCÉS- ESPAÑOL
 RES. MIN. JUSTICIA 8694 de 1978

3. Un compuesto de la Fórmula III



III

y sus sales, ésteres, amidas y prodrogas aceptables para uso farmacéutico, en los cuales:

R₃ es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, trifluorometilo, alquinilo inferior, alquenilo inferior, nitrilo, nitro, -COR⁴, -CO₂R⁴, -CONR⁴R⁵, CONOR⁵, -SO₂NR⁴R⁵, -SO₂R⁴,
 $\begin{array}{c} | \\ R^4 \end{array}$,
 -SO₃R⁴, P(O)(OR⁴)(OR⁵), o -NR⁴R⁵;

Y es N o CR⁷;

X y Z son, en forma independiente hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluorometilo, hidroxilo, nitrilo, nitro, -NR⁴R⁵, -N(O)R⁴R⁵, -NR⁴R⁵R⁶W, -SR⁴, -C(O)R⁴, -CO₂R⁴, -CONR⁴R⁵, -SO₂NR⁴R⁵, -SO₂R⁴, -SO₃R⁴, P(O)(OR⁴)(OR⁵), -T(CH₂)_mQR⁴, -C(O)T(CH₂)_mQR⁴, o -NR⁴C(O)T(CH₂)_mQR⁵;

Clemencia Paredes Tejeda
 TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS-FRANCÉS-ESPAÑOL
 RES. MIN. JUSTICIA 8494 de 1978

Pl

541
537

m es 1 - 6;

n es 0-6;

T es O, S, NR^4 , N(O)R^4 , $\text{NR}^4\text{R}^5\text{W}$, o CR^4R^5 -

Q es O, S, NR^4 , N(O)R^4 , $\text{NR}^4\text{R}^5\text{W}$, CO_2 , o un grupo carbocíclico que contiene de 3 a 7 elementos, hasta cuatro de cuyos elementos son, en forma opcional heteroátomos seleccionados en forma independiente de oxígeno, azufre, y nitrógeno, donde el grupo carbocíclico es insustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados en forma independiente de halógeno, hidroxí, hidroxialquilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, alcóxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilamino, aminoalquilo, trifluorometilo, N-hidroxíacetamida, trifluorometilalquilo, amino, o mono o dialquilamino;

R^7 es NR^4R^5 , $\text{N(O)R}^4\text{R}^5$, $\text{NR}^4\text{R}^5\text{R}^6\text{W}$, OH, OR^4 , SR^4 , halo, COR^4 , $(\text{CH}_2)_n\text{R}^4$, CO_2R^4 , CONR^4R^5 , $\text{C(O)NR}^4\text{SO}_2\text{R}^5$, S(O)R^4 , SO_2R^4 , $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, SO^3R^4 , $(\text{CH}_2)_n\text{P(O)(OR}^4)_2$, $\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^5$, aldehído, nitrilo, nitro, alquilo, alcóxialquilo, $\text{T(CH}_2)_m\text{QR}^4$, $\text{C(O)T(CH}_2)_m\text{QR}^4$, $\text{NR}^4\text{C(O)T(CH}_2)_m\text{QR}^5$, o $\text{T(CH}_2)_m\text{CO}_2\text{R}^4$;

T es O, S, $-\text{NR}^4$, $-\text{N(O)R}^4$, $-\text{NR}^4\text{R}^5\text{W}$; ó, $-\text{CR}^4\text{R}^5$; y

Q es O, S, $-\text{NR}^4$, $-\text{N(O)R}^4$ o $-\text{NR}^4\text{R}^5\text{W}$

Clemencia Paredes Tejada
TRANSLADORA DE LENGUAS FRANCÉS-ESPAÑOL
RES. MIN. JUSTICIA 8994 de 1978
et

$-(CH_2)_n\text{-heteroarilo}, -O(CH_2)_n\text{-heteroarilo}, -$

$(CH_2)_nC(O)NR^4R^5;$

$-O(CH_2)_nC(O)OR^4;$

W es un anión;

R^4 y R^5 son en forma independiente hidrógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, $(CH_2)_nAr$, arilalquilo, arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, o heteroarilo, o R^4 y R^5 junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo carbocíclico que contiene de 3 a 8 elementos, hasta cuatro de cuyos elementos son, en forma opcional, grupos carbonilo o heteroátomos seleccionados, en forma independiente, de oxígeno, azufre, $S(O)$, $S(O)_2$, y nitrógeno, donde el grupo carbocíclico es insustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos seleccionados, en forma independiente, de halógeno, hidroxil, hidroxialquilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxycarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilamino, aminoalquilo, trifluorometilo, trifluorometilalquilo, trifluorometilalquilaminoalquilo, amino, mono- o dialquilamino, N-hidroxiacetamido, arilo,

Clemencia Paredez Tejeda
TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS - FRANCÉS - ESPAÑOL
RES. MIN. JUSTICIA 6894 de 1978

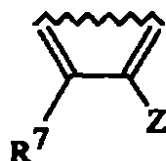
heteroarilo, carboxialquilo, $\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^{10}$,
 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^{10}$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_n\text{R}^4$, $(\text{CH}_2)_n\text{-heteroarilo}$, $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{-}$
heteroarilo, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$;

y R^4 , en forma adicional, puede ser alquilo inferior insustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados, en forma independiente, de halógeno, 5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il-sulfanil, 5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-ilsulfinil, 5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il-sulfonil, o un grupo carbocíclico que contiene de 3 a 7 elementos, hasta cuatro de cuyos elementos son, en forma opcional, heteroátomos seleccionados en forma independiente de oxígeno, azufre, y nitrógeno, donde el grupo carbocíclico es insustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados en forma independiente de halógeno, hidroxí, hidroxialquilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxycarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilamino, aminoalquilo, trifluorometilo, N-hidroxiacetamida, trifluorometilalquilo, amino, o mono- o dialquilamino;

y cuando Y es CR^7 , es parte de la

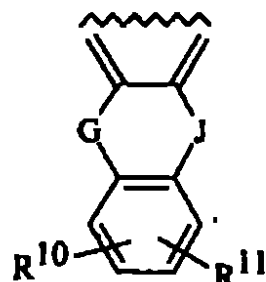
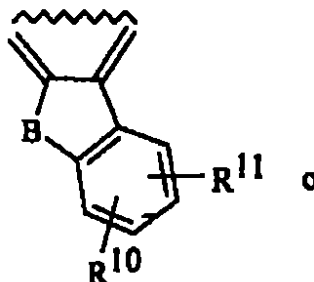
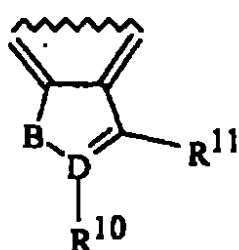
Clementia Paredes Tejada
TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS-FRANCÉS-ESPAÑOL
ESTADOS UNIDOS 633478

Ch



donde R⁷ y Z son como se los definió con anterioridad, o pueden unirse con los átomos de carbono a los cuales están unidos para formar

donde:



G y J son, en forma independiente CH₂, NH u O;

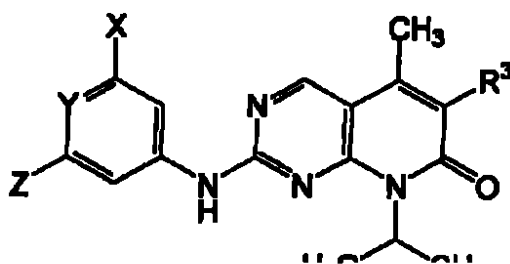
B es NH, S, CH₂, u O;

D es C o N, siempre que R¹⁰ no sea nada cuando D es N;

R⁹ es alquilo, haloalquilo o arilo inferior;

R¹⁰ y R¹¹ son, en forma independiente, hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, o alquilcarbonilo.

4. Un compuesto de la Fórmula IV:



Clementa Paredes Tejeda
TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS-FRANCÉS-ESPAÑOL
RES. MIN. JUSTICIA 6594 de 1978
IV

545
145
541

y sus sales, ésteres, amidas y prodrogas aceptables para uso farmacéutico, en los cuales:

donde:

R^3 es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, trifluorometilo, alquinilo inferior, alquenilo inferior, nitrilo, nitro, $-COR^4$, $-CO_2R^4$, $-CONR^4R^5$, $CONR^4OR^5$, $-SO_2NR^4R^5$, $-SO_2R^4$,
 $\begin{array}{c} | \\ R^4 \end{array}$,
 $-SO_3R^4$, $P(O)(OR^4)(OR^5)$, o $-NR^4R^5$;

Y es N o CR^7 ;

X y Z son, en forma independiente hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluorometilo, hidroxilo, nitrilo, nitro, $-NR^4R^5$, $-N(O)R^4R^5$, $-NR^4R^5R^6W$, $-SR^4$, $-C(O)R^4$, $-CO_2R^4$, $-CONR^4R^5$, $-SO_2NR^4R^5$, $-SO_2R^4$, $-SO_3R^4$, $P(O)(OR^4)(OR^5)$, $-T(CH_2)_mQR^4$, $-C(O)T(CH_2)_mQR^4$, o $-NR^4C(O)T(CH_2)_mQR^5$;

m es 1 - 6;

n es 0-6;

T es O, S, NR^4 , $N(O)R^4$, NR^4R^5W , o CR^4R^5-

Q es O, S, NR^4 , $N(O)R^4$, NR^4R^5W , CO_2 , o un grupo carbocíclico que contiene de 3 a 7 elementos, hasta cuatro de cuyos elementos son, en forma opcional heteroátomos

Clemencia Paredes Tejada
TRADUCCION DE LOS TEXTOS EN FRANCÉS - ESPAÑOL
DES. MIN. JUSTICIA 0004 de 1978
At

independiente de oxígeno, azufre, y nitrógeno, donde el grupo carbocíclico es insustituído o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados en forma independiente de halógeno, hidroxí, hidroxialquilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxycarbonilo, alquylcarbonilo, alquylcarbonilamino, aminoalquilo, trifluorometilo, N-hidroxíacetamida, trifluorometilalquilo, amino, o mono o dialquylamino;

R^7 es NR^4R^5 , $N(O)R^4R^5$, $NR^4R^5R^9X$, OH, OR^4 , SR^4 , halo,
 COR^4 , $(CH_2)_nR^4$, CO_2R^4 , $CONR^4R^5$, $C(O)NR^4SO_2R^5$,
 $S(O)R^4$, SO_2R^4 , $SO_2NR^4R^5$, SO_3R^4 , $(CH_2)_nP(O)(OR^4)_2$,
 $NR^4SO_2R^5$, aldehído, nitrilo, nitro, alquilo,
alcoxialquilo, $T(CH_2)_mQR^9$, $C(O)T(CH_2)_mQR^9$,
 $NR^9C(O)T(CH_2)_mQR^{10}$, o $T(CH_2)_mCO_2R^4$;

T es O, S, $-NR^4$, $-N(O)R^4$, $-NR^4R^5W$, o $-CR^4R^5$; y

Q es O, S, $-\text{NR}^9$, $-\text{N}(\text{O})\text{R}^9$ o $-\text{NR}^9\text{R}^{10\text{W}}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_n\text{R}^4$,
 $-(\text{CH}_2)_n$ -heteroarilo, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n$ -heteroarilo, -
 $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$,
 $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$;

W es un anion:

R⁴ y R⁵ son en forma independiente hidrógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, (CH₂)_nAr, *Clemencia Paredes Tejeda* arilalquilo, arilo,

Clemencia Pareda Tejeda
 arilla190140
 TRADUCCION OFICIAL INGLES-FRANCES-ESPAÑOL
 RES. MIN. JUSTICIA 6884 de 1978

542
543

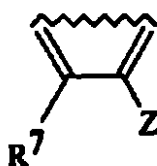
heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, o heteroarilo, o R⁴ y R⁵ junto con el nitrógeno al cual están adheridos forman un anillo carbocíclico que contiene de 3 a 8 elementos, hasta cuatro de cuyos elementos son, en forma opcional, grupos carbonilo o heteroátomos seleccionados, en forma independiente, de oxígeno, azufre, S(O), S(O)₂, y nitrógeno, donde el grupo carbocíclico es insustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos seleccionados, en forma independiente, de halógeno, hidroxil, hidroxialquilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxycarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilamino, aminoalquilo, aminoalquilcarbonilo, trifluorometilo, trifluorometilalquilo, trifluorometilalquilaminoalquilo, amino, mono- o dialquilamino, N-hidroxiacetamido, arilo, heteroarilo, carboxialquilo, NR⁹SO₂R¹⁰, C(O)NR⁹R¹⁰, NR⁹C(O)R¹⁰, C(O)NR⁴SO₂R⁵, (CH₂)_nS(O)NR⁴, (CH₂)_n-heteroarilo, O(CH₂)_n-heteroarilo, (CH₂)_nC(O)NR⁴R⁵, O(CH₂)_nC(O)OR⁴; y R⁴, en forma adicional, puede ser alquilo inferior

insustituido o sustituido con uno, dos, tres

Clemente Paredes Tejeda
PROCTOR OFICIAL INGLÉS-FRANCÉS-ESPAÑOL
RES. MIN. JUSTICIA 8504 de 1978
GK

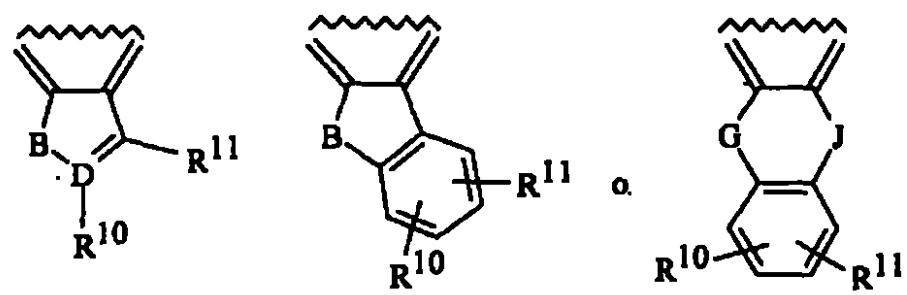
grupos seleccionados, en forma independiente, de halógeno, 5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il-sulfanil, 5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-ilsulfinil, 5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il-sulfonil, o un grupo carbocíclico que contiene de 3 a 7 elementos, hasta cuatro de cuyos elementos son, en forma opcional, heteroátomos seleccionados en forma independiente de oxígeno, azufre, y nitrógeno, donde el grupo carbocíclico es insustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados en forma independiente de halógeno, hidroxil, hidroxialquilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxycarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilamino, aminoalquilo, trifluorometilo, N-hidroxiacetamida, trifluorometilalquilo, amino, o mono- o dialquilamino;

y cuando Y es CR⁷, es parte de la estructura



Clemencia Paredes Tejada
TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS-FRANCÉS-ESPAÑOL
RES. MIN. JUSTICIA 8494 de 1978

donde R^7 y Z son como se los definió con anterioridad, o pueden unirse con los átomos de carbono a los cuales están unidos para formar



donde:

G y J son, en forma independiente CH_2 , NH u O ;

B es NH , S , CH_2 , u O ;

D es C o N , siempre que R^{10} no sea nada cuando D es N ;

R^9 es alquilo, haloalquilo o arilo inferior;

R^{10} y R^{11} son, en forma independiente, hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, o alquilcarbonilo.

5. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 donde X es hidrógeno, cloro o fluro.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizado porque Y es CR^7 .

Clemencia Paredes Tejeda
 TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS-FRANCÉS-ESPAÑOL
 RES. MIN. JUSTICIA 6684 de 1978

120
546

7. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 que se selecciona del siguiente grupo:

(a) 8-Ciclopentil-5-metil-2-(4-piperazin-1-il-fenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 1); pf >215°C(dec)

(b) 8-(1-Metiletil)-5-metil-2-(4-piperazin-1-il-fenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 2); pf >235°C(dec);

(c) 8-Ciclopentil-5-metil-2-(4-fluoro-3-metilfenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 3);

(d) 8-(1-Metiletil)-5-metil-2-(4-fluoro-3-metilfenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 4);

(e) 8-Ciclohexil-5-metil-2-(4-fluoro-3-metilfenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 5);

(f) 8-Ciclohexil-5-metil-2-[4-(4-propanoilpiperazin)-il) fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 6);

(g) 8-Ciclopentil-5-metil-2-[4-(4-propanoilpiperazin)-il) fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 7); pf 235 -237°C;

Clementina Paredes Tejada
TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS- FRANCÉS- ESPAÑOL
RES. MIN. JUSTICIA 8994 de 1978
OK

551
121
547

(h) 8-(1-Metiletil)-5-metil-2-[4-(4-propanoilpiperazin-1-il) fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 8);

(i) 8-Ciclohexil-5-metil-2-(4-piperazin-1-il-fenilanolino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 9);

(j) 8-Ciclopentil-5-metil-2-(4-piridilfenilamino)-8H-

pirido [2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 10),

(k) 8-(1-Metiletil)-5-metil-2-(4-piridilfenilamino)-8H-

pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 11);

(l) 8-Ciclopentil-5-metil-2-[4-(3-aminopirrolidinil)-

fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 12); mp>195°C(dec);

(m) 8-(1-Metiletil)-5-metil-2-[4-(3-aminopirrolidinil)-

fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 13); pf 227-229°C;

(n) N-(1-(4-[(8-ciclopentil-5-metil-7-oxo(8-hidropiridino-

[2,3-d]pirimidin-2-il)) amino]fenilpirrolidin-3-il)-3,3-dimetilbutanamida (Compuesto 14);

Clemencia Paredes Tejada
TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS-FRANCÉS-ESPAÑOL
RES. MIN. JUSTICIA 8804 de 1978

Ca

(o) N-(1-(4-[(5-metil-8-(1-metiletil)-7-oxo(8-hidropiridino [2,3-d]pirimidin-2-il))amino]fenil)pirrolidin-3-il)-3,3-dimetilbutanamida (Compuesto 15);

(p) 8-Ciclopentil-5-metil-2-(3-cloro-4-piperazin-1-il-fenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 16); mp>234-237°C;

(q) 8-Ciclohexil-5-metil-2-(3-cloro-4-piperazin-1-il-fenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 17);

(r) 8-(1-Metiletil)-5-metil-2-(3-cloro-4-piperazin-1-il-fenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 18);

(s) 8-Ciclopentil-6-fluoro-5-metil-2-(3-cloro-4-piperazin-1-il-fenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 19);

(t) 8-Ciclohexil-6-fluoro-5-metil-2-(3-cloro-4-piperazin-1-il-fenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 21);

(u) 8-(1-Metiletil)-6-fluoro-5-metil-2-(3-cloro-4-piperazin-1-il-fenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 20);

(v) 8-Ciclopentil-5-metil-2-(3-cloro-4-morfolin-4-il-fenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 22);

Clemencia Paredes Tejada
 TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS- FRANCÉS- ESPAÑOL
 DES. MIN. JUSTICIA 6694 de 1976

(w) 8-(1-Metiletíl)-5-metil-2-(3-cloro-4-morfolín-4-il-fenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 23);

(x) 8-Ciclohexil-5-metil-2-(3-cloro-4-morfolín-4-il-fenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 24);

(y) 2-((3-cloro-4-[4-(3-morfolín-4-ilpropil)piperidil]-fenil)amino)-8-ciclopentil-5-metil-8-hidropiridino[2,3-d] pirimidin-7-ona (Compuesto 25);

(z) 2-((3-cloro-4-[4-(3-morfolín-4-ilpropil)piperidil]-fenil) amino)-8-(1-metiletíl)-5-metil-8-hidropiridino[2,3-d]-pirimidin-7-ona (Compuesto 26);

(aa) 2-((3-cloro-4-[4-(3-morfolín-4-ilpropil)piperidil]-fenil)amino)-8-ciclohexil-5-metil-8-hidropiridino[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 27);

(bb) 2-((3-cloro-4-[4-(3-piperazinilpropil)piperidil]fenil)-amino)-8-ciclopentil-6-fluoro-5-metil-8-hidropiridino[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 28);

(cc) 2-((3-cloro-4-[4-(3-piperazinilpropil)piperidil]-fenil) amino)-8-(1-metiletíl)-6-fluoro-5-metil-8-hidropiridino-[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 29);

55
550

(dd) 2-({3-cloro-4-[4-(3-piperazinilpropil)piperidil]-fenil}amino)-8-ciclohexil-6-fluoro-5-metil-8-hidropiridino-[2,3-d]pirimidin-7-ona
(Compuesto 30); mp>80°C (dec);

(ee) 2-({3-cloro-4-[4-(3-piperazinilpropil)piperidil]-fenil}amino)-8-ciclopentil-5-metil-8-hidropiridino[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 31);

(ff) 2-({3-cloro-4-[4-(3-piperazinilpropil)piperidil]-fenil}amino)-8-(1-metiletil)-5-metil-8-hidropiridino-[2,3-d]pirimidin-7-ona
(Compuesto 32);

(gg) 2-({3-cloro-4-[4-(3-piperazinilpropil)piperidil]-fenil}amino)-8-ciclohexil-5-metil-8-hidropiridino[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 33);

(gg2) trifluoroacetato de 8-Ciclopentil-2-[4-(piperazin-1-il)-fenilamino]-6-fluoro-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 34); mp>254-255°C;

(gg3) trifluoroacetato de 8-Ciclopentil-2-[4-(piperazin-1-il)-fenilamino]-6-bromo-5-metil-8H-pirido[?,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 35); mmp>200°C;

(hh) Clorhidrato de 8-Ciclopentil-2-[4-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-fenilamino]-6-fluoro-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 36); mp>220°C;

Consencia Paredes Tejada
TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS-FRANCÉS-ESPAÑOL
RES. MIN. JUSTICIA 6984 de 1979

(ii) 8-Ciclopentil-2-(3-fluoro-4-piperazin-1-il-fenilamino) -5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 37);

(jj) clorhidrato de 6-Bromo-8-ciclopentil-2-[4-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 38); mp>250°C;

(kk) 8-Ciclopentil-6-fluoro-2-(3-fluoro-4-piperazin-1-il-fenilamino)-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 39);

(ll) 6-Bromo-8-ciclopentil-2-(3-fluoro-4-piperazin-1-il-fenilamino)-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 40);

(mm) 8-Ciclopentil-2-[4-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 41);

(nn) 2-(3-Cloro-4-piperazin-1-il-fenilamino)-8-ciclopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 42);

(oo) 2-(3-Cloro-4-piperazin-1-il-fenilamino)-8-ciclopentil-6-fluoro-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 43);

(pp) 6-Bromo-2-(3-cloro-4-piperazin-1-il-fenilamitio)-8-ciclopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 44);

Clemencia Paredes Tejada
 TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS-FRANCÉS-ESPAÑOL
 RES. MIN. JUSTICIA 6084 de 1978
CP

56
126
552

(qq) trifluoroacetato de 8-Ciclopentil-5-metil-2-(4-morfolin-4-il-fenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 45); pf 227-229°;

(rr) 8-Ciclopentil-6-fluoro-5-metil-2-(4-morfolin-4-il-fenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 46);

(ss) 6-Bromo-8-ciclopentil-5-metil-2-(4-morfolin-4-il-fenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 47);

(tt) 8-Ciclopentil-2-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenilamino)-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 48);

(uu) 8-Ciclopentil-6-fluoro-2-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenilamino)-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 49);

(vv) 6-Bromo-8-ciclopentil-2-(3-fluoro-4-morfolin-4-il-fenilamino)-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 50);

(ww) 2-(3-Cloro-4-morfolin-4-il-fenilamino)-8-ciclopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 51);

(xx) 2-(3-Cloro-4-morfolin-4-il-fenilamino)-8-ciclopentil-6-fluoro-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 52);

Clementa Paredes Tejada
TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS - FRANCÉS - ESPAÑOL
RES. MIN. JUSTICIA 0594 de 1970

CP

(il) 6-Bromo-2-(3-cloro-4-morfolin-4-il-fenilamino)-8-ciclopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 53);

(zz) 8-Ciclopentil-5-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetil)-piperazin-1-il]-fenilamino}-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 54); pf 198-199°C;

(aaa) 8-Ciclopentil-6-fluoro-5-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetil)-piperazin-1-il]-fenilaminol-8H-pirido[2,3-d] pirimidin-7-ona (Compuesto 55);

(bbb) 6-Bromo-8-ciclopentil-5-metil-2-{4-[4-(2,2,2-trifluoroetil)-piperazin-1-il]-fenilamino}-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 56);

(ccc) trifluoroacetato de 8-Ciclopentil-5-metil-2-{4-[4-(3-piperazin-1-il-propil)-piperidin-1-il]-fenilamino}-8H-pirido [2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 57); pf >80°C (dec);

(ddd) 8-Ciclopentil-6-fluoro-5-metil-2-{4-[4-(3-piperazin-1-il-propil)-piperidin-1-il]-fenilamino}-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 58); pf >230°C;

(eee) 6-Bromo-8-ciclopentil-5-metil-2-{4-[4-(3-piperazin-1-il-propil)-piperidin-1-il]-fenilamino}-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 59);

(fff) 8-Ciclopentil-5-metil-2-{4-[4-(3-morfolin-4-il-propil)-piperidin-1-il]-fenilamino}-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 60);

Concepcion Paredes Tejeda
TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS-FRANCÉS-ESPAÑOL
REG. NÚM. JUSTICIA 8494 de 1978
CP

(ggg) 8-Ciclopentil-6-fluoro-5-metil-2-{4-[4-(3-morfolin-4-il-propil)-piperidin-1-il]-fenilamino}-8H-pirido[2,3-jpirimidin-7-ona (Compuesto 61);

(hhh) 6-Bromo-8-ciclopentil-5-metil-2-{4-[4-(3-morfolin-4-il-propil)-piperidin-1-il]-fenilamino}-8H-pirido[2,3-d] pirimidin-7-ona (Compuesto 62);

(iii) 6-Bromo-8-ciclopentil-5-metil-2-{4-[4-(3-morfolin-4-il-propil)-piperidin-1-il]-fenilamino}-8H-pirido[2,3-d] pirimidin-7-ona (Compuesto 63);

(jjj) 2-(4-{4-[3-(3-Amino-pirrolidin-1-il)-propil]-piperidin -1-il}-fenilamino)-8-ciclopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d] pirimidin-7-ona (Compuesto 64);

(kkk) 2-(4-{4-[3-(3-Amino-pirrolidin-1-il)-propil]-piperidin -1-il}-fenilamino)-8-ciclopentil-6-fluoro-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 65);

(lll) 2-(4-{4-[3-(3-Amino-pirrolidin-1-il)-propil]-piperidin-1-il}-fenilamino)-6-bromo-8-ciclopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 66);

(mmm) 8-Ciclopentil-2-{3-fluoro-4-[4-(3-piperazin-1-il-propil)-piperidin-1-il]-fenilamino}-5-metil-8H-pirido[2,3-d] pirimidin-7-ona (Compuesto 67);

Almendra Paredes Tejada
INTERPRETE OFICIAL INGLÉS-FRANCÉS-ESPAÑOL
RES. MIN. JUSTICIA 6084 de 1978

[Signature]

559
555

(nnn) 8-Ciclopentil-6-fluoro-2-{3-fluoro-4-[4-(3-piperazin-1-il-propil)-piperidin-1-il]-fenilamino)-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 68);

(ooo) 6-Bromo-8-ciclopentil-2-{3-fluoro-4-[4-(3-piperazin-1-il-propil)-piperidin-1-il]-fenilaminol-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 69);

(ppp) 8-Ciclopentil-2-{3-fluoro-4-[4-(3-morfolin-4-il-propil)-piperidin-1-il]-fenilaminol-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 70);

(qqq) 8-Ciclopentil-6-fluoro-2-{3-fluoro-4-[4-(3-morfolin-4-il-propil)-piperidin-1-il]-fenilamino)-5-metil-8H-pirido[2,3-d]-pirimidin-7-ona (Compuesto 71);

(rrr) 6-Bromo-8-ciclopentil-2-{3-fluoro-4-[4-(3-morfolin-4-il-propil)-piperidin-1-il]-fenilamino)-5-metil-8H-pirido[2,3-d]-pirimidin-7-ona (Compuesto 72);

(sss) 2-[4-(3-Amino-pirrolidin-1-il)-fenilamino]-8-ciclopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 73); mp>215°C (dec);

(ttt) 2-[4-(3-Amino-pirrolidin-1-il)-fenilamino]-8-ciclopentil-6-fluoro-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 74);

(uuu) 2-[4-(3-Amino-pirrolidin-1-il)-fenilamino]-6-bromo-8-ciclopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 75);

Clemencia Paredes Tejada
TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS-FRANCÉS-ESPAÑOL
RES. MIN. JUSTICIA 8984 de 1978
At

(vvv) 2-[4-(3-Amino-pirrolidin-1-il)-3-fluoro-fenilamino]-8-ciclopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 76);

(www) 2-[4-(3-Amino-pirrolidin-1-il)-3-fluoro-fenilamino]-8-ciclopentil-6-fluoro-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 77);

(xxx) 2-[4-(3-Amino-pirrolidin-1-il)-3-fluoro-fenilamino]-6-bromo-8-ciclopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 78);

(yyy) 8-Ciclopentil-5-metil-2-(4-[3-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-pirrolidin-1-il]-fenilamino)-8H-pirido[2,3-d] pirimidin-7-ona trifluoroacetato de (Compuesto 79); mp>160°C(dec);

(zzz) 8-Ciclopentil-6-fluoro-5-metil-2-(4-[3-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-pirrolidin-1-il]-fenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 80);

(aaaa) 6-Bromo-8-ciclopentil-5-metil-2-(4-[3-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-pirrolidin-1-il]-fenilamini)-8H-pirido[2,3 d]pirimidin-7-ona (Compuesto 81);

(bbbb) trifluoroacetato de 2-[4-(3-Amino-pirrolidin-1-il)-3-cloro-fenilamino]-8-ciclopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 82); pf >215°C(dec);

Armenia Paredes Tejada
AGENCIA OFICIAL INGLES-FRANCES-ESPAÑOL
RES. MIN. JUSTICIA 0094 de 1978
At

561
131
557

(cccc) 2-[4-(3-Amino-pirrolidin-1-il)-3-cloro-fenilamino]-8-ciclopentil-6-fluoro-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 83); pf 221°C;

(dddd) 2-[4-(3-Amino-pirrolidin-1-il)-3-cloro-fenilamino]-6-bromo-8-ciclopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 84);

(eeee) 2-[4-(3-Aminometil-4-trifluorometil-pirrolidin-1-il)-fenilamino]-8-ciclopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 85);

(ffff) 2-[4-(3-Aminometil-4-trifluorometil-pirrolidin-1-il)-fenilamino]-8-ciclopentil-6-fluoro-5-metil-8H-pirido[2,3-d]-pirimidin-7-ona (Compuesto 86);

(gggg) 2-[4-(3-Aminometil-4-trifluorometil-pirrolidin-1-il)-fenilamino]-6-bromo-8-ciclopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]-pirimidin-7-ona (Compuesto 87);

(hhhh) 2-[4-(3-Trifloroetilaminometil-pirrolidin-1-il)-fenilamino]-8-ciclopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 88);

(iiii) 2-[4-(3-Trifloroetilaminometil-pirrolidin-1-il)-fenilamino]-8-ciclopentil-6-fluoro-5-metil-8H-pirido[2,3-d]-pirimidin-7-ona (Compuesto 89);

(jjjj) 2-[4-(3-Trifloroetilaminometil-pirrolidin-1-il)-fenilamino]-6-bromo-8-ciclopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]-pirimidin-7-ona (Compuesto 90);

Cl. Mercedes Paredes Tejada
TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS- FRANCÉS- ESPAÑOL
RES. MIN. JUSTICIA 6484 do 1978

OK

558
32
558

(kkkk) clorhidrato de 8-Ciclopentil-2-[4-(3,3-dimetil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 91); pf >150°C (dec);

(llll) 8-Ciclopentil-2-[4-(3,3-dimetil-piperazin-1-il)-fenilamino]-6-fluoro-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 92);

(mmmm) Clorhidrato de 6-Bromo-8-ciclopentil-2-[4-(3,3-dimetil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 93); pf >200°C(dec);

(nnnn) 8-Ciclopentil-5-metil-2-[4-(3,3,4-trimetil-piperazin-1-il)-fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 94);

(oooo) 8-Ciclopentil-6-fluoro-5-metil-2-[4-(3,3,4-trimetil-piperazin-1-il)-fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 95);

(pppp) 6-Bromo-8-ciclopentil-5-metil-2-[4-(3,3,4-trimetil-piperazin-1-il)-fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 96);

(qqqq) 2-[4-(4-Acetil-piperazin-1-il)-fenilamino]-8-ciclopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 97);

Clemencla Paredes Tejada
TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS-FRANCÉS-ESPAÑOL
RES. MIN. JUSTICIA 6404 de 1978


503
123
559

(rrrr) 2-[4-(4-Acetil-piperazin-1-il)-fenilamino]-8-ciclopentil-6-fluoro-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 98); pf 267-269°C;

(ssss) 2-[4-(4-Acetil-piperazin-1-il)-fenilamino]-6-bromo-8-ciclopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 99); pf 156-159°C;

(tttt) 8-Ciclopentil-2-{4-[4-(2-hidroxi-etil)-3,5-dimetil-piperazin-1-il]-fenilamino}-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 100); pf 156-159°C;

(uuuu) 8-Ciclopentil-6-fluoro-2-{4-[4-(2-hidroxi-etil)-3,5-dimetil-piperazin-1-il]-fenilamino}-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 101);

(vvvv) 6-Bromo-8-ciclopentil-2-{4-[4-(2-hidroxi-etil)-3,5-dimetil-piperazin-1-il]-fenilamino}-5-metil-8H-pirido[2,3-d]-pirimidin-7-ona (Compuesto 102);

(www) clorhidrato de 8-Ciclopentil-5-metil-2-(4-perhidro-1,4-diazepin-1-il-fenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 103); pf 172°C(dec);

(xxxx) clorhidrato de 8-Ciclopentil-6-fluoro-5-metil-2-(4-perhidro-1,4-diazepin-1-il-fenilamino)-8H-pirido[2,3-d] pirimidin-7-ona (Compuesto 104); pf 192°C(dec);

Clemencia Paredes Tejeda
TRADUCTORA OFICIAL INGLES-FRANCES-ESPAÑOL
RES. MIN. JUSTICIA 6684 de 1978

Ch

8/34
560

(yyyy) 6-Bromo-8-ciclopentil-5-metil-2-(4-perhidro-1,4-diazepin-1-il-fenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 105);

(zzzz) 8-Ciclopentil-5-metil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 106); pf 211-213°C;

(aaaaa) 8-Ciclopentil-6-fluoro-5-metil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 107);

(bbbbb) 6-Bromo-8-ciclopentil-5-metil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 108);

(ccccc) 8-Ciclopentil-5-metil-2-[4-(4-metil-perhidro-1,4-diazepin-1-il)-fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 109); mp>185°C(dec);

(ddddd) 8-Ciclopentil-6-fluoro-5-metil-2-[4-(4-metil-perhidro-1,4-diazepin-1-il)-fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 110);

(eeee) 6-Bromo-8-ciclopentil-5-metil-2-[4-(4-metil-perhidro-1,4-diazepin-1-il)-fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 111);

(fffff) ácido {4-[4-(8-Ciclopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-fenil]-piperazin-1-il}-acético (Compuesto 112);

Clementa Paredes Tejada
TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS-FRANCÉS-ESPAÑOL
RES. MIN. JUSTICIA 8994 de 1978


(ggggg) ácido {4-[4-(8-Ciclopentil-6-fluoro-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-fenil]-piperazin-1-il}-acético (Compuesto 113);

(hhhhh) ácido {4-[4-(6-Bromo-8-ciclop-entil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-fenil]-piperazin-1-il}-acético (Compuesto 14);

(iiii) 8-Ciclopentil-5-metil-2-(4-{4-[3-(1H-tetrazol-5-il)-propil]-piperidin-1-il}-fenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 115);

(jjjjj) 8-Ciclopentil-6-fluoro-5-metil-2-(4-{4-[3-(1H-tetrazol-5-il)-propil]-piperidin-1-il}-fenilamino)-8H-pirido [2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 116);

(kkkkk) 6-Bromo-8-ciclopentil-5-metil-2-(4-{4-[3-(1H-tetrazol-5-il)-propil]-piperidin-1-il}-fenilamino)-8H-pirido [2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 117);

(lllll) 8-Ciclopentil-5-metil-2-(4-{4-[3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)-propil]-piperidin-1-il}-fenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 118);

(mmmm) 8-Ciclopentil-6-fluoro-5-metil-2-(4-{4-[3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)-propil]-piperidin-1-il}-fenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 119);

(nnnnn) 6-Bromo-8-ciclopentil-5-metil-2-(4-{4-[3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)-propil]-

Clementa Paredes Tejada
TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS-FRANCÉS-ESPAÑOL
RES. MIN. JUSTICIA 8594 de 1978

CP

piperidin-1-il)-fenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-
ona (Compuesto 120);

(ooooo) 8-Ciclopentil-5-metil-2-(4-{4-[3-(5-oxo-4,5-
dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-sulfinil)-propil]-piperidin-1-
il)-fenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona
(Compuesto 121);

(ppppp) 8-Ciclopentil-6-fluoro-5-metil-2-(4-{4-[3-
(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-sulfinil)-propil]-
piperidin-1-il)-fenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-
ona (Compuesto 122);

(qqqqq) 6-Bromo-8-ciclopentil-5-metil-2-(4-{4-[3-(5-
oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-sulfinil)-propil]-
piperidin-1-il)-fenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-
ona (Compuesto 123);

(rrrrr) 8-Ciclopentil-5-metil-2-(4-{4-[3-(5-oxo-4,5-
dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-sulfonil)-propil]-piperidin-1-
il)-fenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona
(Compuesto 124);

(sssss) 8-Ciclopentil-6-fluoro-5-metil-2-(4-{4-[3-
(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-sulfonil)-propil]-
piperidin-1-il)-fenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-
ona (Compuesto 125);

(ttttt) 6-Bromo-8-ciclopentil-5-metil-2-(4-{4-[3-(5-
oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-sulfonil)-propil]-

Clemencia Paredes Tejada
TRADUCTORA OFICIAL INGLES-FRANCES-ESPAÑOL
RES. MIN. JUSTICIA 6984 de 1978
CP

508
138

564

piperidin-4-il)-propil)-N-hidroxi-acetamida (Compuesto 132);

(aaaaaa) 2-(Benzofuran-5-ilamino)-8-ciclopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 133);

(bbbbbb) 8-Ciclopentil-2-(1H-indol-5-ilamino)-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 134);

(ccccc) 2-(Benzo[b]tiofen-5-ilamino)-8-ciclopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 135);

(dddddd) 8-Ciclopentil-2-(2,3-dimetil-1H-indol-5-ilamino)-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 136);

(eeeeee) 2-(9H-Carbazol-3-ilamino)-8-ciclopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 137);

(ffffff) 8-Ciclopentil-2-(1H-indazol-5-ilamino)-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 138);

(gggggg) 2-(2-Acetil-benzofuran-5-ilamino)-8-ciclopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 139);

(hhhhh) 8-Ciclopentil-5-metil-2-(4-morfolin-4-il-fenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 140); pf 227-229°C;

(iiiiii) 8-Ciclopentil-2-[4-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 141);

Clara Paredes Tejada
TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS-FRANCÉS-ESPAÑOL
REG. MIN. JUSTICIA 8994 de 1978
[Signature]

(jjjjjj) trifluoroacetato de 2-(3-Cloro-4-piperazin-1-il-fenilamino)-8-ciclopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 142); pf 234-237°C;

(kkkkkk) 8-Ciclopentil-5-metil-2-(4-piperidin-1-il-fenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 143);

(llllll) 8-Ciclopentil-5-metil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 144);

(mmmmmm) N-{1-[4-(8-Ciclopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-fenil]-piperidin-4-il}-acetamida (Compuesto 145);

(nnnnnn) trifluoroacetato de 8-Ciclopentil-5-metil-2-(4-piperazin-1-il-fenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 146); pf 237-240°C;

(oooooo) 8-Ciclopentil-6-fluoro-5-metil-2-(4-piperazin-1-il-fenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 147); pf 254-255°C;

(pppppp) 6-Bromo-8-ciclopentil-5-metil-2-(4-piperazin-1-il-fenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 148); mp>200°C;

(qqqqqq) trifluoroacetato de 2-[3-Cloro-4-(3-amino-pirrolidin-1-il)-fenilamino]-8-ciclopentil-5-metil-8H-pirido [2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 149); pf >215°C(dec);

Paredes Tejada
INGLES-FRANCES-ESPAÑOL
LEY 6894 de 1978

[Signature]

570
140
566

(rrrrrr) 8-Ciclopentil-5-metil-2-[4-(4-(2,2,2-trifluoroetil)-piperazin-1-il)-fenilamino]-8H-pirido[2,3-d] pirimidin-7-ona (Compuesto 150); pf 198-199°C;

(ssssss) 8-Ciclopentil-2-(4-fluoro-fenilamino)-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 151); pf 217-220°C;

(tttttt) 8-Ciclopentil-5-metil-2-fenilamino-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 152); pf 180-183°C;

(uuuuuu) 8-Ciclopentil-2-(3,4-diclorofenilamino)-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 153); pf 225-230°C;

(vvvvvv) trifluoroacetato de 8-Isopropil-5-metil-2-(4-piperazin-1-il-fenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 154); pf >235°C(dec);

(wwwww) 8-Isopropil-5-metil-2-[4-(4-propionil-piperazin-1-il)-fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 155);

(xxxxxx) 8-Ciclohexil-5-metil-2-(4-piperazin-1-il-fenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 156);

(yyyyyy) 2-[4-[4-(3-Morfolin-4-il-propil)-piperidin-1-il]-fenilamino]-8-ciclohexil-6-fluoro-5-metil-8H-pirido[2,3-d] pirimidin-7-ona (Compuesto 157); pf 206-209°C;

Clementia Paredes Tejada
TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS- FRANCÉS- ESPAÑOL
RES. MIN. JUSTICIA 6904 de 1978

Ch

521
567

(zzzzzz) 8-Ciclopentil-5-metil-2-[4-(2H-1,2,4-triazol-3-ilsulfanilmetil)-fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 158);

(aaaaaaa) 8-Ciclopentil-5-metil-2-[4-(2H-1,2,4-triazol-3-sulfinilmetil)-fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 159);

(bbbbbbb) 8-Ciclopentil-5-metil-2-[4-(2H-1,2,4-triazol-3-sulfonilmetil)-fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 160);

(ccccccc) 8-Ciclopentil-5-metil-2-[4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilmetil)-fenilamino]-8H-pirido[2,3-d] pirimidin-7-ona (Compuesto 161);

(ddddddd) 8-Ciclopentil-5-metil-2-[4-[2-(2H-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)-etil]-fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 162);

(eeeeeee) 8-Ciclopentil-5-metil-2-[4-[2-(2H-1,2,4-triazol-3-sulfinil)-etil]-fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 163);

(fffffff) 8-Ciclopentil-5-metil-2-[4-[2-(2H-1,2,4-triazol-3-sulfonil)-etil]-fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 164);

(ggggggg) 8-Ciclopentil-5-metil-2-[4-[2-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-etil]-fenilamino]-8H-pirido[2,3-d] pirimidin -7-ona (Compuesto 165);

Clementa Parales Trujillo
TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS-FRANCÉS
RES. MIN. JUSTICIA 0004 du 1 / 9
CA

(hhhhhhh) 8-Ciclopentil-5-metil-2-[4-(3H-1,2,3-triazol-4-ilsulfanilmetil)-fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 166);

(iiiiiii) 8-Ciclopentil-5-metil-2-[4-[2-(3H-1,2,3-triazol-4-ilsulfanil)-etbil]-fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 167);

(jjjjjjj) 8-Ciclopentil-5-metil-2-[4-[4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-piperidin-1-il]-fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 168);

(kkkkkkk) 8-Ciclopentil-5-metil-2-[4-[4-(2H-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)-piperidin-1-il]-fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 169):,

(lllllll) 8-Ciclopentil-5-metil-2-[4-[4-(2H-1,2,4-triazol-3-sulfinil)-piperidin-1-il]-fenilamino]-8H-pirido[2,3-d] pirimidin-7-ona (Compuesto 170);

(mmmmmm) 8-Ciclopentil-5-metil-2-[4-[4-(2H-1,2,4-triazol-3-sulfonyl)-piperidin-1-il]-fenilamino]-8H-pirido[2,3-d] pirimidin-7-ona (Compuesto 171), pf 235 - 237 °C;

(nnnnnnn) 8-Ciclopentil-5-metil-2-[4-[4-(2H-tetrazol-5-il)-piperidin-1-il]-fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 172);

(ooooooo) ácido 1-[4-(8-Ciclopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-fenil-

43

369

piperidine-4-carboxílico (1H-tetrazol-5-il)-amida
(Compuesto 173);

(ppppppp) 8-Ciclopentil-5-metil-2-{4-[4-(3H-1,2,3-
triazol-4-ilsulfanil)-piperidin-1-il]-fenilamino}-8H-
pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 173);

(qqqqqqq) 3-[4-(8-Ciclopentil-5-metil-7-oxo-7,8-
dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-fenil]-N-(1H-
tetrazol-5-il)-propionamida (Compuesto 174);

(rrrrrrr) 2-[4-(8-Ciclopentil-5-metil-7-oxo-7,8-
dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-fenoxi]-N-(1H-
tetrazol-5-il)-acetamida (Compuesto 175);

(sssssss) 8-Ciclopentil-5-metil-2-[4-(5-oxo-4,5-
dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilmetoxi)-fenilamino]-8H-
pirido[2,3-d] pirimidin-7-ona (Compuesto 176); pf
>195°C(dec);

(ttttttt) 8-Ciclopentil-5-metil-2-{4-[4-[2-(2H-
1,2,4-triazol-3-sulfinil)-etil]-piperidin-1-il)-
fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto
177);

(uuuuuuu) 8-Ciclopentil-5-metil-2-{4-[4-[2-(2H-
1,2,4-triazol-3-sulfonil)-etil]-piperidin-1-il)-
fenilamino]-8H-pirido [2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto
178);

(vvvvvvv) 8-Ciclopentil-5-metil-2-{4-[4-[2-(3H-
1,2,3-triazol-4-ilsulfanil)-etil]-piperidin-1-il)-

Clemencia Paredes Tejada
TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS-FRANCÉS-ESPAÑOL
RES. MIN. JUSTICIA 8994 de 1978

OK

524
144

510

fenilamino}-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 179);

(wwwwww) 8-Ciclopentil-5-metil-2-{4-(4-[2-(2H-1,2,4-triazol-3-ilsulfanil)-etil]-piperidin-1-il)-fenilamino}-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 180); 234-237°C;

(xxxxxxx) 8-Ciclopentil-5-metil-2-{4-[4-[2-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-etil]-piperidin-1-il)-fenilamino}-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 181);

(yyyyyyy) 8-Ciclopentil-5-metil-2-{4-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,2,3,5-oxatiadiazol-4-il)-piperidin-1-il]-fenilamino}-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 182);

(zzzzzzz) 8-Ciclopentil-2-{4-[4-(2,2-dioxo-2,3-dihidro-1,2,3,5-oxatiadiazol-4-il)-piperidin-1-il]-fenilamino}-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 183);

(aaaaaaaa) 8-Ciclopentil-5-metil-2-{4-[4-(1-oxo-2,5-dihidro-1H-1,2,3,5-tiatriazol-4-il)-piperidin-1-il]-fenilamino}-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 184);

(bbbbbbbb) 8-Ciclopentil-2-{4-[4-(1,1-dioxo-2,5-dihidro-1H-1,2,3,5-tiatriazol-4-il)-piperidin-1-il]-

Clemencia Paredes Tejada
TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS-FRANCÉS-ESPAÑOL
RES. MIN. JUSTICIA 0004 de 1970

CP

576
145
571

fenilamino)-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona
(Compuesto 185);

(cccccccc) N-{1-[4-(8-Ciclopentil-5-metil-7-oxo-7,8-
dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-fenil]-
piperidina-4-carbonil}-metanesulfonamida (Compuesto 186);

(ddddddddd) 8-Ciclopentil-5-metil-2-{4-[3-(2H-1,2,4-
triazol-3-ilsulfanil)-pirrolidin-1-il]-fenilamino)-8H-
pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 187);

(eeeeeeee) 8-Ciclopentil-5-metil-2-{4-[3-(2H-1,2,4-
triazol-3-sulfinil)-pirrolidin-1-il]-fenilamino)-8H-
pirido[2,3-d] pirimidin-7-ona (Compuesto 188);

(ffffffff) 8-Ciclopentil-5-metil-2-{4-[3-(2H-1,2,4-
triazol-3-sulfonil)-pirrolidin-1-il]-fenilamino)-8H-
pirido[2,3-d] pirimidin-7-ona (Compuesto 189);

(gggggggg) 8-Ciclopentil-5-metil-2-{4-[3-(3H-1,2,3-
triazol-4-ilsulfanil)-pirrolidin-1-il]-fenilamino)-8H-
pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 190);

(hhhhhhhh) 8-Ciclopentil-5-metil-2-{4-[3-(5-oxo-4,5-
dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-pirrolidin-1-il]-
fenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto
191);

(iiiiiii) trifluoroacetato de 8-Ciclopentil-5-
metil-2-{4-[4-(3-hidroxipropil)piperidin-1-il]-
fenilamino)-8H-pirido[2,3-d] pirimidin-7-ona (Compuesto
192); pf 180-184°C;

Clementa Paredes Tejada
TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS-FRANCÉS-ESPAÑOL
RES. MIN. JUSTICIA 6594 de 1978

OK

26
7/8
572

(jjjjjjjj) trifluoroacetato de 8-Ciclopentil-5-metil-2-(4-piperazin-1-il-fenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 193);

(kkkkkkkk) 8-Ciclopentil-5-etil-2-(4-piperazin-1-il-fenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 194);

(lllllllll) 8-(1-Metiletil)-5-etil-2-(4-piperazin-1-il-fenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 195); pf >235°C(dec);

(mmmmmmmm) trifluoroacetato de 8-(Metiletil)-5-etil-2-(4-piperazin-1-il-fenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 196);

(nnnnnnnn) 8-Ciclopentil-5-metil-2-[4-(3-hidroxipirrolidin-1-il)fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 197); pf 225-226°C;

(oooooooo) 8-Ciclopentil-5-metil-2-[4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 198); pf 225-226°C;

(pppppppp) 8-Ciclopentil-5-metil-6-fluoro-2-[4-(4-acetilpiperidin-1-il)fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 199); pf 267-269°C;

(qqqqqqqq) 8-Ciclopropil-5-metil-2-[4-(4-acetamidopiperidin-1-il)fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 200); pf 221°C(dec);

Clemencia Paredes Tejada
TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS-FRANCÉS-ESPAÑOL
RES. MIN. JUSTICIA 8894 de 1970

Cet

127
147
513

(qqqqqqqr) 8-ciclopentil-5-metil-6-fluoro-2-[4-(4-acetamidopiperidin-1-il) fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 201) pf >221 °C(dec);

(rrrrrrrrr) clorhidrato de 8-Ciclopentil-5-metil-2-[4-(homopiperazin-1-il)fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 202); pf 172°C(dec);

(sssssssss) clorhidrato de 8-Ciclopentil-5-metil-6-fluoro-2-[4-homopiperazin-1-il)fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 203); pf 192°C(espuma);

(ttttttttt) 8-Ciclopentil-5-metil-6-fluoro-2-[4-(3,3-dimetil-4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino]-8H-pirido[2,3-d] pirimidin-7-ona (Compuesto 204); pf 200-204°C;

(uuuuuuuuu) 8-Citiopentil-5-metil-2-[4-(3,3-dimetil-4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 205); pf 192-196°C;

(vvvvvvvvv) 8-Ciclopentil-5-metil-6-fluoro-2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 206);

(wwwwwww) 8-Ciclopentil-5-metil-2-[4-(N-metilacetamido)fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 207); pf 185-187°C;

(xxxxxxxxx) 8-Ciclopentil-5-metil-2-[4-[2-(2-hidroxietoxi)etilamino]fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 208); pf 122-126°C;

Clemencia Paredes Tejada
INTERPRETORA OFICIAL INGLÉS - FRANCÉS - ESPAÑOL
RES. MIN. JUSTICIA 6684 de 1978
Cb

578
148
574

(yyyyyyyyy) 8-Ciclopentil-5-metil-2-[4-(3-oxopiperazin-1-il) fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 209); pf 235°C(dec)

(zzzzzzzzz) 8-Ciclopentil-5-metil-2-[4-(2-metoxietoxi) fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 210); pf 156-157°C;

(aaaaaaaaa) 8-Ciclopentil-5-metil-2-(carbazol-3-il) amino-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 211);

(bbbbbbbbbb) 8-Ciclopentil-5-metil-2-(isoindazol-5-il) amino-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 212);

(ccccccccc) 8-Ciclopentil-5-metil-2-(2-acetilbenzofuran-5-il) amino-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 213);

(ddddddddd) 8-Ciclopentil-5-metil-2-[(4-piperidin-1-il) fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 214);

(eeeeeeeee) 8-Ciclopentil-5-metil-2-(2,3-dimetilindol-5-il) amino-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 215);

(fffffffff) 8-Ciclopentil-5-metil-2-[4-(3,5-metil-4R-aminometilpirrolidin-1-il) fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 216);

(ggggggggg) 8-Ciclopentil-5-metil-2-[4-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)] fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 217);

Clemencia Paredes Tejada
TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS-FRANCÉS-ESPAÑOL
RES. MIN. JUSTICIA 8604 de 1970

529
149
575

(hhhhhhhhh) 8-Ciclopentil-5-metil-2-(4-[4-(3-morfolinopropil)piperidin-1-il]fenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 217);

(iiiiiii) 8-Ciclopentil-5-metil-2-(benzofuran-5-il)amino-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 219);

(jjjjjjjjjj) 8-Ciclopentil-5-metil-2-(indol-5-il)amino-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 220);

y

(kkkkkkkkk) 8-Ciclopentil-5-metil-2-(tionaften-5-il)amino-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 221).

8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto seleccionado de la reivindicación 1 en combinación con un portador, diluyente o excipiente aceptable para uso farmacéutico.

9. Un método para controlar los trastornos proliferativos que se seleccionan del grupo que consiste de cáncer, la soriasis, la proliferación del músculo liso vascular asociada con un trastorno seleccionado del grupo que consiste de la aterosclerosis y la estenosis y restenosis vascular posquirúrgica en los mamíferos, caracterizado porque comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

Cl. Mercedes Paredes Tejeda
TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS-FRANCÉS-ESPAÑOL
RES. MIN. JUSTICIA 8884 de 1978

500
150
546

10. Un método para inhibir una cinasa que depende de la ciclina caracterizado porque comprende el contacto de la cinasa que depende de la ciclina con un compuesto seleccionado de la reivindicación 1.
11. Un método de la reivindicación 11 caracterizado porque dicha cinasa que depende de la ciclina es cdk4.
12. Un método para inhibir una cinasa de tirosina mediada por el factor de crecimiento caracterizado porque comprende el contacto de dicha cinasa de tirosina mediada por el factor de crecimiento con un compuesto seleccionado de la reivindicación 1.
13. Un método de la reivindicación 12, caracterizado porque dicha cinasa de tirosina mediada por el factor de crecimiento es un factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF).
14. Un método de la reivindicación 12, caracterizado porque dicha cinasa de tirosina mediada por el factor de crecimiento es un factor de crecimiento derivado del fibroblasto (FGF).

Clementina Paredes Tejada
TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS-FRANCÉS-ESPAÑOL
RES. MIN. JUSTICIA 6804 de 1978

581
571

15. Un método para tratar a un sujeto que sufre de enfermedades causadas por la proliferación celular del músculo liso caracterizado porque comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto seleccionado de la reivindicación 1.

16. Un método para tratar a un sujeto que sufre de cáncer caracterizado porque comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto seleccionado de la reivindicación 1.

17. 6-Bromo-8-ciclopentil-2-[4-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona.

18. 8-ciclopentil-2-[4-(piperazin-1-il)-fenilamino]-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona.

19. 8-ciclopentil-5-metil-2-(carbazol-3-il)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona.

20. Un compuesto que se selecciona de:

8-Ciclopentil-5-metil-2-(carbazol-3-il)amino-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 211);

Clemencia Paredes Tejada
T. A. LECTURA OFICIAL INGLÉS-FRANCÉS-ESPAÑOL
RES. MIN. JUSTICIA 6494 de 1978
CP

32
152
518

(bbbbbbbbb) 8-Ciclopentil-5-metil-2-(isoindazol-5-il) amino-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 212);

(ccccccccc) 8-Ciclopentil-5-metil-2-(2-acetilbenzofuran-5-il) amino-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 213);

(ddddddddd) 8-Ciclopentil-5-metil-2-[(4-piperidin-1-il) fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 214);

(eeeeeeeeeee) 8-Ciclopentil-5-metil-2-(2,3-dimetilindol-5-il) amino-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 215);

(fffffffffff) 8-Ciclopentil-5-metil-2-[4-(3,5-metil-4R-aminometilpirrolidin-1-il) fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 216);

(ggggggggggg) 8-Ciclopentil-5-metil-2-{4-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]] fenilamino}-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 217);

(hhhhhhhhh) 8-Ciclopentil-5-metil-2-{4-[4-(3-morfolinopropil)piperidin-1-il] fenilamino}-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 218);

(iiiiiiiiiii) 8-Ciclopentil-5-metil-2-(benzofuran-5-il) amino-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 219);

(jjjjjjjjjjj) 8-Ciclopentil-5-metil-2-(indol-5-il) amino-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 220);

y

Clamencia Paredes Tejeda
TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS-FRANCÉS-ESPAÑOL
RES. MEX. JUSTICIA 6684 de 1978
As

503
153
579

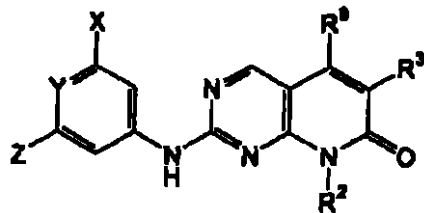
(kkkkkkkkk) 8-Ciclopentil-5-metil-2-(tionaften-5-
il) amino-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 221).

Clementa Paredes Tejada
TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS-FRANCÉS-ESPAÑOL
RES. MIN. JUSTICIA 8684 de 1970

CP

RESUMEN

Se describen compuestos de la fórmula



donde:

R^2 es hidrógeno

R^2 es alquilo inferior (no)sustituido; o

R^2 es carboxílico (no)sustituido o grupo heterocíclico;

R^3 es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, trifluorometilo, alquinilo inferior, alquenilo inferior, nitrilo, nitro, $-COR^4$, $-CO_2R^4$, $-CONR^4R^5$, $CONR^4OR^5$, $SO_2NR^4R^5$; $-SO_2R^4$,

R^4 ,

$-SO_3R^4$, $P(O)(OR^4)(OR^5)$, o $-NR^4R^5$;

Y es N o CR^7 ;

R^9 es alquilo inferior, haloalquilo, o arilo;

X y Z son, en forma independiente hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluorometilo, hidroxilo, nitrilo, nitro, $-NR^4R^5$, $-N(O)R^4R^5$, $-NR^4R^5R^6W$, $-SR^4$, $-C(O)R^4$, $-CO_2R^4$,

$-\text{CONR}^4\text{R}^5$, $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{SO}_2\text{R}^4$, $-\text{SO}_3\text{R}^4$,
 $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^4)(\text{OR}^5)$, $-\text{T}(\text{CH}_2)_m\text{QR}^4$, $-\text{C}(\text{O})\text{T}(\text{CH}_2)_m\text{QR}^4$, o $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{T}(\text{CH}_2)_m\text{QR}^5$;

m es 1 - 6;

n es 0-6;

T es O, S, NR^4 , $\text{N}(\text{O})\text{R}^4$, $\text{NR}^4\text{R}^5\text{W}$, o OR^4R^5-

Q es O, S, NR^4 , $\text{N}(\text{O})\text{R}^4$, $\text{NR}^4\text{R}^5\text{W}$, CO_2 , o un grupo carbocíclico que contiene de 3 a 7 elementos, hasta cuatro de cuyos elementos son, en forma opcional heteroátomos seleccionados en forma independiente de oxígeno, azufre, y nitrógeno, donde el grupo carbocíclico es insustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados en forma independiente de halógeno, hidroxil, hidroxialquilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxycarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilamino, aminoalquilo, trifluorometilo, N-hidroxiacetamida, trifluorometilalquilo, amino, o mono o dialquilamino;

R^7 es NR^4R^5 , $\text{N}(\text{O})\text{R}^4\text{R}^5$, $\text{NR}^4\text{R}^5\text{R}^9\text{X}$, OH, OR^4 , SR^4 , halo, COR^4 , $(\text{CH}_2)_n\text{R}^4$, CO_2R^4 , CONR^4R^5 , $\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^5$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^4$, SO_2R^4 , $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, SO^3R^4 , $(\text{CH}_2)_n\text{P}(\text{O})(\text{OR}^4)_2$, $\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^5$, aldehído, nitrilo, nitro, alquilo, alcoxialquilo, $\text{T}(\text{CH}_2)_m\text{QR}^9$, $\text{C}(\text{O})\text{T}(\text{CH}_2)_m\text{QR}^9$, $\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{T}(\text{CH}_2)_m\text{QR}^{10}$, o $\text{T}(\text{CH}_2)_m\text{CO}_2\text{R}^4$;

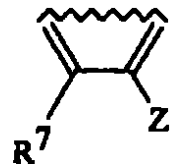
T es O, S, $-NR^4$, $-N(O)R^4$, $-NR^4R^5W$, o $-CR^4R^5$; y

Q es O, S, $-NR^9$, $-N(O)R^9$, o $-NR^9R^{10}W$, $-(CH_2)_nS(O)_nR^4$, $-(CH_2)_n$ -heteroarilo,

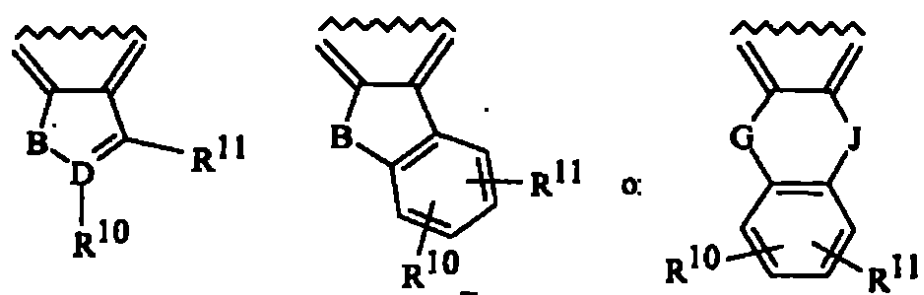
$-O(CH_2)_n$ -heteroarilo, $-(CH_2)_nC(O)NR^4R^5$, $-O(CH_2)_nC(O)OR^4$;

W es un anión;

R^4 y R^5 son en forma independiente hidrógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, $(CH_2)_nAr$, arilalquilo, arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, o heteroarilo, o R^4 y R^5 junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo carbocíclico que contiene de 3 a 8 elementos, hasta cuatro de cuyos elementos son, en forma opcional, grupos carbonilo o heteroátomos seleccionados o



donde R^7 y Z son como se los definió con anterioridad, o pueden unirse con los átomos de carbono a los cuales están unidos para formar



donde:

G y J son, en forma independiente CH₂, NH u O;

B es NH, S, CH₂, u O;

D es C o N, siempre que R¹⁰ no sea nada cuando D es N; y

R¹⁰ y R¹¹ son, en forma independiente, hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, o alquilcarbonilo.

Estos compuestos son útiles para el tratamiento de trastornos proliferativos de las células, como el cáncer, la aterosclerosis, y la restenosis. Estos compuestos son potentes inhibidores de las cinasas que dependen de la ciclina (cdks) y de las cinasas mediadas por el factor de crecimiento.

La presente invención también suministra un método para el tratamiento de trastornos proliferativos de las células. También se suministra en la presente invención una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I.