PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

01 17398

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 01017398 [illegible] Folios: 317
Fecha (AMD): 2001-03-06 16:15:06
Usuario : 032 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION De NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
2000-3

(1) SOLICITUD DE:
[X] Patente de Invención [ ] Patente de Modelo de Utilidad

(2) SOLICITANTE (71)
Nombre: WARNER LAMBERT COMPANY / UNA SOCIEDAD DE DELAWARE
Dirección: 201 Tabor Road, Morris Plains
Teléfono: Fax:
E-mail:
Domicilio: New Jersey 07950, EE.UU.

IDENTIFICACIÓN
C.C. [ ] NIT [ ]
C.E. [ ] Otro [ ]
Número

(3) REPRESENTANTE O APODERADO (74)
Nombre: RODOLFO RODRIGUEZ MADRID
Dirección: Transv. 6 #27-10 Pent-House
Teléfono: 3-417003 Fax: 2-830942
E-mail: rodriguezas@cable.net.co

IDENTIFICACIÓN
C.C. [X] NIT [ ]
C.E. [ ] Otro [ ]
Número 3792584 TP 59363

(4) INVENTOR (ES) (72)
Nombre: BOOTH, RICHARD JOHN;
Dirección: 1433 Natalie Lane #104, Ann Arbor, Michigan 48105
Teléfono: Fax:
E-mail:
Domicilio Michigan 48105, EE.UU
(VER FOL 2)

IDENTIFICACIÓN
C.C. [ ] Otro [ ]
C.E. [ ]
Ciudadano de Gran Bretaña.
Número

(5) Título (54) LAS 5-ALQUILPIRIDO [2,3-d] PIRIMIDINAS SON INHIBIDORAS DE LAS CINASAS DE TIROSINA Y QUE DEPENDEN DE LA CICLINA

(6) Clasificación Internacional (51) A 61 K 31/4985

(7) Prioridad SI [X] NO [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
EE.UU.	MARZO 06/2000	60/187.124

(8) Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los:
6 meses [X] 12 meses [ ] 18 meses [ ] Otro [ ]

(9) Comprobante de pago No: 07-14-548 **Fecha** Marzo 06/2001

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

CÓMO DILIGENCIAR EL FORMULARIO

- Si faltara espacio en algún recuadro de este impreso, utilice hojas complementarias.
- Los espacios sombreados corresponden a los requisitos mínimos que deben cumplirse para obtener fecha de presentación de la solicitud.
- Si alguna casilla del formulario no fuera cubierta, se cruzará una línea oblicua.

1. **Solicitud de:** Únicamente se acepta una opción por cada solicitud. Debe marcarse en la casilla correspondiente si se trata de una solicitud de registro de Patente de Invención o Patente de Modelo de Utilidad.

2. **Solicitante:** Es la persona natural o jurídica que está solicitando el registro. Debe indicarse: nombre, dirección, teléfono, fax o E-mail.
Identificación: Corresponde a la indicación del documento de identidad del solicitante, discriminando en la casilla correspondiente, si se trata de C.C. (cédula de ciudadanía), NIT (Número de Identificación Tributaria), C.E. (Cédula de Extranjería); u Otro (en caso de que la identificación del solicitante corresponda a un documento diferente a los anteriormente mencionados.)
Domicilio. Indicar el país o estado, departamento y ciudad.

3. **Representante o apoderado:** En este espacio debe indicar el nombre del representante legal cuando se trate de una persona jurídica si no se está actuando a través de apoderado y deberá acreditarse tal calidad.
Si se actúa a través de apoderado, debe indicarse el nombre del abogado que adelantará la actuación administrativa y anexar poder. Si la solicitud la adelanta una persona natural sin apoderado, no debe diligenciarse esta casilla.

4. **Inventor:** Nombre y Apellido. (Debe ser una persona natural).

5. **Título de la invención:** Es el nombre de la invención. Debe definir en forma breve y precisa el objetivo de la invención de tal manera que permita ubicar al lector en el campo tecnológico a que pertenece la invención. El título debe estar acorde con la descripción y reivindicaciones, no debe referirse a marcas ni nombres comerciales.

6. **Clasificación Internacional:** Este espacio se deja en blanco para ser llenado por la entidad.

7. **Prioridad:** Si el solicitante ha presentado inicialmente una solicitud en otro país para este mismo objeto, puede reclamar o reivindicar prioridad de esta solicitud, siempre y cuando la presentación se haga dentro del año siguiente a la primera presentación.

8. Indicar el tiempo en el que se desea que se publique la solicitud.

9. **Comprobante de pago:** Referenciar el número y fecha del recibo de pago de la tasa establecida. Este comprobante deberá anexarse.

10. **Anexos:** Deben marcarse con una X las casillas correspondientes a los documentos que acompañarán la solicitud. Para el diligenciamiento ver revés de la siguiente hoja.

11. **Firma:** Si se actúa a través de abogado la firma deberá ser la del apoderado; si actúa directamente una persona jurídica la firma deberá ser la de su representante legal y si actúa directamente una persona natural ésta deberá firmar la solicitud.

IMPORTANTE:
Si no es especialista en la materia, le recomendamos:
Consultar la normatividad relacionada con este trámite en www.sic.gov.co o en la Biblioteca de la SIC, carrera 13 No. 27-00 piso 5 de lunes a viernes de 8:30 a.m. a 5:00 p.m, jornada continua.
Leer detenidamente los folletos y los instructivos para el diligenciamiento de los formularios.
Una vez radicada la solicitud, informarse permanentemente sobre el estado de su trámite y, si es del caso, contestar dentro del término los requerimientos notificados según las disposiciones legales vigentes.

CONTINUA LISTA DE INVENTORES:

2.- **DOBRUSIN, ELLEN MYRA:**
DIRECCIÓN: 2205 Winchell, Ann Arbor, Michigan 48104, EE.UU
CIUDADANO DE EE.UU.

3.- **TOOGOOD, PETER LAURENCE**
DIRECCIÓN: 2281 Sun Valley Drive, Ann Arbor, Michigan 48108, EE.UU.
CIUDADANO DE: Gran Bretaña

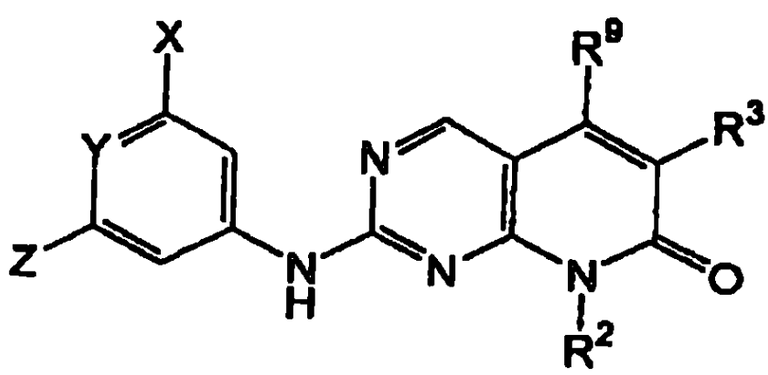
4.- **VANDERWEL, SCOTT NORMAN:**
DIRECCION: 200 Briarcrest Drive # 117, Ann Arbor, Michigan 48104, EE.UU.
CIUDADANO DE: EE.UU.

(10) **ANEXOS**

3

- [X] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [X] Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
- [X] Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- [ ] Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [X] Poderes, si fuere el caso.
- [ ] Copia certificada de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
- [ ] Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causahabiente.
- [X] Descripción de la invención.
- [X] Una o más reivindicaciones.
- [X] Dibujos y/o planos necesarios
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- [X] Arte final 12x12.

(11) **FIGURA CARACTERÍSTICA:**



(12)

NOMBRE: RODOLFO RODRIGUEZ MADRID

FIRMA:

C.C. 3'792.584 T.P. 59.363 C.S.J.

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 97861935 000100 Folios: 1
Fecha (AMD): 1997-11-19 09:44:33
Tramite : 015 PROTOCOLOS 034 RESPUESTA
Dependencia: 2010 DIVISION DE SIGNOS DISTINTIVOS

Nov. 24/97

2010/

Santafé de Bogotá D.C.,

Doctor (a)
RODRIGUEZ MADRID RODOLFO
CRA. 7 # 17-64 OF. 903
BOGOTA

REF: No. RADICACION 97 61995 0000 00
Tramite : 015 PROTOCOLOS
Actuacion : 034 RESPUESTA

PODERDANTE: WARNER-LAMBERT COMPANY

FECHA OTORGAMIENTO: 22/10/1997

NUMERO PROTOCOLO : 17877

Apreciado(a) doctor(a) :

En atención a su solicitud de protocolización del documento de poder identificado en la referencia, me permito informarle que éste ha sido incorporado al protocolo de la entidad bajo el numero arriba indicado

Hasta una próxima oportunidad,

LUZ HELENA LONDOÑO JARAMILLO
Jefe - División Signos Distintivos

COPIA NOTARIAL CUARENTA Y SEIS DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
05 MAR 2001
NOTARIO CUARENTA Y SEIS ENCARGADO

REPUBLICA DE COLOMBIA
ESPERANZA I. MARQUEZ O.
NOTARIA 46
ENCARGADA
CUARENTA Y SEIS DE SANTAFE DE BOGOTA

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

ACTUACION NOTARIAL

TESTIMONIO

B 008877044

FOLIO 1618.- PRIMER TESTIMONIO.-

ESCRITURA NUMERO SEISCIENTOS VEINTITRES.- En la Ciudad de Buenos Aires, Capital de la República Argentina, a diez de octubre de mil novecientos noventa y siete, ante mi, Escribano Autorizante, titular del Registro Notarial número 1331, COMPARECE el Doctor Daniel GOYTIA, argentino, casado, mayor de edad, L.E. número 4.526.965, domiciliado en Avenida Leandro N.Alem 651, 5o piso, de esta Ciudad; persona hábil y de mi conocimiento, doy fe, así como que DICE: I.- Que por escritura del 14 de octubre de 1996, pasada al folio 1742 del Protocolo del Registro 1586 de esta Ciudad, a cargo del Escribano A. Chacra Larrory, la que en su original tengo a la vista y en fotocopia debidamente autenticada, obra agregada al folio 1510 del Protocolo corriente de este Registro, se protocolizó un Poder otorgado por "WARNER-LAMBERT COMPANY", con domicilio en 201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950, U.S.A.; a su favor.- II.- Que viene por la presente a SUSTITUIR el citado mandato, reservándose para si las facultades, a favor de "RODRIGUEZ Y ASOCIADOS" y/o Rodolfo RODRIGUEZ MADRID y/o Carlos Julio BUITRAGO BARZON y/o Marina RODRIGUEZ MADRID, con domicilio en Carrera 7a., No 17-64, Of. 903, Santa Fe de Bogota, D.C., Colombia; para actuar en dicho pais, con las siguientes facultades: "..... poder amplio y suficiente para recabar de las autoridades nacionales que corres-

COMO NOTARIO CUARENTA Y SEIS DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA CONCUERDA CON ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA.
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
05 MAR 2001
NOTARIO CUARENTA Y SEIS ENCARGADO

REPUBLICA DE COLOMBIA
ESPERANZA I MARQUEZ O.
NOTARIA 46
ENCARGADA

B 008877044

ponda, sean éstas administrativas y/o judiciales, la obtención de Patentes, Marcas, Modelos, Diseños y sus renovaciones y realizar todos los trámites conducentes para proteger los derechos de la mandante, a cuyo efecto los faculta para efectuar ante dichas autoridades nacionales, administrativas y/o judiciales, todos los trámites necesarios a los objetos indicados; presentar solicitudes, alegatos, oposiciones, protestas, apelaciones y demandas; desistir, arreglar y transigir; aceptar cesiones y transferencias; solicitar testimonios; recibir documentos y otros valores; justificar explotaciones; cobrar y percibir; firmar instrumentos públicos, privados y escrituras públicas; para renunciar o no a las gestiones judiciales; y hacer cuanto fuere necesario ante las autoridades nacionales, judiciales y/o administrativas, sea como demandante o como demandado, para proteger los intereses del mandante, con facultad de substituir este instrumento y revocar tal substitución.- Se deja constancia que las facultades enumeradas en este mandato, son meramente ejemplificativas y no limitativas de otras facultades implícitas, por cuyo motivo, los mandatarios quedan autorizados para ejercer sin restricción alguna todos los derechos que acuerde la ley que se relacionen y/o emerjan y/o que sean [illegible] cia del objeto del presente poder y [illegible] lo en razón de la legislación que en el fu[illegible]e [illegible]que ..." LO

REPUBLICA DE COLOMBIA
NOTARIA 46
ENCARGADA

CIANO NOTARIO CUARENTA Y seis DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA CONCUERDA CON ORIGINAL QUE HE [illegible] EN [illegible] BOGOTA D.C. - REPUBLICA DE COLOMBIA
05 MAR 2001
NOTARIO CUARENTA Y SEIS
ENCARGADO

COLEGIO DE ESCRIBANOS · CAPITAL FEDERAL · REPÚBLICA ARGENTINA

ACTUACIÓN NOTARIAL

TESTIMONIO

B 008877045

TRANSCRIPTO ES COPIA FIEL, doy fe, de las partes pertinentes del mandato relacionado.- LEIDA y ratificada, así lo expresó, otorgó, aceptó y firmó el compareciente por ante mi, en prueba de conformidad, de lo que doy fe.- SIGUE UNA FIRMA.- Está mi sello.- Ante mí: ALEJANDRO M. LIPORACE.- CONCUERDA con su matriz que pasó ante mí, ALEJANDRO MARIA LIPORACE, titular del Registro 1331 de esta Ciudad, al folio 1618 del Protocolo del año en curso de este Registro a mi cargo y al que me remito, doy fe.- PARA **LOS APODERADOS** expido este **PRIMER TESTIMONIO** en dos fojas de Actuación Notarial números B 008877044 y B 008877045, las que sello y firmo en el lugar y fecha de su otorgamiento, CONSTE.-

ALEJANDRO M. LIPORACE
MATRICULA
ESTADO CIVIL

COMO NOTARIO CUARENTA Y SEIS DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA CORRESPONDE CON ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
05 MAR 2001
NOTARIO CUARENTA Y SEIS
ENCARGADO

REPUBLICA DE COLOMBIA
NOTARIA CUARENTA Y SEIS DE SANTAFE DE BOGOTA
ESPERANZA L. MARQUEZ Q.
NOTARIA 46
ENCARGADA

LEGALIZACION

199710140858

EL COLEGIO DE ESCRIBANOS de la Capital Federal, República Argentina en virtud de las facultades que le confieren las Leyes vigentes, LEGALIZA la firma y el sello del escribano don ALEJANDRO MARIA LIPORACE obrantes en el documento anexo, presentado en el día de la fecha bajo el N° 002799628 Serie L. La presente legalización no juzga sobre el contenido y forma del documento.

Buenos Aires, Martes 14 de octubre de 1997

COLEGIO DE ESCRIBANOS - CAPITAL FEDERAL - REPUBLICA ARGENTINA - LEGALIZACION

ELENA VALENTINIS DE FAILL
COLEGIO DE ESCRIBANOS
EX CONSEJERA LEGALIZADORA

COMO NOTARIO CUARENTA Y SEIS DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA CONCUERDA CON ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
05 MAR 2001
NOTARIO CUARENTA Y SEIS ENCARGADO

REPUBLICA DE COLOMBIA
NOTARIA CUARENTA Y SEIS DE SANTAFE DE BOGOTA
ESPERANZA I. MARQUEZ O.
NOTARIA 46 ENCARGADA

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

215150

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

97 OCT 21 PM 12:38

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

ESTE DOCUMENTO CARECE DE VALOR SIN EL TICKET DE MAQUINA ADHERIDO

MINIST.DE RR.EE.
COM.INT.Y CULTO
LEGALIZACIONES

14/10/97 N000000

CER.VARIOS 34.00
CAJA

N01 N0001 [illegible]

2435

ELBA A. STAFFIERI

[illegible]

Departamento de Legalizaciones
Ministerio de Relaciones Exteriores

[illegible]

15 OCT 1997

HABILITADO

El Departamento Legalizaciones de la Cancillería Argentina, certifica que la firma que aparece en el presente documento y dice ser de [illegible] concuerda en similitud con la que obra en nuestro registro.

Prof. ELBA A. STAFFIERI
DEPARTAMENTO LEGALIZACIONES

Miguel Muñoz Paladines
Primer Secretario
Encargado Funciones Consulares

IMPORTE: U$n 21.—

COMO NOTARIO CUARENTA Y SEIS DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

05 MAR 2001

NOTARIO CUARENTA Y SEIS
ENCARGADO

REPUBLICA DE COLOMBIA
NOTARIA CUARENTA Y SEIS DE SANTAFE DE BOGOTA
ESPERANZA L. MARQUEZ O.
NOTARIA 46
ENCARGADA

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

CAMPO DE LA INVENCIÓN

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 INVENCIÓN

Las cinasas que dependen de la ciclina y las cinsas 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, yá 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 ateroesclerosis. 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.

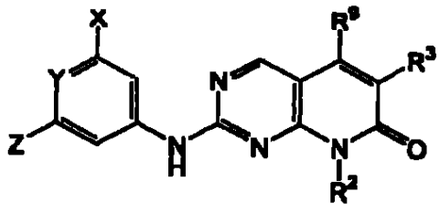
Uno de los objetivos de esta invención es suministrar un grupo de compuestos orgánicos de poco peso molecular que son potentes inhibidores de Cdk, y como tales, son útiles para prevenir y tratar enfermedades causadas por la proliferación anormal de las células.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

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

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:



I

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

R^2 es (a) hidrógeno;

(b) alquilo inferior, sustituido, en forma opcional por uno, dos o tres grupos seleccionados en forma independiente de: halógeno, hidroxi, alcoxi inferior, amino, mono- o dialquilamino, carboxi, alcoxicarbonilo, 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 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, hidroxi, alquilo inferior, alcoxi inferior, amino, mono- o dialquilamino, arilo, y heteroarilo;

R3 es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, trifluorometilo, alquinilo inferior, alquenilo inferior, nitrilo, nitro, $-COR^4$, $-CO_2R^4$, $-CONR^4R^5$, $CONOR^5$ (con R^4), $-SO_2NR^4R^5$, $-SO_2R^4$, $-SO_3R^4$, $P(O)(OR^4)(OR^5)$, 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, hidroxi, nitrilo, nitro, $-NR^4R^5$, $-N(O)R^4R^5$, $-NR^4R^5R^6W$, $-SR^4$, $-C(O)R^4$, $-CO_2R^4$, $-CONR^4R^5$, $-SO_2NR^4R^5$, $-SO_2R^4$, $-SO_3R^4$,

$P(O)(OR^4)(OR^5)$, $-T(CH_2)mQR^4$, $-C(O)T(C_2)mQR^4$, 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 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, hidroxi, hidroxialquilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilamino, aminoalquilo, trifluorometilo, N-hidroxiacetamida, trifluorometilalquilo, amino, o mono o dialquilamino;

R^6 es alquilo inferior, haloalquilo, o arilo;

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^4 SO_2R^5, aldehído, nitrilo, nitro, alquilo,

alcoxialquilo, $T(CH_2)mQR^4$, $C(O)T(C_2)mQR^4$, $NR^4C(O)T(CH_2)mQR^5$, o $T(C_2)mCO_2R^4$;

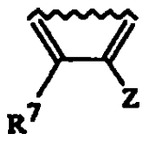
W es un anión;

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 adheridos forman un anillo carbociclico 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 oxigeno, azufre, $S(O)$, $S(O)_2$, y nitrógeno, donde el grupo carbociclico es insustituido o sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos seleccionados, en forma independiente, de halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxicarbonilo, alquilocarbonilo, alquilcarbonilamino, aminoalquilo, aminoalquilcarbonilo, trifluorometilo, trifluorometilalquilo, trifluorometilalquilaminoalquilo, amino, mono- o dialquilamino, N-hidroxiacetamido, arilo,

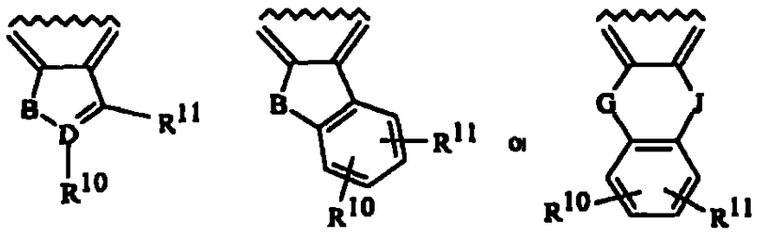
heteroarilo, carboxialquilo, $NR^{10}SO_2R^{11}$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}C(O)R^{11}$, $C(O)OR^{10}$, $C(O)NR^{10}SO^2R^{11}$, $(CH_2)_nS(O)_nR^{10}$, $(C_2)_n$-heteroarilo, $O(CH_2)_n$-heteroarilo, $(C_2)nC(O)NR^{10}R^{11}$, $O(C_2)nC(O)OR^{10}$;

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, hidroxi, 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 la estructura



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.

Los compuestos preferidos tienen la Fórmula I en la cual Y es CR^7. De este grupo, los compuestos preferidos son aquellos en los que R^7 es NR^4R^5, y R^4 y R^5 se unen con el N al cual están adheridos para formar un anillo como piperazina, piperidina, pirrolidina, morfolina, cada uno de los cuales puede sustituirse en forma opcional.

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 un sujeto que necesita tratamiento.

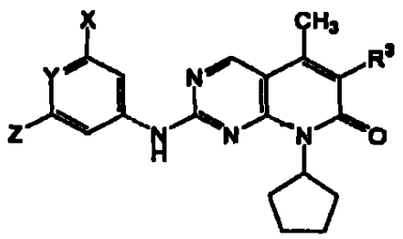
La invención también suministra compuestos útiles en el diagnóstico y el tratamiento del cáncer, la soriasis, la proliferación celular del músculo liso vascular asociada con la ateroesclerosis y la estenosis y restenosis vascular posquirúrgica en los mamíferos.

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 INVENCIÓN

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:

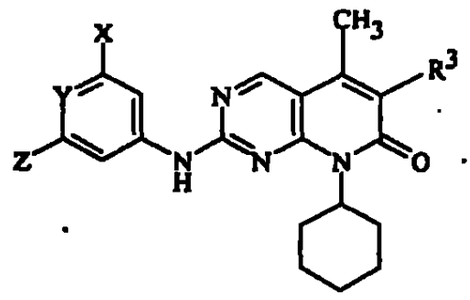


II

en la cual X, Y, Z y R^3 son como se los definió para la Fórmula I.

Los compuestos preferidos de la Fórmula II son aquellos en los cuales X y Z son, en forma independiente, Cl, o F; Y es CR^7; y R^3 es hidrógeno, Cl, F, Br, o CN.

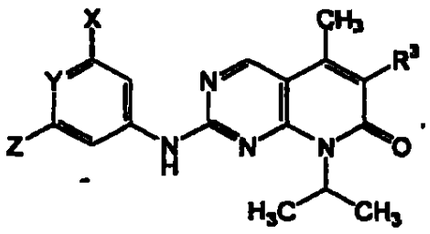
Además, la presente invención también abarca los compuestos preferidos de la Fórmula III:



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 CR^7; y R^3 es hidrógeno, Cl, F, Br, o CN.

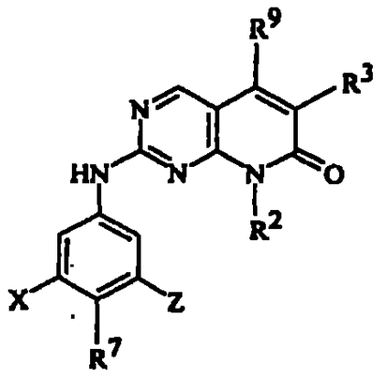
En forma adicional, la presente invención contempla, como una realización preferida adicional, los compuestos de la Fórmula IV:



IV

Los compuestos preferidos de la Fórmula IV son aquellos en los cuales X y Z son, en forma independiente, Cl, o F; Y es CR^7; y R^3 es hidrógeno, Cl, F, Br, o CN.

Los compuestos más preferidos de la invención tienen la fórmula V



en la cual:

R^2 es alquilo o cicloalquilo;

R^3 es hidrógeno o halo;

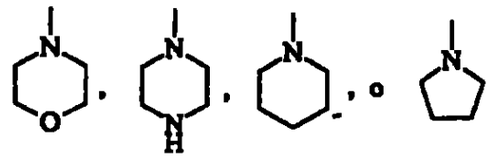
R^9 es alquilo;

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

R^7 es NR^4R^5; y

R^4 y R^5 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 oxigeno, nitrógeno, o azufre, y están sustituidos, en forma opcional con grupos alquilo o alquilo sustituido.

Los compuestos preferidos de la Fórmula V son aquellos en los cuales R^7 es



y dichos grupos están sustituidos en forma opcional, por alquilo, acilo, amida o similares.

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

Por "alquilo", "alquilo inferior", y "alquilo de C_1-C_{10}" en la presente invención, nos referimos a un radical de hidrocarbono 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 hidrocarbono 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 hidrocarbono 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 monociclico como ciclopropilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo, ciclobutilo, adamantilo, norpinanilo, decalinilo, norbonilo, ciclohexilo, y ciclopentilo. Dichos grupos pueden ser sustituidos con grupos como hidroxi, 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 oxiranilo, pirrolidinilo, piperidilo, tetrahidropirano, y morfolino.

Por "alcoxi", "alcoxi inferior," y " alcoxi de C_1-C_{10}" 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 $-O-(CH_2)_2-OC_3$, y similares.

Los grupos "Alcanoilo" son grupos alquilo enlazados a través de un carbonilo, es decir, C_1-C_5-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 alcanoilo de C_1-C_6, que incluye alcanoilo 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.

"Amida" es un grupo carbonilo como $-CONR^4R^5$.

Los grupos alquilo, alquenilo, alcoxi, y alquinilo 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, hidroxi, carboxi, alcoxicarbonilo 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.

Algunos ejemplos de grupos alquilo sustituido incluyen 2-aminoetilo, 2-hidroxietilo, pentacloroetilo, trifluorometilo, 2-dietilaminoetilo, 2-dimetilaminopropilo, etoxicarbonilmetilo, 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-etoxicarboniletoxi, 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-tetrahidropirinidil-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 hidroxi. 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_5-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.

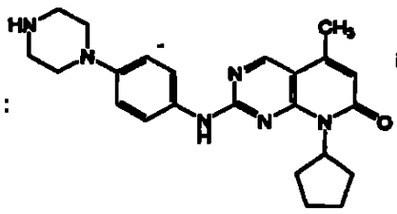
Los ejemplos de amidas no tóxicas, aceptables para uso farmacéutico de los compuestos de la invención incluyen las amidas derivadas de amonia, aminas primarias de alquilo de C_1-C_6, y aminas secundarias de dialquilo de C_1-C_6, en las cuales los grupos alquilo son cadenas lineales o ramificadas. En el caso de las aminas secundarias, las aminas pueden también tener la forma de heterociclo de 5 o 6 elementos que contienen un átomo de nitrógeno. Las midas derivadas de amonia, aminas primarias de alquilo de C_1-C_3 y las aminas 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

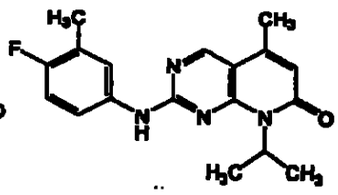
de hidrólisis en la sangre. Una discusión completa se suministra en T. Higuchi y V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14 de A. C. S. Symposium Series, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, ambas incorporadas aquí a modo de referencia.

Los compuestos representativos de la invención se muestran en la Tabla 1 a continuación.

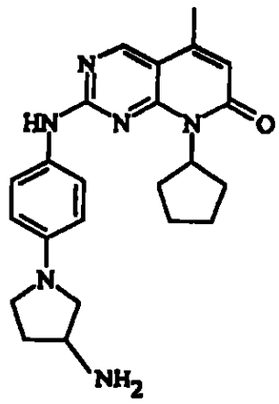
TABLA 1



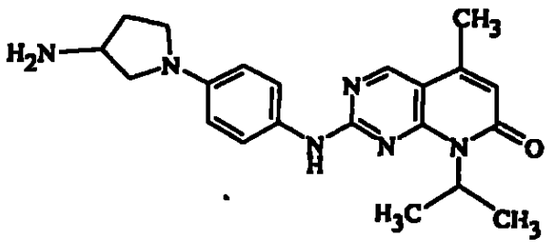
1



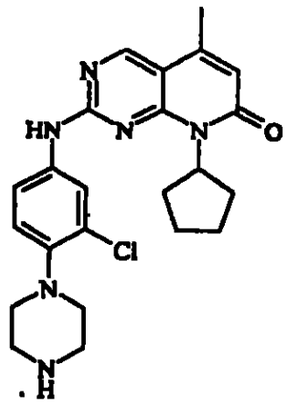
4



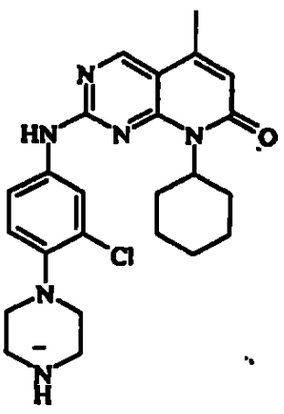
12



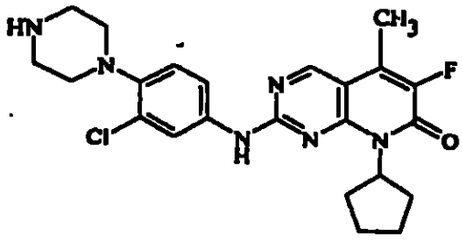
13



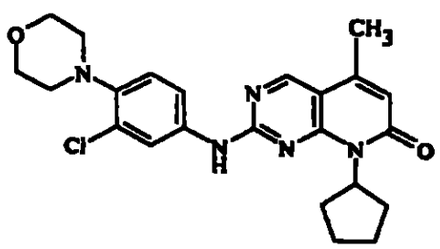
16



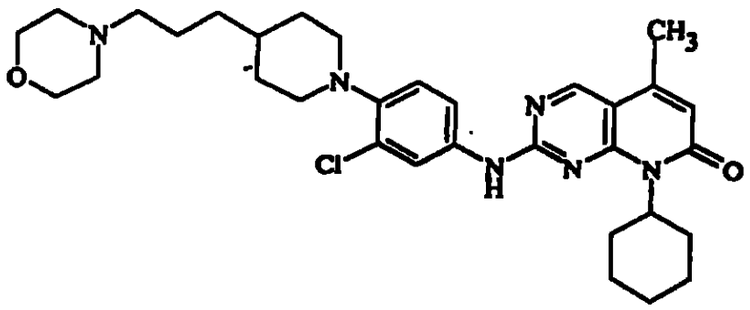
17



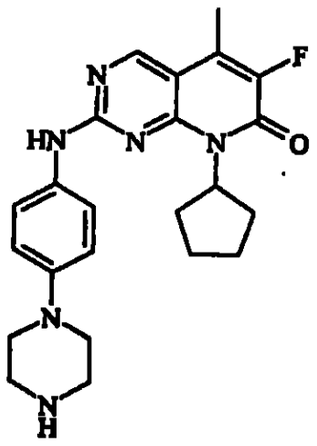
19



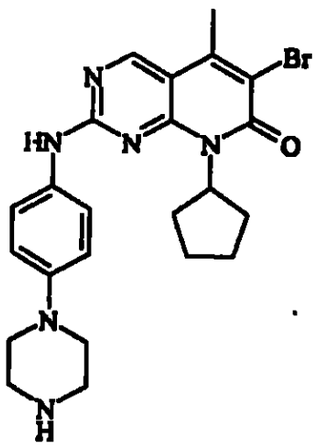
22



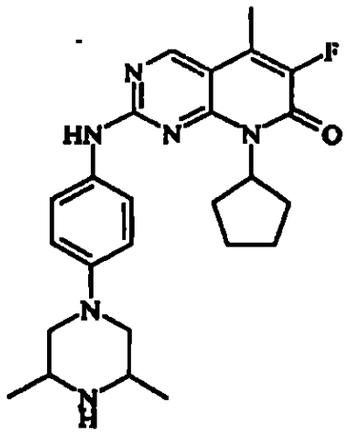
27



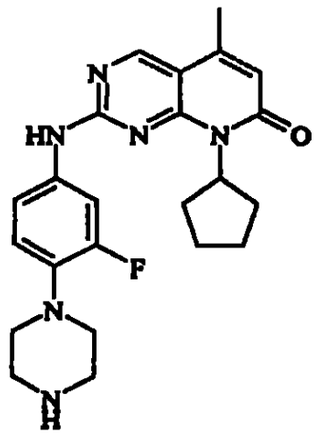
34



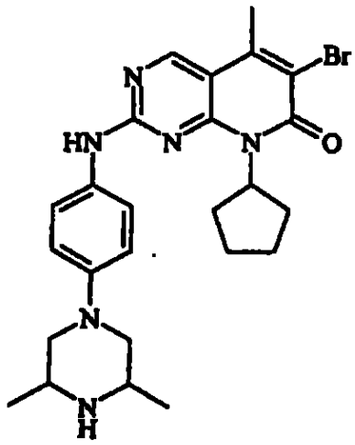
35



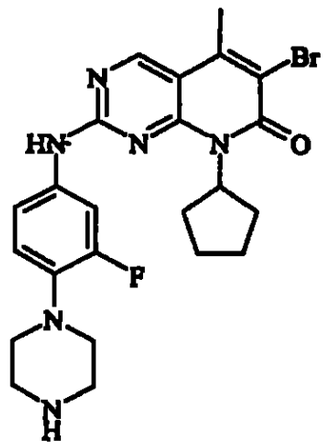
36



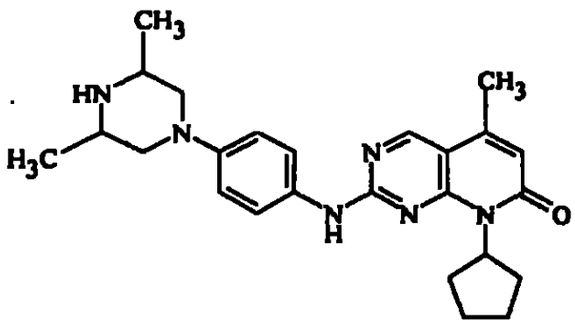
37



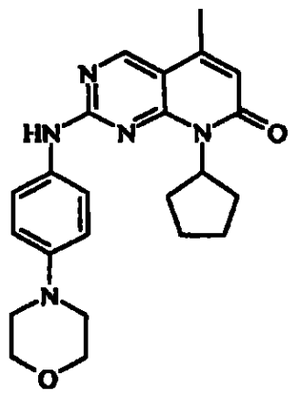
38



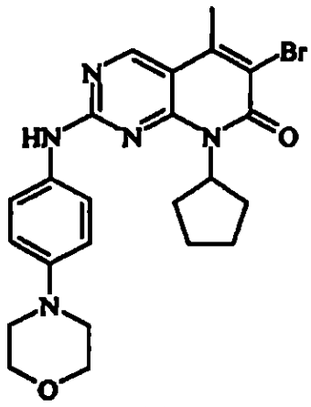
40



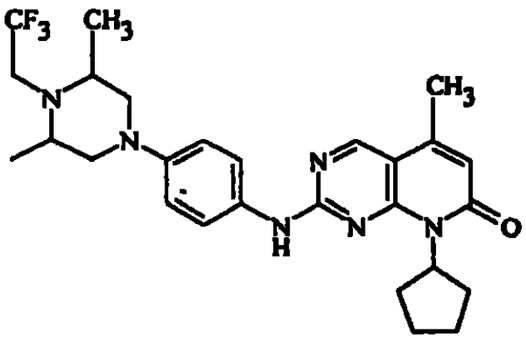
41



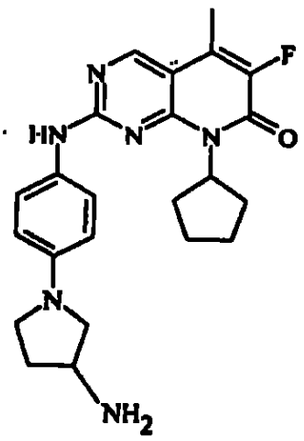
45



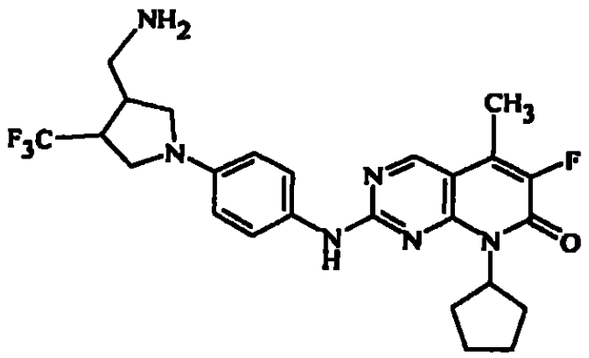
47



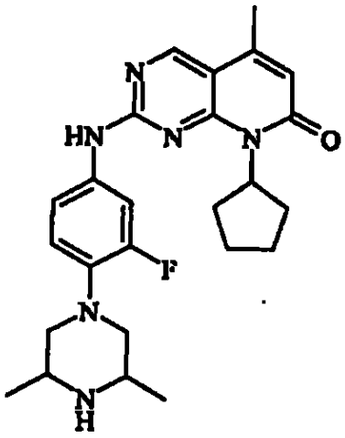
54



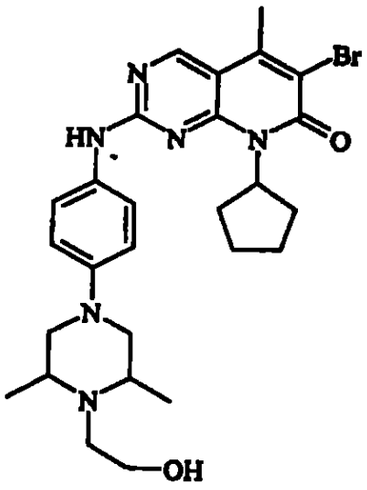
74



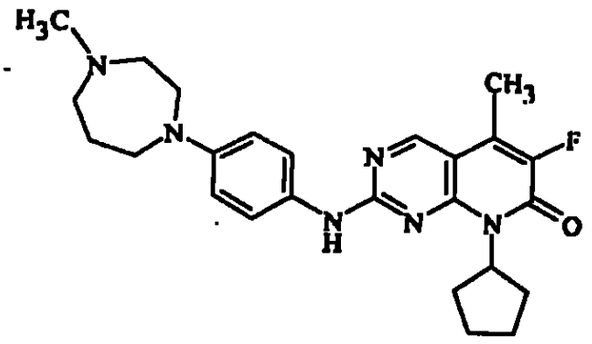
86



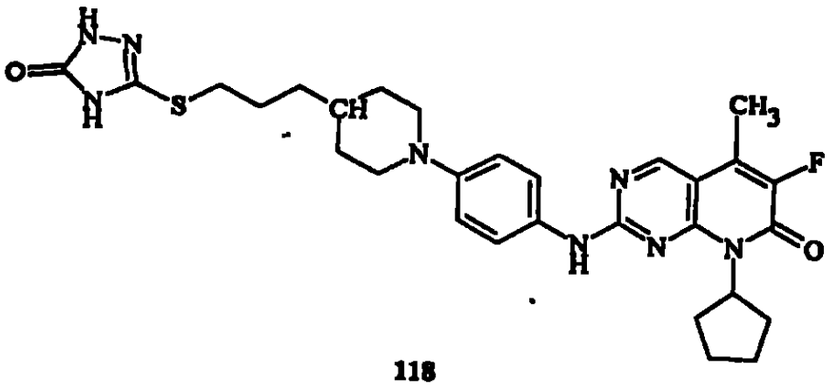
91



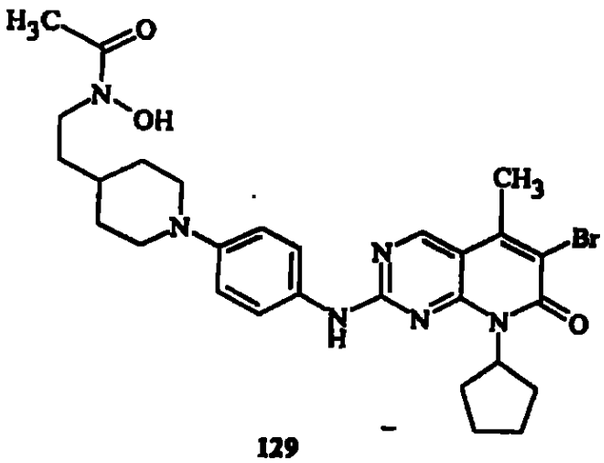
102



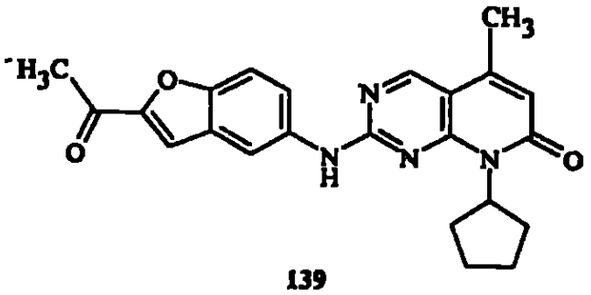
110



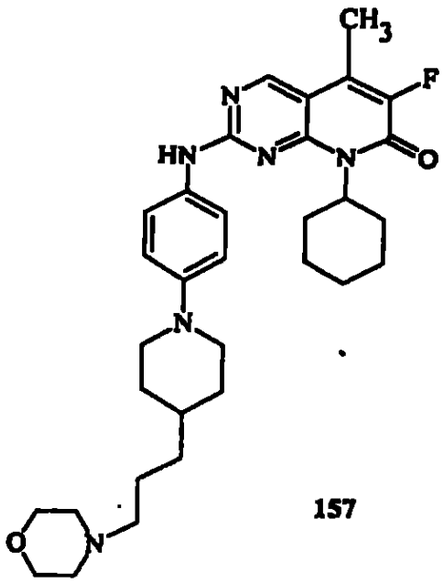
118



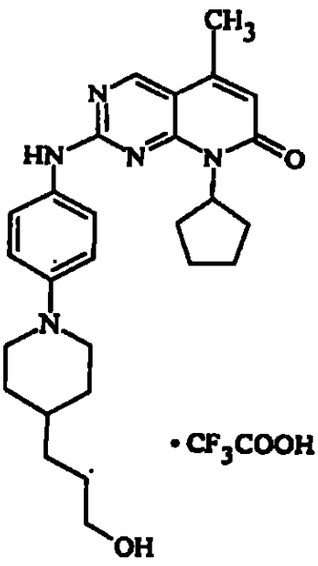
129



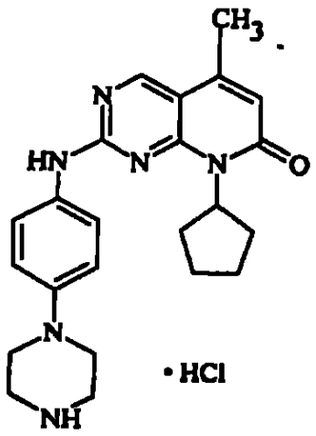
139



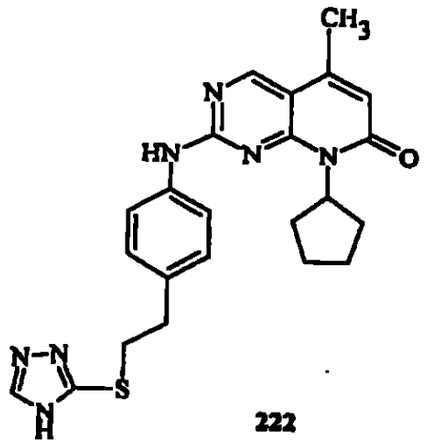
157



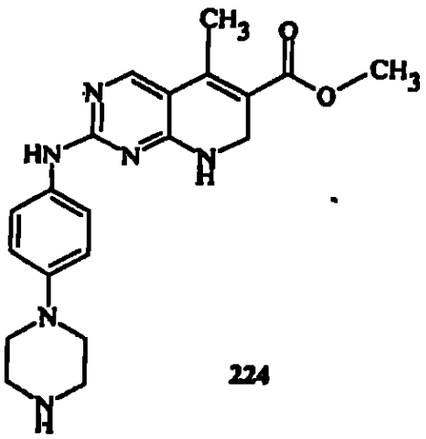
192



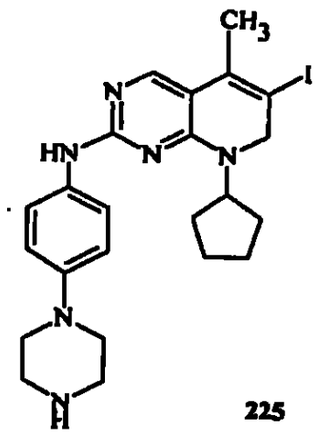
202



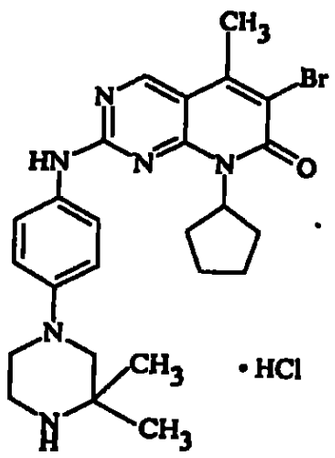
222



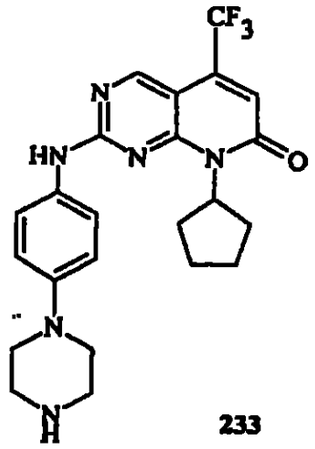
224



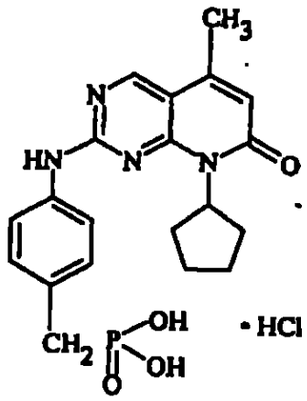
225



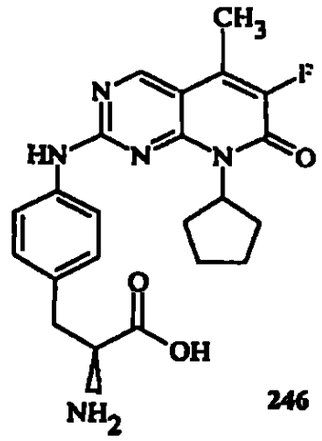
228



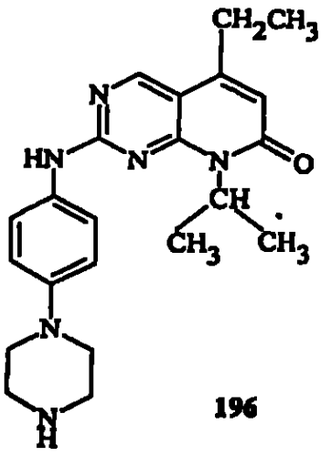
233



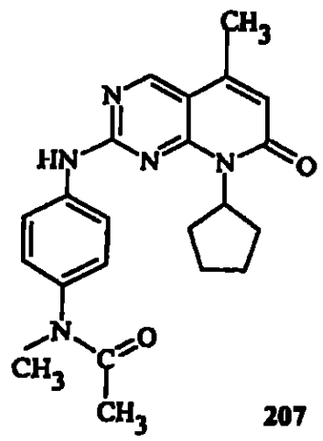
235



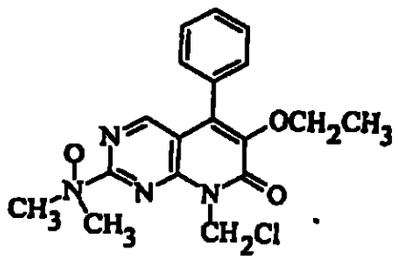
246

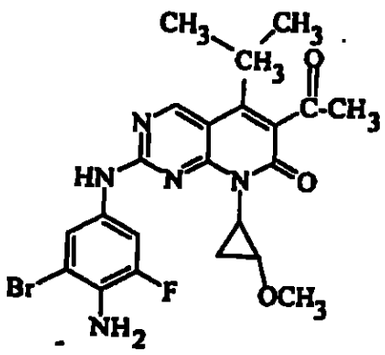


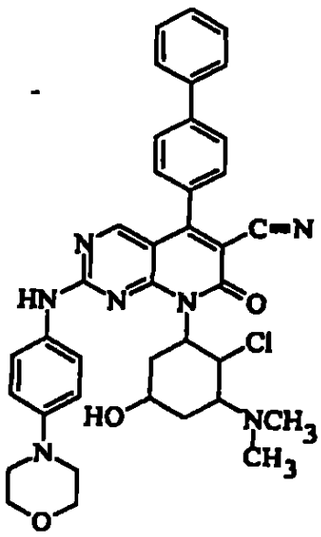
196

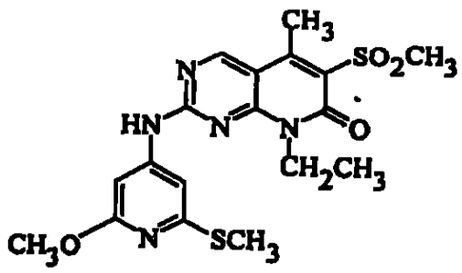


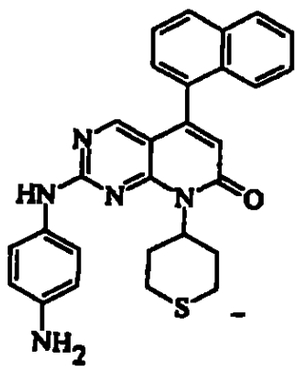
207

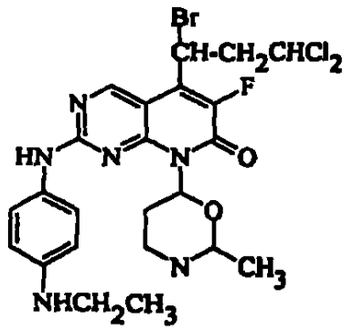





C≡N
HN
N
N
N
O
Cl
HO
NCH3
CH3
N
O


CH3
SO2CH3
N
HN
N
N
O
CH2CH3
CH3O
N
SCH3


N
HN
N
N
O
S
NH2



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 no están limitadas a éstas, soriasis, HSV, HIV, restenosis y ateroesclerosis. 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 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 si 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 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

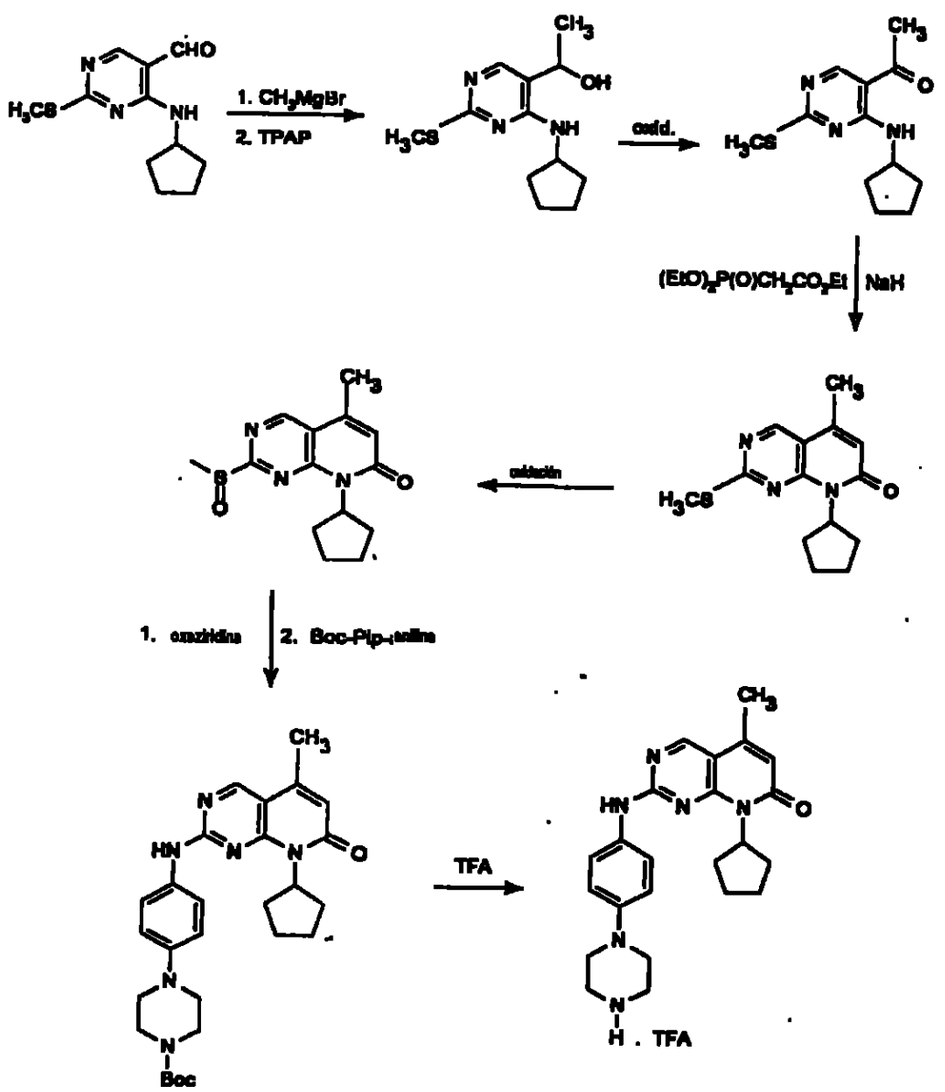
tienen la capacidad de fosforilar otras proteínas, como cdks, PDGFr, FGFr, c-Src, y EGFr-FL. Los Cdks forman complejos con las ciclinas, y estos complejos fosforilan las proteínas esenciales, lo que permite a las células proceder en el ciclo celular (Meijer L., *Progress in Cell Cycle Research*, 1995; 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.

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.

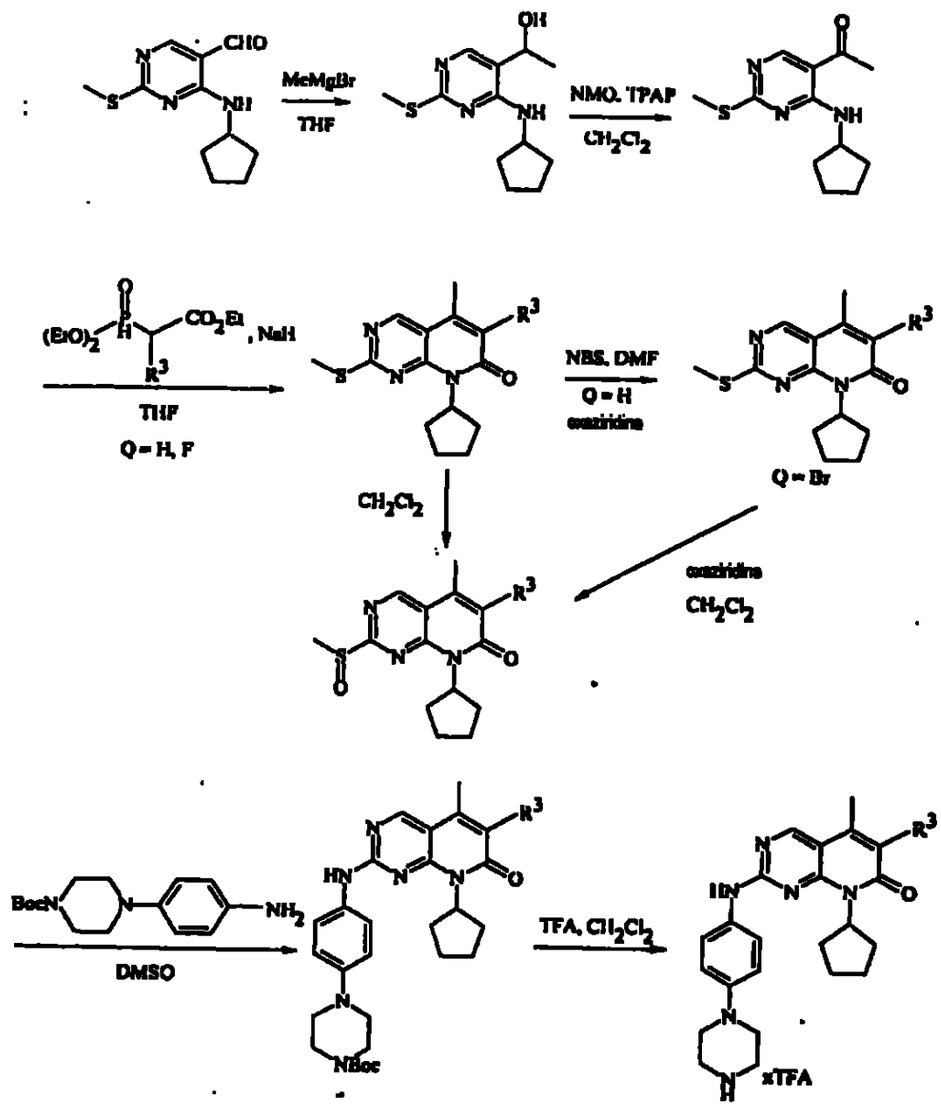
Los ejemplos que se presentan a continuación tienen como finalidad ilustrar las realizaciones particulares de la invención, y no intentan limitar, bajo ningún concepto, el alcance de la memoria descriptiva o de las reivindicaciones.

En los Esquemas 1 y 2 se muestra una ilustración de la preparación de los compuestos de la presente invención.

Esquema 1


1. CH3MgBr
2. TPAP
oxid.
(EtO)2P(O)CH2CO2Et
NaH
oxidación
1. oxaziridina
2. Boc-Pip-anilina
TFA
Boc
H . TFA

Esquema 2


ClO
MeMgBr
THF
OH
NMO, TPAP
CH_2Cl_2
O
$(EtO)_2$
CO_2Et, NaH
R^3
THF
Q = H, F
R^3
NBS, DMF
Q = H
oxaziridine
Q = Br
CH_2Cl_2
oxaziridine
CH_2Cl_2
BocN
NH_2
DMSO
HN
NBoc
TFA, CH_2Cl_2
xTFA

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-alquil-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.

Cuando se llevan a cabo varias reacciones para preparar los compuestos de la invención, puede ser deseable derivar grupos reactivos como aminas, alcoholes y ácidos, con grupos protectores que se remueven fácilmente cuando se desea. Dichos grupos protectores simplemente evitan reacciones colaterales no deseadas. El uso de grupos protectores es común en el arte de la química orgánica, como se describe en Greeve y Wuts en *Protective Groups in Organic Síntesis*, John Wiley and Sons, New York (2da. edición, 1991). Los grupos protectores de hidroxi típicos incluyen tanto los grupos de formación como los grupos bencilo y acilo, como ter-butoxicarbonil(Boc), formilo y acetilo. Los grupos protectores amino incluyen los grupos bencilo, acilo como acetilo, y trialquilsililo. Los grupos de ácido carboxílico normalmente se protegen por conversión a un éster que puede hidrolizarse fácilmente, por ejemplo, tricloroetilo, ter-butilo, bencilo y similares.

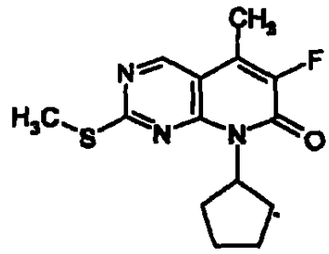
Algunos de los compuestos de la invención tienen uno o más centros quirales, y, por lo tanto, pueden exisitir como isómeros ópticos individuales y sus mezclas. El compuesto 246 (Tabla 1), por ejemplo, puede existir como racemato RS, o como el isómero R o S en forma individual. Todos los isómeros individuales se preparan fácilmente por medio de sintesis quiral, o por medio de técnicas convencionales de

resolución conocidas por aquellas personas que tienen experiencia en el arte.

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. Las descripciones, en esta solicitud, de todos los artículos y referencias, incluyendo las patentes, se incorporan a la presente a modo de referencia.

EJEMPLO 1

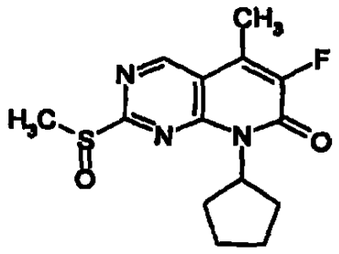
8-Ciclopentil-6-fluoro-5-metil-2-metilsulfanil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona



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 anhidro (40 mL) por medio de una cánula, y la mezcla de reacción se agita a 24 °C durante 12 horas. Se inactiva la reacción por medio del agregado de H_2O (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 fresco, y las fases orgánicas combinadas se secan sobre $MgSO_4$. Luego de la eliminación del agente secante y la evaporación del solvente, el producto bruto se purifica por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 20% - 30% en hexanos) para producir el compuesto del título como un sólido sin color (0,61 g, 23%).

EJEMPLO 2

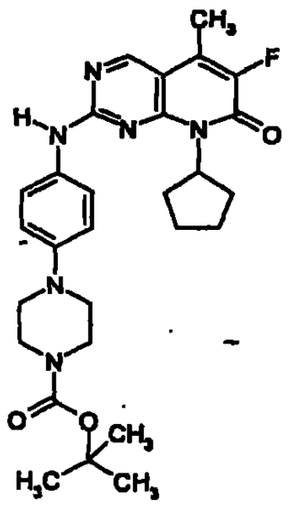
8-Ciclopentil-6-fluoro-2-metansulfinil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona



Se disolvieron 8-Ciclopentil-6-fluoro-5-metil-2-metilsulfanil-8H-pirido[2,3-djpirimidin-7-ona (0,61 g, 2,08 mmol) del Ejemplo I y 3-fenil-p-nitrofenilsulfoniloxaziridina (0,65 g, 2,5 mmol) en CH_2CI_2 (20 mL) y se agita durante 12 horas a 24 °C. Luego de la evaporación del solvente, el producto bruto se purifica por medio de cromatografía en gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 80% - 100% en hexanos) para suministrar el producto de sulfóxido 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

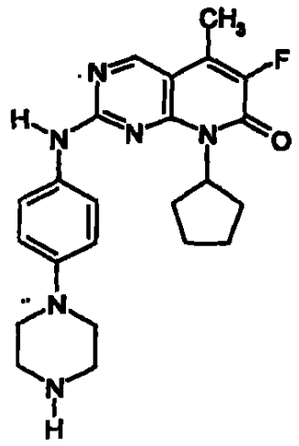


Se suspenden 8-Ciclopentil-6-fluoro-2-metanesulfinil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (0,3 g, 0,97 mmol) del Ejemplo 2 y 4-(N-Boc-piperazin-1-il)anilina (0,548 g, 1,94 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y se calientan hasta alcanzar los 80 °C durante 12 horas. Se agrega DMSO anhidro (2,5 mL), y se eleva 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 H_2O, y

luego con cloruro saturado de sodio acuoso. Luego de secar sobre $MgSO_4$ anhidro, se evapora el solvente, y el residuo se purifica por medio de cromatografía en gel de sílice para suministrar el compuesto del título como un 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



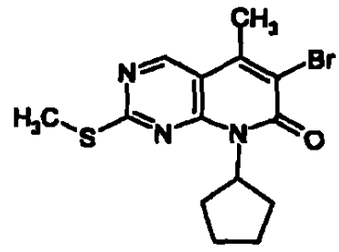
Se disuelve éster ter-butílico del ácido 4-[4-(8-Ciclopentil-6-fluoro-5-metil-7-oxo-7,8-dlHidropirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-fenil]-piperazina-1-carboxílico (0,23 g, 0,44 mmol) del Ejemplo 3 en una mezcla de 1 : 1 de ácido trifluoroacético (TFA) / CH_2Cl_2 (20 mL) y se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La evaporación de los

solventes, seguida por el agregado de éter dietílico anhidro, produjeron un sólido de color naranja (**compuesto 34**) que se obtiene por medio de filtración (0,21 g, 74%). Pf 254 -255 °C.

$C_{23}H_{27}N_6OF.1,93$ 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

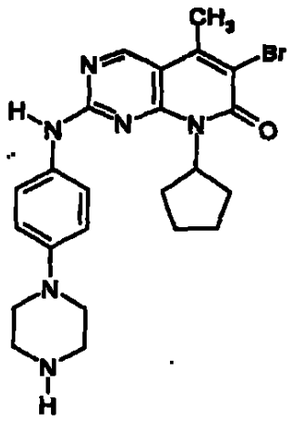


Se disuelve 8-Ciclopentil-5-metil-2-metilsulfanil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (1 g, 3,64 mmol) en DMF anhidro (15 mL) y se agrega N-bromosuccinimida (0,97 g, 5,45 mmol) seguido de benzoilperóxido (0,13 g, 0,5 mmol). La solución resultante se agita durante 12 horas a 24 °C. La mezcla se divide, entonces, 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



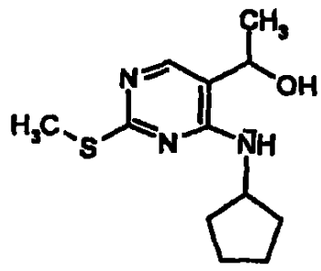
Se oxida 6-Bromo-8-ciclopentil-5-metil-2-metilsulfanil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona como se describió en el Ejemplo 2. Se somete a reacción el sulfóxido con 4-(N-Boc-piperazin-1-il)anilina como se describió en el Ejemplo 3. Se elimina el grupo protector N-Boc por medio de hidrólisis como se describió 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).

$C_{23}H_{27}N_6OBr$ 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

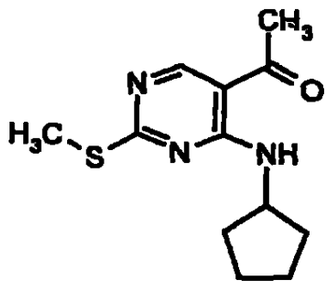


Se disuelve 4-Ciclopentilamino-2-metanesulfanil-pirimidina-5-carboxaldehído (1,1 g, 4,64 mmol) en tetrahidrdofurano (30 mL) en nitrógeno y luego se enfría con un baño de hielo. A esta solución clara se agrega lentamente bromuro metílico de magnesio (4,4 mL, 13,2 mmol, 3 M en éter). La reacción se agita 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%). ^{1}H 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 (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

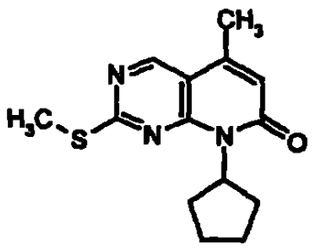


Se disuelve 1-(4-Ciclopentilamino-2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-etan-1-ol (1,09 g, 4,3 mmol) del Ejemplo 7 en 100 mL de diclorometano. Se purga la solución por medio de gas nitrógeno con burbujas a través de esta durante 2 minutos. Se agregan a la solución, en orden: tamices moleculares en polvo (4 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 24°C durante 2

horas, y se agregan en forma periódica 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, 70%). ^{1}H 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

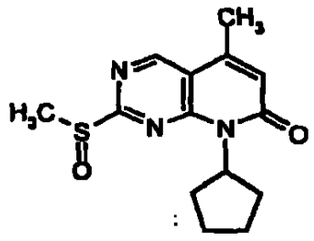


Se carga un frasco frío (5 °C) que contiene tetrahidrofurano (50 mL) con hidruro de sodio (1,05 g, 26,3 mmol, 60% dispersión en aceite mineral) en nitrógeno, y se agrega 1,0 g de fosfonoacetato de trietilo. Se remueve el baño de frío, y se agita la mezcla a 24 °C hasta que se torna una solución homogénea. Se diluye la solución por medio de

la incorporación por goteo de una solución de 1-(4-ciclopentilamino-2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-etanona (3,0 g, 11,9 mmol) en tetrahidrdofurano (25 mL). La mezcla de reacción se calienta hasta el reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfría hasta alcanzar los 24 °C, y se diluye con 50 mL de agua y 50 mL de acetato de etilo. Luego de la separación de las fases, la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra al vacio hasta casi 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%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 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

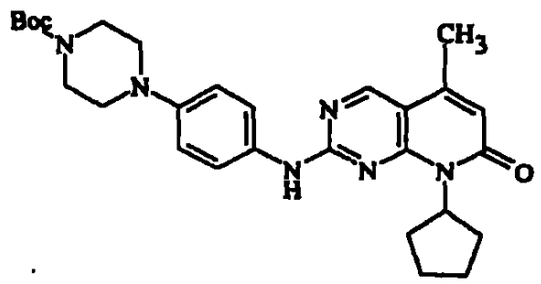
8-Ciclopentil-2-metansulfinil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin- 7-ona



Se disolvió 8-Ciclopentil-5-metil-2-metilsulfanil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (1,0 g, 3,63 mmol) del Ejemplo 9 en diclorometano (15 mL), y se agrega (±)-*trans*-2-(fenilsulfonil)-3-feniloxaziridina. La mezcla de reacción se agita a 24 °C durante 12 horas, y luego la solución se pasa a través de una columna de sílice (MEOH al 2% en CH_2Cl_2) para obtener como rendimiento el sulfóxido del título como un sólido blanco (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).

EJEMPLO 11

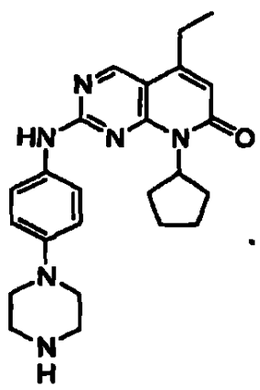
Éster ter-butílico del ácido 4-[4-(8-Ciclopentil-5-metil- 7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirinfidinil-2-amino)-fenil]-piperazina-1-carboxílico



Se disuelven 8-Ciclopentil-2-metanesulfinil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (0,7 g, 2,4 mmol) del Ejemplo 10 y 4-(4'-N-Boc-piperazinil)-anilina en dimetilsulfóxido (8 mL) y se calentó a 90 °C durante le 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 concentration al vacío produce el compuesto del título como un sólido de color amarillo que es recristalizado de agua y acetonitrilo (0,55 g, 45%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 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. El grupo protector Boc se remueve por medio de agitación en una mezcla de 1 : 1 de ácido trifluoroacético / diclorometano para producir (Compuesto 1). Pf >215 °C (dec).

EJEMPLO 12

***8-Ciclopentil-5-etil-2-(4-piperazin-1-il-fenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona* (Compuesto 193)**



1-(4-Ciclopentilamino-2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-propan-1-ol. Se disolvió 4-Ciclopentilamino-2-metilsulfanil-pirimidina-5-carbaldehído (4,07 g, 17,1 mmol) en THF (60 mL) en nitrógeno luego se enfría con un baño de hielo. A esta solución clara se agregó lentamente EtMgBr (13,4 mL, 40,3 mmol, Aldrich 3M en éter). La reacción se mantuvo bajo agitación durante 15 minutos con el baño de hielo aún en su lugar. Se inactivó la reacción con una pequeña cantidad de NH_4Cl acuoso saturado y luego se dividió entre agua y EtOAc. Se separaron las fases, la fase orgánica se secó en $MgSO_4$, y luego de la filtración, se eliminó el solvente al vacío para obtener como rendimiento 1-(4-ciclopentilamino-2-

metilsulfanil-pirimidin-5-il)-propan-1-ol como un aceite (4.55 g, 99%) que se utilizó sin purificación adicional.

1-(4-Ciclopentilamino-2-metilsufanil-pirimidin-5-il)-propan-1-ona. Se disolvió 1-(4-Ciclopentilamino-2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-propan-1-ol (4,55 g, 17,1 mmol) en tolueno (80 mL) al cual se agregó posteriormente óxido (IV) de manganeso (3,72 g, 42,8 mmol, Aldrich <5 micrones, activado, ~85%). Se llevó la reacción a reflujo durante 16 horas. Se enfrió la reacción hasta alcanzar la temperatura ambiente y se filtró a través de celite. Luego se concentró el filtrado al vacio para obtener como rendimiento el producto como un aceite de color amarillo claro (3,79 g, 84%).

8-Ciclopentil-5-etil-2-metilsufanil-8H-pirido[2,3-d] pirimidin-7-ona. En nitrógeno, se cargó un frasco enfriado con THF (50 mL) con NaH (1,23 g, 30,7 mmol, dispersión al 60% en aceite mineral) al cual se agregó fosfonoacetato de trietilo (6,09 mL, 30,7 mmol). Se eliminó el baño de frío, y la mezcla de reacción se mantuvo bajo agitación a temperatura ambiente hasta que todo estuvo disuelto. Se agregó una solución de la 1-(4-ciclopentilamino-2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-propan-1-ona (3,0 g, 11,9 mmol) en THF (70 mL) lentamente al anión preformado. Luego la mezcla de

reacción se llevó a reflujo durante 60 horas. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se diluyó con agua y EtOAc. Se separaron las fases, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en $MgSO_4$, se filtraron, y se concentraron al vacío para producir un sólido con aspecto de cera. El residuo sólido se trituró con hexanos para producir un sólido blanco luego de la filtración (2,67 g, 66%).

8-Ciclopentil-5-etil-2-metanesulfonil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona. Se disolvió 8-Ciclopentil-5-etil-2-metilsulfanil-8H-pirido[2,3-d] pirimidin-7-ona (2,57 g, 8,88 mmol) en CH_2Cl_2 (50 mL), y se agregó 2-bencen-sulfonil-3-fenil-oxaziridina. La mezcla de reacción se mantuvo bajo agitación durante 16 horas a temperatura ambiente. Luego se evaporó la solución al vacio para producir un aceite naranja. Se agregó EtOAc y se formó un precipitado de color blanco. Se filtró este precipitado y se lavó con hexanos para obtener como rendimiento un sólido de color blanco (2,12 g, 78%).

Éster ter-butílico del ácido 4-[4-(8-ciclopentil-5-etil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d] pirimidin-2-ilamino) fenil]-piperazina-1- carboxílico. Se disolvieron el sulfóxido, 8-ciclopentil-5-etil-2-metansulfinil-8H-pirido [2,3-d] pirimidin-7-ona (0,2 g, 0,654 mmol) y 4-(4'-N-Boc-

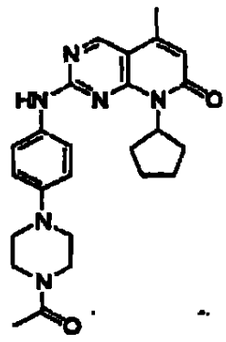
piperazinil)-anilina en DMSO (5 mL) y se calentaron a 70 °C durante 16 horas. Se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta alcanzar la temperatura ambiente y se dividió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó en $MgSO_4$. Luego de realizar la filtración y concentrar al vacío, se obtuvo un sólido naranja que se purificó por medio de cromatografía en columna para obtener el rendimiento como un sólido de color amarillo (0,160 g, 47%).

8-Ciclopentil-5-etil-2-(4-piperazin-1-il-fenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (235). Se disolvió éster terbutílico del ácido 4-[4-(8-ciclopentil-5-etil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d] pirimidin-2-ilamino) fenil]-piperazina-1- carboxílico (2 mL), y se agregó ácido trifluoroacético (0,5 mL). Esta mezcla se mantuvo bajo agitación a temperatura ambiente durante 15 horas. Se evaporó el solvente, luego se suspendió el sólido en éter dietílico y se filtró para obtener un sólido gris suave (128 mg, 75%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ (m, 3H), 1,52 - 1,83 (m, 6H), 2,20 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 3,22 (m, 4H), 5,78 (m, 1H), 6,10 (s, 1H), 6,95 (d, 2H), 7,53 (d, 2H), 8,73 (s, 2H), 8,79 (s, 1H), 9,76 (s, 1H); CHN para $C_{23}H_{30}N_6O$ + 1,21 TFA.

EJEMPLO 13

2-[4-(4-acetil-piperazin-1-il)-fenilamino]-8-ciclopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]-pirimidin-7-ona

(Compuesto 198)

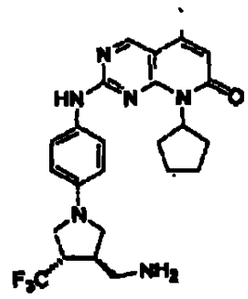


Se disolvieron 1-[4-(4-amino-fenil)-piperazin-1-il]-etano (0,075 g, 0,343 mmol) y 8-ciclopentil-5-metil-2-metansulfinil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (0,100 g, 0.343 mmol) en DMSO (5 mL,) y se calentó hasta alcanzar los 70 °C durante 16 horas. En este punto, se agregaron 20 mg más de la anilina y se continuó aplicando calor durante un adicional de 4 horas. Se enfrió la reacción hasta alcanzar la temperatura ambiente y se dividió entre agua y EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera, luego sobre $MgSO_4$. La filtración y la concentración al vacío produjeron un sólido de color naranja que se purificó por medio de cromatografía

en columna para obtener como rendimiento un sólido de color amarillo (0,049 g, 32%). Pf 261 - 263 °C.

EJEMPLO 14

***2-[4-((3R, 4S)-Aminometil-trifluorometil-pirrolidin -1-il)-fenilamino]-8-ciclopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona* (Compuesto 216)**



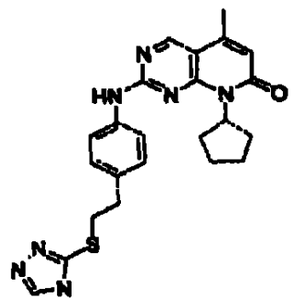
Éster ter-butílico del ácido[(3R,4S)-1-(4-amino-fenil)-trifluorometil-pirrolidin-3-ilmetil]-carbámico. Se disolvieron éster ter-butílico del ácido ((3S,4,S)-4-Trifluorometil-pirrolidin-3-ilmetil)carbámico (1,0 g, 3,72 mmol), p-fluoro-nitrobenzeno (0,36 mL, 3,38 mmol) y diisopropil etil amina (0,65 mL, 3,72 mmol) en acetonitrilo (10 mL) y se dejó en reflujo durante 24 horas. Se removió el solvente, y se trituró la mezcla con hexanos y se filtró para obtener como rendimiento un sólido bruto de color amarillo (1,4 g). Este producto se disolvió en THF y se trató con

Raney Nickel en atmósfera de hidrógeno hasta que no se observaron cambios adicionales en la presión. Luego de la remoción del catalizador por filtración, la anilina resultante se obtuvo por medio de evaporación del solvente y se utilizó sin purificación adicional.

Éster ter-butílico del ácido {(3R,4S)-[4-(8-ciclopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-α]pirimidin-2-ilamino)-fenil)-trifluorometil-pirrolidin-3-ilmetil)-carbámico (222). Se acoplaron éster ter-butílico del ácido [(3R, 4S)-1-(4-Amino-fenil)-trifluorometil-pirrolidin-3-ilmetil]-carbámico y 8-ciclopentil-5-metil-2-metanesulfinil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona y se desprotegieron como se describió previamente para el Ejemplo 11. CHN para $C_{25}H_{29}N_6O_1F_3$ + 1,6 TFA, Pf > 130 °C (dec).

EJEMPLO 15

***8-Ciclopentil-5-metil-2-{4-[2-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-etil-fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona* (Compuesto 222)**



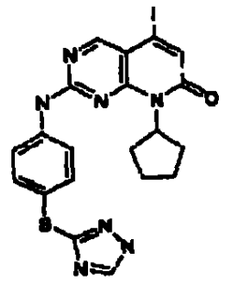
4-[2(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-etil]-fenilamina. A una suspension de hidruro de sodio enjuagado en hexanos al 60% (0,83 g), en dimetilformamida (5 mL) a 0°C, se agregó una solución de 3-mercapto-1,2,4-triazol (2,0 g) en dimetilformamida (10 mL) en porciones. Luego de 45 minutos se agregó bromuro de 4-nitrofenetilo (4,1 g) y la mezcla de reacción se mantuvo bajo agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. Se agregó ácido clorhídrico 1M (70 mL) y se extrajo la fase acuosa con éter dietílico (3 x 100 mL), y los extractos orgánicos combinados se concentraron hasta secar. Se obtuvo el sólido resultante, se lavó en éter dietílico (2 x 10 mL) y se secó para obtener como rendimiento el intermediario de síntesis de nitrobenceno (3,17 g), *MS:* MH+, 251; MH- 248,9. Una solución de este intermediario de síntesis (1,0 g) se redujo con el uso de Raney Nickel (0,5 g) e hidrógeno en THF (100 mL). Se concentró la mezcla hasta secar para obtener como rendimiento del compuesto del título (0,88 g), *MS*: NM+, 221; MH-, 219.

8-Ciclopentil-5-metil-2-{4-[2-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-etil)fenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona. Se calentó una solución de 8-ciclopentil-5-metil-2-metansulfinil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (0,02 g), 4-[2(4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-etil]-fenilamina (0,0166 g) y ácido trifluoroacético (0,06 mL) en acetonitrilo (2 mL) a 80 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió y el solvente se removió al vacío. Se agregó hidróxido de sodio 1M (4 mL) y se extrajo la fase acuosa con éter dietílico (3 x 4 mL); se agregó cloruro de sodio (20 mg) después de la primera extracción. La acidificó la fase acuosa hasta un pH = 1 y se extrajo con una mezcla de acetato de etilo / diclorometano (9 : 1) (3 x 4 mL). Los extractos combinados de acetato de etilo / diclorometano se concentraron hasta secar y se purificaron por medio de cromatografía en columna con el uso de un gradiente de acetato de etilo 60% a 100% en hexanos. La concentración de las fracciones apropiadas produjo el Compuesto 222. (0,014 g). ^{1}H NNM (d_6-DMSO): δ 1,58 (2H, m), 1,7 (2H, m), 1,88 (2H, m), 2,2 (2H, m), 2,38 (3H, s), 2,9 (2H, m), 3,4 (2H, m), 5,7 (1H, s), 5,8 (1H, m,), 7,18 (2H, d, S = 9), 7,6 (2H, d, J = 9), 8,78 (1H, s).

EJEMPLO 16

8-CicloPentil-5-metil-2-[4-(1H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona

(Compuesto 223)



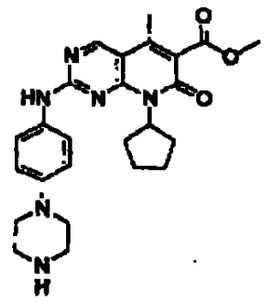
4-(1H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-fenilamina. A una suspensión de hidruro de sodio al 60% enjuagado en hexanos (1,16 g) en dimetilformamida, (10 mL) a 0 °C se agregó por goteo una solución de 3-mercapto-1,2,4-triazol (4,0 g) en dimetilformamida (20 mL). Luego de 20 minutos, se agregó 1-fluoro-4-nitrobenceno (20 g) en dimetilformamida (20 mL), y la mezcla de reacción se mantuvo bajo agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego a 60 °C durante 18 horas. Se agregó ácido clorhídrico 1M (100 mL), y obtuvo el sólido y se secó. Se recuperó una segunda cosecha de sólido (2,1 g) por medio de cristalización de las soluciones madre. A los sólidos combinados se agregó diclorometano (300 mL) e hidróxido de sodio 1M (200 mL). El diclorometano se extrajo en forma adicional con hidróxido de sodio 1M (100 mL). Las fases acuosas combinadas se extraen con diclorometano (2 x

300 mL) luego se acidifican hasta un pH = 1. El sólido formado se recolectó y se secó para producir el derivado de nitrobenceno (1,06 g). Este producto se redujo con el uso de Raney Nickel e hidrógeno en tetrahidrofurano (100 mL). Luego de remover el catalizador, se concentró la mezcla hasta secar para producir el producto deseado (1,7 g), MS: MH+, 192,9; MH-, 190,0.

8-Ciclopentil-5-metil-2-[4-(1H-[1,2,4]triazol-3-ilsufanil)-fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona. Este compuesto se preparó a partir de 4-(1H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-fenilamina y 8-ciclopentil-5-metil-2-metansulfinil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona por medio del procedimiento del Ejemplo 15 para producir Compuesto 223. ^{1}H NMR (D_6-DMSO): δ 1,58 (2H, M), 1,75 (2H, m), 1,90 (2H, m), 2,2 (2H, m), 2,38 (3H, s), 5,82 (1H, m), 6,20 (1H, s), 7,4 (2H, d, J = 9), 7,73 (2H, d, J = 9), 8,85 (1H, bs), 8,82 (1H, *s*).

EJEMPLO 17

Éster metílico del ácido 8-Ciclopentil-5-metil-7-oxo-2-(4-piperazin-1-il-fenilamino)-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-carboxílico **(Compuesto 224)**



Se combinaron éster ter-butílico del ácido 4-[4-(6-Bromo-8-ciclopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-fenil-piperazina-1-carboxílico (300 mg, 0,515 mmol), $Pd(OAC)_2$ (23 mg, 0,05 mmol), 1,2-bi(difenilfosfino)-propano (64 mg, 0,155 mmol), y trietilamina (0,18 mL, 1,29 mmoL) en metanol y se presurizaron hasta alcanzar 500 PSI en gas CO. La mezcla de reacción se calentó hasta alcanzar los 100 °C y se mantuvo bajo agitación durante 14 horas, luego se dejó enfriar hasta alcanzar los 24 °C. La evaporación del solvente, seguido de cromatografía en SiO_2 (EtOAc al 45% - 50% en hexanos) produjo un aceite amarillo. Este aceite se disolvió en in CH_2Cl_2 (10 mL) y se trató con HCl 2 M en éter dietílico (10 mL) a temperatura ambiente. Se formó un precipitado blanco. Luego de agitar durante 3 horas a temperatura ambiente, se evaporó el solvente. El residuo se suspendió nuevamente en éter dietílico anhidro y se filtró para producir el compuesto del título como un sólido de color amarillo (34 mg), Pf 195 - 205

°C. ^{1}H NMR (d_6-DMSO): δ 1,52 (br s, 2H), 1,71 (br s, 2H), 1,82 (br s, 2H), 2,14 (br s, 2H), 2,30 (s, 3H), 3,18 (s, 4H), 3,27 (s, 4H), 3,76 (s, 3H), 5,8 (s, 1H), 6,96 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 8 Hz, 2H), 8,85 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 9,9 7 (s, 1H).

EJEMPLO 18

Los siguientes compuestos se prepararon, en esencia, de acuerdo con los procedimientos que se describieron en los Ejemplos 1 a 17 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); punto de fusión > 215 °C

(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

(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);

(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-fenilanlino)-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

(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**);

(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**);

(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

(il) 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)**;

(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);

(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);

(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-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)-piperidin-1-il]-fenilamino}-8H-pirido [2,3-d]pirimidin-7-ona **(Compuesto 57)**; punto de fusión > 80 °C

(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-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)**;

(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

(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-metbil-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 > 180 °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]-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); punto de fusión > 215 °C

(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**);

(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

(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

(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)**;

(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)**;

(wwww) 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

(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

(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)**; punto de fusión > 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)**;

(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)**;

(eeeee) 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);

(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 1(4);

(iiiii)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-()H-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);

(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-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]-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

(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);

(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

(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); 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

(tttttt) 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

(vvvvvv) 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

(wwwwww) 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);

(eeeeeee) 8-Ciclopentil-5-metil-2-{4-[2-(2H-1,2,4-triazol-3-sulfinil)-etil]-fenilamino}-8H-piridor2,3-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);

(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);

(mmmmmmm) 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;

(nnnnnnn) 8-Ciclopentil-5-metil-2-{4-[4-(2H-tetraz61-5-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]-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-(1 H-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)**; punto de fusión > 195 °C

(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)-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-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-(I,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)**;

(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)**;

(ddddddd) 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);

(iiiiiiii) 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) 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);

(llllllll) 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

(mmmmmmmm) trifluoroacetato de 8-(Metiletil)-5-etil-2-(4-piperazin-1-il-fenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 196); punto de fusión > 235 °C

(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

(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 >250 °C;

(rrrrrrrr) clorhidrato de 8-Ciclopentil-5-metil-2-[4-(homopiperazin-1-il)fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 202); punto de fusión > 172 °C

(ssssssss) clorhidrato 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

(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-Citiopentil-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);

(wwwwwwww) 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

(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

(aaaaaaaaa) 8-Ciclopentil-5-metil-2-(carbazol-3-il)amino-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 211);

(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);

(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); punto de fusión > 171-173 °C

(hhhhhhhhh) 8-Ciclopentil-5-metil-2-{4-[4-(3-morfolinopropil)piperidin-1-il]fenilamino}-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 218); punto de fusión > 178-181 °C

(iiiiiiiii) 8-Ciclopentil-5-metil-2-(benzofuran-5-il)amino-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 219);

(jjjjjjjjj) 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-Ciclopentil-6-iodo-5-metil-2-(4-piperazin-1-il-fenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 225); punto de fusión > 185-198 °C

8-Ciclopentil-2-{4-[1-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-metanoil]-fenilamino}-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 226); punto de fusión > 181 °C

8-Ciclopentil-2-[4-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-trifluorometil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 227); punto de fusión > 200 °C

6-Bromo-8-ciclopentil-2-{4-(3,3-dimetil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 228); punto de fusión > 200 °C

8-Ciclopentil-2-[4-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-fenilamino]-6-yodo-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 229); punto de fusión > 225-226 °C

6-Cloro-8-ciclopentil-2-[4-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 230); punto de fusión > 250 °C

8-Ciclopentil-5-metil-2-[4-(1H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 231);

4-[4-(8-Ciclopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-dlpirimidin-2-ilamino)-fenil]-piperazina-1-carbaldehído (Compuesto 232); punto de fusión > 244-247 °C

8-Ciclopentil-2-(4-piperazin-1-il-fenilamino)-5-trifluorometil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 233); punto de fusión > 275 °C

8-(1 -Etil-propil)-5-metil-2-(4-piperazin-1-il-fenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona **(Compuesto 234)**; punto de fusión > 180 °C

[4-(8-Ciclopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-benzil]-fosfónico ácido **(Compuesto 235)**; punto de fusión > 250 °C

6-Cloro-8-ciclopentil-5-metil-2-(4-piperazin-1-il-fenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona **(Compuesto 236)**; punto de fusión > 188 °C

2-[4-(3,5-Dimetil-piperazin-1-il-)-fenilamino]-8-(1-etil-propil)-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona **(Compuesto 237)**; punto de fusión > 185 °C

8-Ciclopentil-2-[4-(2-hidroxi-etilamino)-fenilamino]-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona **(Compuesto 238)**; punto de fusión > 197-200 °C

3-[4-(8-Ciclopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-fenil]-N,N-dietil-propionamida **(Compuesto 239)**; punto de fusión > 138-140 °C

8-Ciclopentil-6-fluoro-2-[4-(2-hidroxi-etil)-fenilamino]-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona **(Compuesto 240)**; punto de fusión > 241-244 °C

8-Ciclopentil-2-[4-(2-hidroxi-etlil)-fenilamino]-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona **(Compuesto 241)**; punto de fusión > 191-194 °C

ácido 4-(8-Ciclopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-benzoico **(Compuesto 242)**;

8-Ciclopentil-2-[4-(3,3-dimetil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona **(Compuesto 243)**; punto de fusión > 180 °C

éster dietílico del ácido [4-(8-Ciclopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-benzil]-fosfónico **(Compuesto 244)**; punto de fusión > 250 °C (espuma)

8-Ciclopentil-6-fluoro-2-[4-(2-metoxi-etilamino)-fenilamino]-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona **(Compuesto 245)**; punto de fusión > 147-149 °C

ácido (S)-2-Amino-3-[4-(8-ciclopentil-6-fluoro-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-fenil]-propiónico **(Compuesto 246)**; punto de fusión > 238 °C

8-Ciclopentil-2-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenilamino]-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona **(Compuesto 247)**; pf 156 - 157 °C;

8-Ciclopentil-2-(4-isopropilamino-fenilamino)-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona **(Compuesto 248)**; pf 216 - 220 °C;

8-Ciclopentil-2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenilamino)-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona **(Compuesto 249)**; pf 252 - 254 °C;

8-Ciclopentil-6-fluoro-2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenilamino)-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 250); pf 241 - 248 °C;

8-Ciclopentil-6-fluoro-2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenilamino)-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 251); pf 240 °C (dec).

EJEMPLO 19

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 IC_{50} 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, ditiotreitol 1 mM, $MgCl_2$ 10 mM, ATP 12 mM que contiene 0,25 µCi [^{32}P] 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 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, ditiotreitol 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 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 aisla 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 [$\gamma^{32}P$] 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 µg/mL de Poli (4:1) glutamato-tirosina seguido de 2,5 µL de inhibidor y 5 µL de lisato de la enzima (7,5 µg/µL de FGFr o 6,0 µg/µL de PDGFr) para iniciar la reacción. Luego de una incubación de 10 minutos a 25 °C, se agregan 10 mL de [$\gamma^{32}P$] 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 antipéptido dirigido contra los 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 µg/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 µg 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 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 erbstatina. 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. La estabilidad metabólica de los Compuestos representativos se evaluó en microsomas del hígado humano (HLM) y se suministra en la Tabla 1 como el tiempo en minutos (T Half) requerido para que la mitad del compuesto original desaparezca luego de agregarlo a un homogluato de HLM.

Tabla 1 (página 1 de 3)

Compuesto No.	MP grados C	CYCK1B IC_{50} µM	CYCK2A IC_{50} µM	CYCK2E IC_{50} µM	CYCK4 IC_{50} µM	FGF IC_{50} µM	CSRC IC_{50} µM	T MEDIO HLM min
1	>215 (dec)	>5	>5	>5	0.007	1.077	NA	83
2	>235 (dec)	>5	>5	>5	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
58	>230	>5	>5	>5	0.154	35.7		
73	>215 (dec)	>1.7	>1.7	>5	0.061	>5	NA	80
79	>160 (dec)	>5	>5	>5	0.975	NA	34	8
82	>215 (dec)	>1.7	>1.7	>5	0.061	>5	NA	
100	156-159					5.44	1.2468	
106	211-213	>5	>5	>5	0.018	1.96		
109	>185 (dec)	>5	13	>5	0.040	1.15	NA	NA
147	254-255	>5	>5	>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	>5	>5	>5	0.114	NA	NA	NA

NA = DATOS NO DISPONIBLES

Tabla 1 (página 2 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
193		>5	>5	>5	0.655			
196	>235 (dec)	1.64	>5	>5	2.8			
197	225-226	>5	>5	>5	0.26			
198	261-263	>5	13.5	>5	0.103	43.6		
199	267-269	>5	44.8	>5	0.141	16.5		
200	221 (dec)	>5	>5	>5	0.285	19.3		
201	>250	>5	6.94	>5	0.175			
202	172 (dec)	>5	9.305	>5	0.052			
203	192	24.5	17.565	>5	0.085			
204	200-204	>5	>5	>5	0.31			
205	192-196	>5	>5	>5	0.37			
206		>5	>5	>5	0.042			
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

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

121

Las diferentes propiadades de las 5-metilpiridopirimidin-7-onas preferidas como 8-ciclopentil-5-metil-2-[(4-piperazinilfenil)-amino]-8-hidropiridino[2,3-d]pirimidin-7-ona (**Compuesto 1**), entre las que se incluye IC_{50}, la estabilidad, y la tasa de depuración, se muestran en la Tabla 2.

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	

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 especifica, 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.

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 20

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 ateroesclerosis.

EJEMPLO 21

Solución parenteral

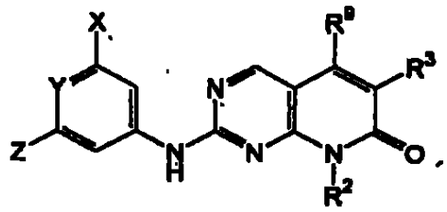
En una solución de 700 mL de propilenglicol y 200 mL de agua para inyección se agregan 20,0 g del compuesto 38. Se agita la mezcla y el pH se ajusta hasta 5,5 con ácido clorhídrico. Se ajusta el volumen hasta 1.000 mL con agua para inyección. Se esteriliza la solución, se llena en ampollas de 5,0 mL, 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.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula



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

R^2 es (a) hidrógeno;

(b) alquilo inferior, sustituido, en forma opcional por uno, dos o tres grupos seleccionados en forma independiente de: halógeno, hidroxi, alcoxi inferior, amino, mono- o dialquilamino, carboxi, alcoxicarbonilo, 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

126

forma opcional heteroátomos seleccionados en forma independiente de oxigeno, azufre, y nitrógeno, donde el grupo carbocíclico es insustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados, en forma independiente, de halógeno, hidroxi, alquilo inferior, alcoxi inferior, amino, mono- o dialquilamino, arilo, y heteroarilo;

R3 es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, trifluorometilo, alquinilo inferior, alquenilo inferior, nitrilo, nitro, $-COR^4$, $-CO_2R^4$, $-CONR^4R^5$, $CONOR^5$ (con R^4), $-SO_2NR^4R^5$, $-SO_2R^4$, $-SO_3R^4$, $P(O)(OR^4)(OR^5)$, 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, hidroxi, 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;

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 carbociclico que contiene de 3 a 7 elementos, hasta cuatro de cuyos elementos son, en forma opcional heteroátomos seleccionados en forma independiente de oxigeno, azufre, y nitrógeno, donde el grupo carbociclico es insustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados en forma independiente de halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilamino, aminoalquilo, trifluorometilo, N-hidroxiacetamida, trifluorometilalquilo, amino, o mono o dialquilamino;

R^6 es alquilo inferior, haloalquilo, o arilo;

R^7 es NR^4R^3, $N(O)R^4R^3$, $NR^4R^5R^9W$, OH, OR^4, SR^4, halo, COR^4, $(C_2)nR^4$, 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, $(C_2)nP(O)(OR^4)_2$, $NR^4\ SO_2R^5$, aldehido, nitrilo, nitro, alquilo, alcoxialquilo, $T(C_2)mQR^4$, $C(O)T(C_2)mQR^4$, $NR^4C(O)T(C_2)mQR^5$, o $T(C_2)mCO_2R^4$;

W es un anión;

R^4 y R^5 son en forma independiente hidrógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, $(CH_2)nAr$, arilalquilo,

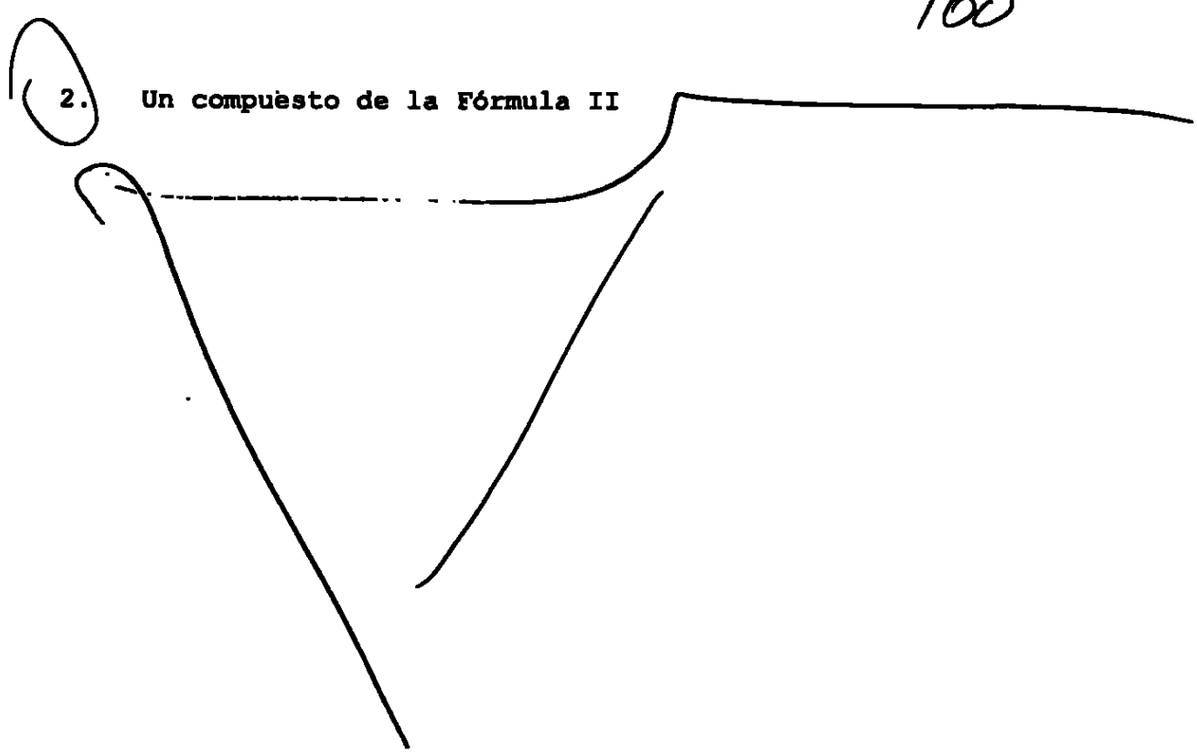
arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, o heteroarilo, o R4 y R5 junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo carbocíclico que contiene de 3 a 8 elementos, hasta cuatro de cuyos elementos son, en forma opcional, grupos carbonilo o heteroátomos seleccionados, en forma independiente, de oxigeno, azufre, $S(O)$, $S(O)_2$, y nitrógeno, donde el grupo carbocíclico es insustituido o sustituído con uno, dos, tres o cuatro grupos seleccionados, en forma independiente, de halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxicarbonilo, alquilocarbonilo, alquilcarbonilamino, aminoalquilo, aminoalquilcarbonilo, trifluorometilo, trifluorometilalquilo, trifluorometilalquilaminoalquilo, amino, mono- o dialquilamino, N-hidroxiacetamido, arilo, heteroarilo, carboxialquilo, $NR^{10}SO_2R^{11}$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}C(O)R^{11}$, $C(O)OR^{10}$, $C(O)NR^{10}SO^2R^{11}$, $(CH_2)nS(O)nR^{10}$, $(CH_2)n$-heteroarilo, $O(CH_2)n$-heteroarilo, $(CH_2)nC(O)NR^{10}R^{11}$, $O(CH_2)nC(O)OR^{10}$; y R^4, en forma adicional, puede ser alquilo inferior insustituido o sustituido con uno,

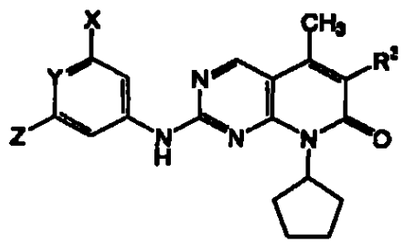
dos o tres grupos seleccionados, en forma independiente, de halógeno, 5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il-sulfanil, 5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-ilsulfinil, 5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il-sulfonil, o un grupo carbocíclico que contiene de 3 a 7 elementos, hasta cuatro de cuyos elementos 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, hidroxi, hidroxialquilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilamino, aminoalquilo, trifluorometilo, N-hidroxiacetamida, trifluorometilalquilo, amino, o mono- o dialquilamino; y

R^{10} y R^{11} son, en forma independiente, hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, o alquilcarbonilo.

100

2. Un compuesto de la Fórmula II





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, $-COR^4$, $-CO_2R^4$, $-CONR^4R^5$, $CONOR^5$ (con R^4), $-SO_2NR^4R^5$, $-SO_2R^4$, $-SO_3R^4$, $P(O)(OR^4)(OR^5)$, o $-NR^4R^5$;

Y es N o CR^7;

X y Z son, en forma independiente hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluorometilo, hidroxi, 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;

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

Q es 0, 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 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, hidroxi, hidroxialquilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxícarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilamino, aminoalquilo, trifluorometilo, N-hidroxiacetamida, trifluorometilalquilo, amino, o mono o dialquilamino;

R^6 es alquilo inferior, haloalquilo, o arilo;

R^7 es NR^4R^5, $N(O)R^4R^5$, $NR^4R^5R^9W$, 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^4 SO_2R^5, aldehído, nitrilo, nitro, alquilo, alcoxialquilo, $T(C_2)mQR^4$, $C(O)T(CH_2)mQR^4$, $NR^4C(O)T(CH_2)mQR^5$, o $T(CH_2)mCO_2R^4$;

n es de 0 a 6;

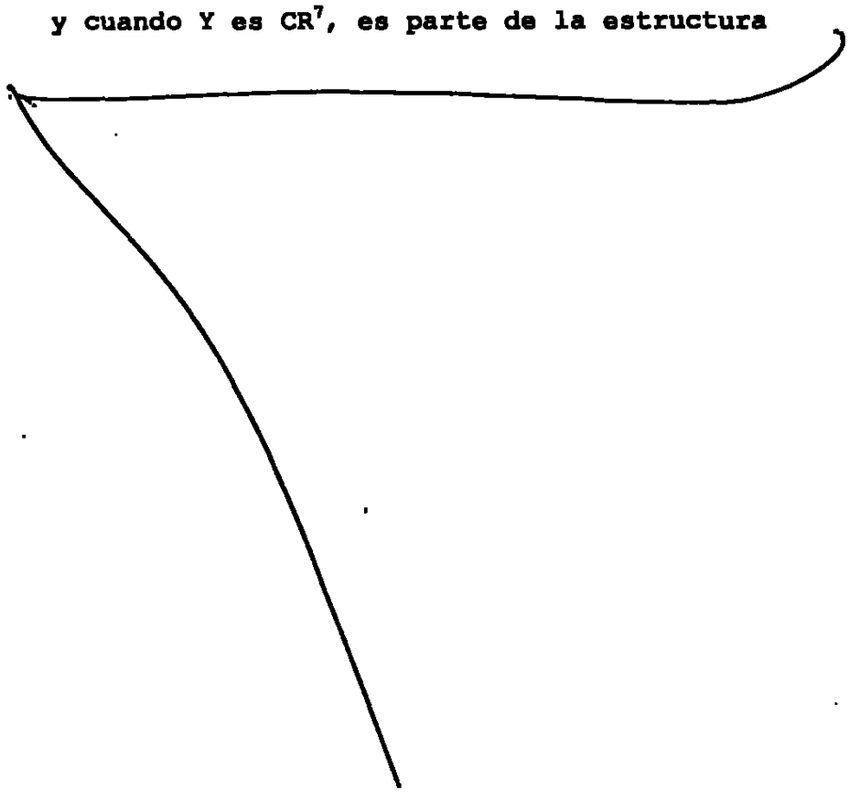
W es un anión;

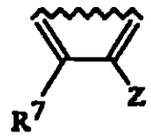
R^4 y R^5 son en forma independiente hidrógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior,

alquinilo inferior, $(CH_2)nAr$, arilalquilo, arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, o heteroarilo, o 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 oxigeno, 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, hidroxi, hidroxialquilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxicarbonilo, alquilocarbonilo, alquilcarbonilamino, aminoalquilo, aminoalquilcarbonilo, trifluorometilo, trifluorometilalquilo, trifluorometilalquilaminoalquilo, amino, mono- o dialquilamino, N-hidroxiacetamido, arilo, heteroarilo, carboxialquilo, $NR^{10}SO_2R^{11}$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}C(O)R^{11}$, $C(O)OR^{10}$, $C(O)NR^{10}SO^2R^{11}$, $(CH_2)nS(O)nR^{10}$, $(CH_2)n$-heteroarilo, $O(CH_2)n$-heteroarilo, $(CH_2)nC(O)NR^{10}R^{11}$, $O(CH_2)nC(O)OR^{10}$;

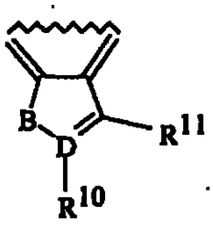
y R^4, en forma adicional, puede ser alquilo inferior insustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados, en forma independiente, de halógeno, 5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il-sulfanil, 5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-ilsulfinil, 5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il-sulfonil, 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, hidroxi, 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 la estructura

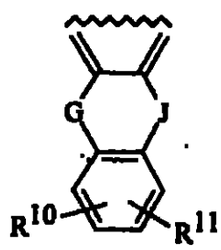




donde R^7 y Z son como se los definió con anterioridad, o pueden unirse con los átomos de carbono a los cuales están unidos para formar



o



donde:

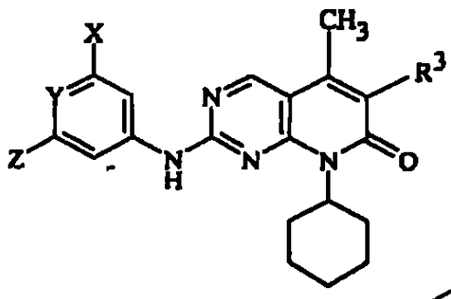
G y J son, en forma independiente CH_2, NH u O;

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.

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, $-COR^4$, $-CO_2R^4$, $-CONR^4R^5$, $CONOR^5$ (con R^4), $-SO_2NR^4R^5$, $-SO_2R^4$, $-SO_3R^4$, $P(O)(OR^4)(OR^5)$, o $-NR^4R^5$;

Y es N o CR^7;

X y Z son, en forma independiente hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluorometilo, hidroxi, 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;

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 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, hidroxi, hidroxialquilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilamino, aminoalquilo, trifluorometilo, N-hidroxiacetamida, trifluorometilalquilo, amino, o mono o dialquilamino;

R^6 es alquilo inferior, haloalquilo, o arilo;

R^7 es NR^4R^5, $N(O)R^4R^5$, $NR^4R^5R^9W$, 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^4 SO_2R^5, aldehído, nitrilo, nitro, alquilo, alcoxialquilo, $T(CH_2)mQR^4$, $C(O)T(CH_2)mQR^4$, $NR^4C(O)T(CH_2)mQR^5$, o $T(CH_2)mCO_2R^4$;

n es de 0 a 6;

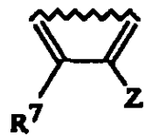
W es un anión;

R^4 y R^5 son en forma independiente hidrógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior,

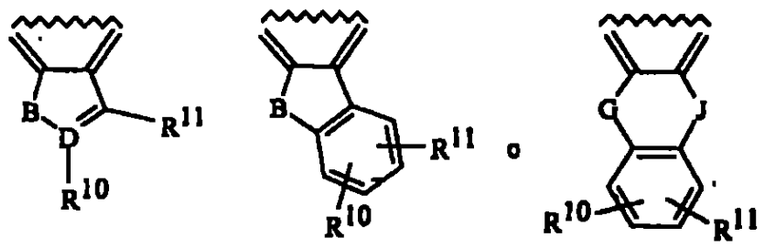
alquinilo inferior, $(CH_2)nAr$, arilalquilo, arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, o heteroarilo, o R4 y R5 junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo carbocíclico que contiene de 3 a 8 elementos, hasta cuatro de cuyos elementos son, en forma opcional, 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, hidroxi, hidroxialquilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxicarbonilo, alquilocarbonilo, alquilcarbonilamino, aminoalquilo, aminoalquilcarbonilo, trifluorometilo, trifluorometilalquilo, trifluorometilalquilaminoalquilo, amino, mono- o dialquilamino, N-hidroxiacetamido, arilo, heteroarilo, carboxialquilo, $NR^{10}SO_2R^{11}$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}C(O)R^{11}$, $C(O)OR^{10}$, $C(O)NR^{10}SO^2R^{11}$, $(CH_2)nS(O)nR^{10}$, $(CH_2)n$-heteroarilo, $O(CH_2)n$-heteroarilo, $(CH_2)nC(O)NR^{10}R^{11}$, $O(CH_2)nC(O)OR^{10}$;

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 oxigeno, azufre, y nitrógeno, donde el grupo carbocíclico es insustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados en forma independiente de halógeno, hidroxi, 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 la estructura



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;

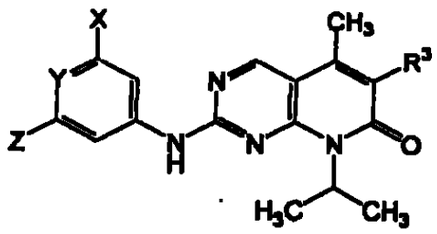
D es C o N, siempre que R^{10} no sea nada cuando D es N;

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.

140

4. Un compuesto de la Fórmula IV:



IV

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, $-COR^4$, $-CO_2R^4$, $-CONR^4R^5$, $CONOR^5$ (con R^4), $-SO_2NR^4R^5$, $-SO_2R^4$, $-SO_3R^4$, $P(O)(OR^4)(OR^5)$, o $-NR^4R^5$;

Y es N o CR^7;

X y Z son, en forma independiente hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluorometilo, hidroxi, 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;

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 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, hidroxi, hidroxialquilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilamino, aminoalquilo, trifluorometilo, N-hidroxiacetamida, trifluorometilalquilo, amino, o mono o dialquilamino;

R^6 es alquilo inferior, haloalquilo, o arilo;

R^7 es NR^4R^5, $N(O)R^4R^5$, $NR^4R^5R^5X$, 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^4 SO_2R^5, aldehído, nitrilo, nitro, alquilo, alcoxialquilo, $T(CH_2)mQR^4$, $C(O)T(CH_2)mQR^4$, $NR^4C(O)T(CH_2)mQR^5$, o $T(CH_2)mCO_2R^4$;

n es de 0 a 6;

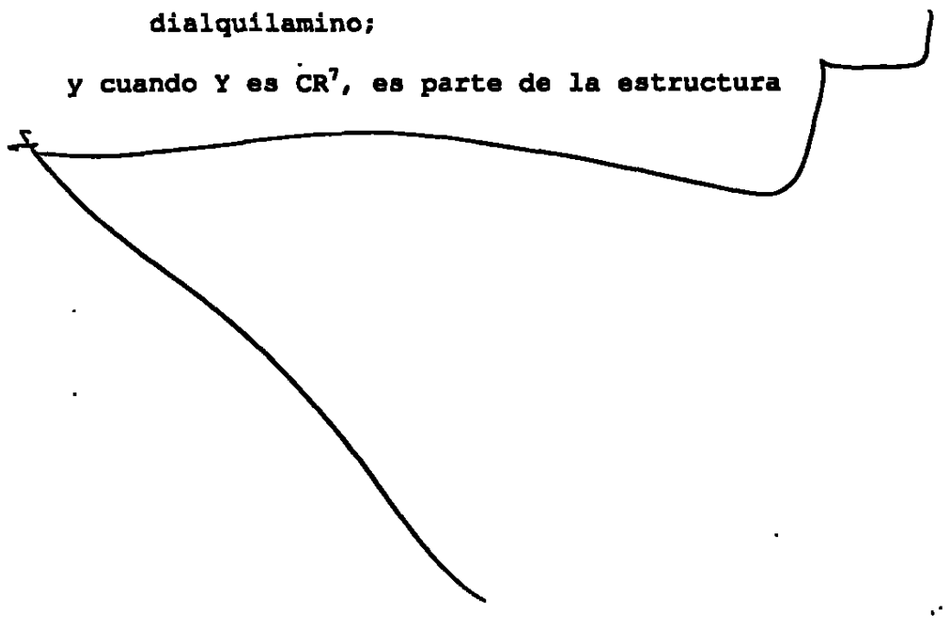
W es un anión;

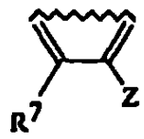
R^4 y R^5 son en forma independiente hidrógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, $(CH_2)nAr$, arilalquilo, arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, o heteroarilo, o R4 y R5 junto con el nitrógeno al cual están adheridos forman un anillo carbocíclico 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, hidroxi, hidroxialquilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxicarbonilo, alquilocarbonilo, alquilcarbonilamino, aminoalquilo, aminoalquilcarbonilo, trifluorometilo, trifluorometilalquilo, trifluorometilalquilaminoalquilo, amino, mono- o dialquilamino, N-hidroxiacetamido, arilo, heteroarilo, carboxialquilo, $NR^{10}SO_2R^{11}$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}C(O)R^{11}$, $C(O)OR^{10}$, $C(O)NR^{10}SO^2R^{11}$,

$(CH_2)nS(O)nR^{10}$, $(CH_2)n$-heteroarilo, $O(CH_2)n$-heteroarilo, $(CH_2)nC(O)NR^{10}R^{11}$, $O(CH_2)nC(O)OR^{10}$;

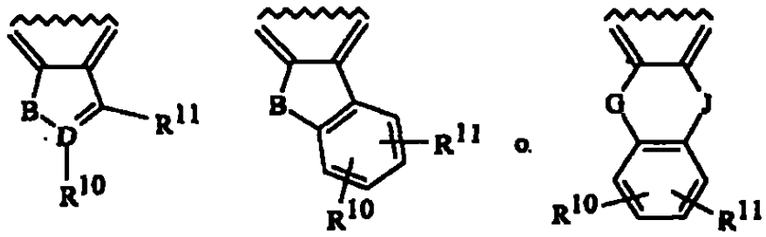
y R^4, en forma adicional, puede ser alquilo inferior insustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados, en forma independiente, de halógeno, 5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il-sulfanil, 5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-ilsulfinil, 5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il-sulfonil, 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, hidroxi, 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 la estructura





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;

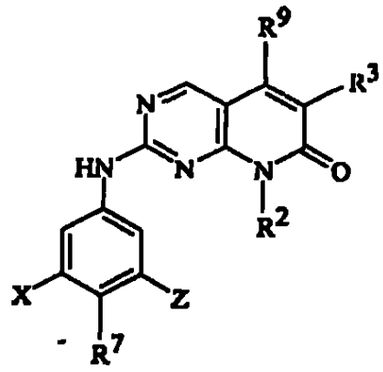
B es NH, S, CH_2, u O;

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 la Fórmula V



V

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

R^2 es (a) hidrógeno;

(b) alquilo inferior, sustituido, en forma opcional por uno, dos o tres grupos seleccionados en forma independiente de: halógeno, hidroxi, alcoxi inferior, amino, mono- o dialquilamino, carboxi, alcoxicarbonilo, 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

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, hidroxi, alquilo inferior, alcoxi inferior, amino, mono- o dialquilamino, arilo, y heteroarilo;

R3 es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, trifluorometilo, alquinilo inferior, alquenilo inferior, nitrilo, nitro, $-COR^4$, $-CO_2R^4$, $-CONR^4R^5$, $CONOR^5$ (con R^4), $-SO_2NR^4R^5$, $-SO_2R^4$, $-SO_3R^4$, $P(O)(OR^4)(OR^5)$, o $-NR^4R^5$;

R^9 es alquilo inferior, haloalquilo, o arilo;

X y Z son, en forma independiente hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluorometilo, hidroxi, 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;

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 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, hidroxi, hidroxialquilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilamino, aminoalquilo, trifluorometilo, N-hidroxiacetamida, trifluorometilalquilo, amino, o mono o dialquilamino;

R^6 es alquilo inferior, haloalquilo, o arilo;

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^4 SO_2R^5, aldehído, nitrilo, nitro, alquilo, alcoxialquilo, $T(CH_2)mQR^4$, $C(O)T(CH_2)mQR^4$, $NR^4C(O)T(CH_2)mQR^5$, o $T(CH_2)mCO_2R^4$;

n es de 0 a 6;

W es un anión;

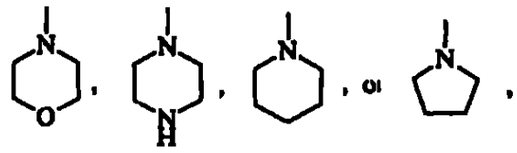
R^4 y R^5 son en forma independiente hidrógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, $(CH_2)nAr$, arilalquilo, arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo,

cicloalquilo, heterocicloalquilo, o heteroarilo, o 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 oxigeno, 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, hidroxi, hidroxialquilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxicarbonilo, alquilocarbonilo, alquilcarbonilamino, aminoalquilo, aminoalquilcarbonilo, trifluorometilo, trifluorometilalquilo, trifluorometilalquilaminoalquilo, amino, mono- o dialquilamino, N-hidroxiacetamido, arilo, heteroarilo, carboxialquilo, $NR^{10}SO_2R^{11}$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}C(O)R^{11}$, $C(O)OR^{10}$, $C(O)NR^{10}SO^2R^{11}$, $(CH_2)nS(O)nR^{10}$, $(CH_2)n$-heteroarilo, $O(CH_2)n$-heteroarilo, $(C_2)nC(O)NR^{10}R^{11}$, $O(C_2)nC(O)OR^{10}$; 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, hidroxi, hidroxialquilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilamino, aminoalquilo, trifluorometilo, N-hidroxiacetamida, trifluorometilalquilo, amino, o mono- o dialquilamino; y

R^{10} y R^{11} son, en forma independiente, hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, o alquilcarbonilo.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el cual R^7 se selecciona de



y donde dichos grupos se sustituyen, en forma opcional, por alquilo, arilo o amida.

7. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:

(a) 8-Ciclopentil-5-metil-2-(4-piperazin-1-il-fenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 1);

(b) 8-(1-Metiletil)-5-metil-2-(4-piperazin-1-il-fenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 2);

(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);

(h) 8-(1-Metiletil)-5-metil-2-[4-(4-propanoilpiperazin]-il) fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 8);

(i) 8-Ciclohexil-5-metil-2-(4-piperazin-1-il-fenilanlino)-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);

(m) 8-(1-Metiletil)-5-metil-2-[4-(3-aminopirrolidinil)-

fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 13);

(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 (4);

(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);

(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);

153

(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);

(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);

(gg3) trifluoroacetato de 8-Ciclopentil-2-[4-(piperazin-1-il)-fenilamino]-6-bromo-5-metil-8H-pirido[?,3-d]pirimidin-7-ona **(Compuesto 35)**;

(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)**;

(il) 8-Ciclopentil-2-(3-fluoro-4-piperazin-1-il-fenilamino) -5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona **(Compuesto 37)**;

Oj) 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)**;

(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)**;

(qq) trifluoroacetato de 8-Ciclopentil-5-metil-2-(4-morfolin-4-il-fenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona **(Compuesto 45)**;

(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);

(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-trifluoro-etil)-piperazin-1-il]-fenilamino}-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 54);

(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)-piperidin-1-il]-fenilamino}-8H-pirido [2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 57);

(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);

(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-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);

(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);

(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-metbil-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);

(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);

(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);

(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)**;

(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)**;

(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)**;

(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)**;

(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)**;

(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)**;

(wwww) 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)**;

(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)**;

(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)**;

(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)**;

(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)**;

(eeeee) 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)**;

(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 1(4)**;

(iiiii) 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-()H-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)**;

(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-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]-

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);

(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)**;

(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)**;

(oooooo) 8-Ciclopentil-6-fluoro-5-metil-2-(4-piperazin-1-il-fenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona **(Compuesto 147)**;

(pppppp) 6-Bromo-8-ciclopentil-5-metil-2-(4-piperazin-1-il-fenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona **(Compuesto 148)**;

(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)**;

(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);

(ssssss) 8-Ciclopentil-2-(4-fluoro-fenilamino)-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 151);

(tttttt) 8-Ciclopentil-5-metil-2-fenilamino-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 152);

(uuuuuu) 8-Ciclopentil-2-(3,4-diclorofenilamino)-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 153);

(vvvvvv) trifluoroacetato de 8-Isopropil-5-metil-2-(4-piperazin-1-il-fenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 154);

(wwwwww) 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);

(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-piridor2,3-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);

(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);

(mmmmmmm) 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;

(nnnnnnn) 8-Ciclopentil-5-metil-2-{4-[4-(2H-tetraz6l-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]-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-(1 H-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);

(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)-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);

(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-(I,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);

(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);

(fffffffff) 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);

(ggggggggg) 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);

(hhhhhhhhh) 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);

(iiiiiiiii) 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);

(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);

(llllllll) 8-(1-Metiletil)-5-etil-2-(4-piperazin-1-il-fenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 195);

(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);

(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);

(qqqqqqqq) 8-Ciclopropil-5-metil-2-[4-(4-acetamidopiperidin-1-il)fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 200);

(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 >250 °C;

(rrrrrrrr) clorhidrato de 8-Ciclopentil-5-metil-2-[4-(homopiperazin-1-il)fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 202);

(ssssssss) clorhidrato de 8-Ciclopentil-5-metil-6-fluoro-2-[4-homopiperazin-1-il)fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 203);

(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);

(uuuuuuuu) 8-Citiopentil-5-metil-2-[4-(3,3-dimetil-4-acetilpiperazin-1-il)fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 205);

(vvvvvvvv) 8-Ciclopentil-5-metil-6-fluoro-2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 206);

(wwwwwwww) 8-Ciclopentil-5-metil-2-[4-(N-metilacetamido)fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 207);

(xxxxxxxx) 8-Ciclopentil-5-metil-2-{4-[2-(2-hidroxietoxi)etilamino]fenilamino}-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7- ona (Compuesto 208);

(yyyyyyyy) 8-Ciclopentil-5-metil-2-[4-(3-oxopiperazin-1-il)fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 209);

(zzzzzzzz) 8-Ciclopentil-5-metil-2-[4-(2-metoxietoxi)fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 210);

(aaaaaaaaa) 8-Ciclopentil-5-metil-2-(carbazol-3-il)amino-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 211);

(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 2(4);

(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)**;

(hhhhhhhhh) 8-Ciclopentil-5-metil-2-{4-[4-(3-morfolinopropil)piperidin-1-il]fenilamino}-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona **(Compuesto 218)**;

(iiiiiiiii) 8-Ciclopentil-5-metil-2-(benzofuran-5-il)amino-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona **(Compuesto 219)**;

(jjjjjjjjj) 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. Un compuesto que se selecciona del grupo que consiste de:

8-Ciclopentil-6-iodo-5-metil-2-(4-piperazin-1-il-fenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona **(Compuesto 225)**;

8-Ciclopentil-2-{4-[1-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-metanoil]-fenilamino}-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 226);

8-Ciclopentil-2-[4-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-trifluorometil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 227);

6-Bromo-8-ciclopentil-2-[4-(3,3-dimetil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 228);

8-Ciclopentil-2-[4-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-fenilamino]-6-yodo-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 229);

6-Cloro-8-ciclopentil-2-[4-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 230);

8-Ciclopentil-5-metil-2-[4-(1H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 231);

4-[4-(8-Ciclopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-dlpirimidin-2-ilamino)-fenil]-piperazina-1-carbaldehído (Compuesto 232);

8-Ciclopentil-2-(4-piperazin-1-il-fenilamino)-5-trifluorometil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 233);

181

8-(1 -Etil-propil)-5-metil-2-(4-piperazin-1-il-fenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 234);

[4-(8-Ciclopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-benzil]-fosfónico ácido (Compuesto 235);

6-Cloro-8-ciclopentil-5-metil-2-(4-piperazin-1-il-fenilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 236);

2-[4-(3,5-Dimetil-piperazin-1-il-)-fenilamino]-8-(1-etil-propil)-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 237);

8-Ciclopentil-2-[4-(2-hidroxi-etilamino)-fenilamino]-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 238);

3-[4-(8-Ciclopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-fenil]-N,N-dietil-propionamida (Compuesto 239);

8-Ciclopentil-6-fluoro-2-[4-(2-hidroxi-etil)-fenilamino]-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 240);

8-Ciclopentil-2-[4-(2-hidroxi-etlil)-fenilamino]-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 241);

ácido 4-(8-Ciclopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-benzoico (Compuesto 242);

8-Ciclopentil-2-[4-(3,3-dimetil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 243);

éster dietílico del ácido [4-(8-Ciclopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-benzil]-fosfónico (Compuesto 244);

8-Ciclopentil-6-fluoro-2-[4-(2-metoxi-etilamino)-fenilamino]-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 245);

ácido (S)-2-Amino-3-[4-(8-ciclopentil-6-fluoro-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-fenil]-propiónico (Compuesto 246);

8-Ciclopentil-2-[4-(2-metoxi-etoxi)-fenilamino]-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 247);

8-Ciclopentil-2-(4-isopropilamino-fenilamino)-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 248);

8-Ciclopentil-2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenilamino)-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 249);

8-Ciclopentil-6-fluoro-2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenilamino)-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 250;

8-Ciclopentil-6-fluoro-2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenilamino)-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 251).

9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto seleccionado de la reivindicación 1 en combinación con un portador, diluyente o excipiente aceptable para uso farmacéutico.

10. 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 ateroesclerosis 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.

11. 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.

12. Un método de la reivindicación 11 caracterizado porque dicha cinasa que depende de la ciclina es cdk4.

13. 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.

14. Un método de la reivindicación 13, caracterizado porque dicha cinasa de tirosina mediada por el factor de crecimiento es un factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF).

15. Un método de la reivindicación 13, caracterizado porque dicha cinasa de tirosina mediada por el factor de crecimiento es un factor de crecimiento derivado del fibroblasto (FGF).

16. 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.

17. 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.

18. 6-Bromo-8-ciclopentil-2-[4-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona.

19. 8-ciclopentil-2-[4-(piperazin-1-il)-fenilamino]-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona.

20. 8-ciclopentil-5-metil-2-(carbazol-3-il)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona.

21. 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);

8-Ciclopentil-5-metil-2-(isoindazol-5-il)amino-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 212);

8-Ciclopentil-5-metil-2-(2-acetilbenzofuran-5-il)amino-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 213);

8-Ciclopentil-5-metil-2-[(4-piperidin-1-il)fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 214);

8-Ciclopentil-5-metil-2-(2,3-dimetilindol-5-il)amino-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 215);

8-Ciclopentil-5-metil-2-[4-(3,5-metil-4R-aminometilpirrolidin-1-il)fenilamino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 216);

8-Ciclopentil-5-metil-2-{4-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)]fenilamino}-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 217);

8-Ciclopentil-5-metil-2-{4-[4-(3-morfolinopropil)piperidin-1-il]fenilamino}-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 218);

8-Ciclopentil-5-metil-2-(benzofuran-5-il)amino-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 219);

8-Ciclopentil-5-metil-2-(indol-5-il)amino-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 220); y

8-Ciclopentil-5-metil-2-(tionaften-5-il)amino-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto 221).

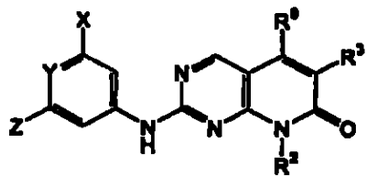
22. Un método para el diagnóstico y/o el tratamiento del cáncer, la psoriasis, la proliferación celular del músculo liso vascular asociada con ateroesclerosis y

estenosis y restenosis vascular posquirúrgica en mamíferos caracterizado porque comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de la reivindicación 1.

23. Un método para el tratamiento de un mamífero que sufre de una enfermedad causada por un virus del tumor de ADN caracterizado porque comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de la reivindicación 1.

RESUMEN

Se describen compuestos de la fórmula



I

en la cual:

R^2 es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo;

R3 es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, trifluorometilo, alquinilo inferior, alquenilo inferior, nitrilo, nitro, $-COR^4$, $-CO_2R^4$, $-CONR^4R^5$, $CONOR^5$, $-SO_2NR^4R^5$, $-SO_2R^4$, $-SO_3R^4$, $P(O)(OR^4)(OR^5)$, 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, hidroxi, 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;

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 seleccionados en forma independiente de oxigeno, azufre, y nitrógeno, donde el grupo carbocíclico es insustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados en forma independiente de halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilamino, aminoalquilo, trifluorometilo, N-hidroxiacetamida, trifluorometilalquilo, amino, o mono o dialquilamino;

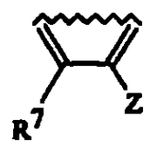
R^6 es alquilo inferior, haloalquilo, o arilo;

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^4 SO_2R^5, aldehido, nitrilo, nitro, alquilo, alcoxialquilo, $T(CH_2)mQR^4$, $C(O)T(CH_2)mQR^4$, $NR^4C(O)T(CH_2)mQR^5$, o $T(CH_2)mCO_2R^4$;

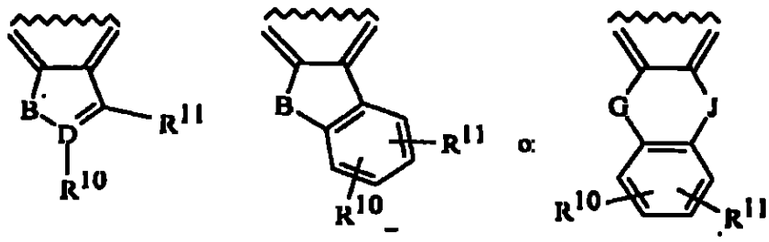
n es 0 - 6;

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 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 N; y cuando Y es CR^7, es parte de la estructura



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.

Estos compuestos son útiles para el tratamiento de trastornos proliferativos de las células, como el cáncer, la ateroesclerosis, 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 junto con un portador o excipiente.

RESUMEN

Se refiere a un tampón mejorado o tapón tipo tampón, más precisamente un tapón tipo tampón que está preexpandido y que presenta menor densidad y menos fibras absorbentes, pero que proporciona una igual o mayor protección ante pérdidas y eficacia que los tapones tampón comprimidos conocidos. La reducción de densidad respecto a los tapones tipo tampón comprimidos es de un tercio. Aumentando el diámetro del tapón tipo tampón (preexpandido) y extrayendo hasta un 25% de la fibra, la densidad decrece mucho, pero la protección contra pérdidas mejora inesperadamente. Para alcanzar una reducción ideal de la densidad de fibras, de un 25% hasta un 45%, que es inferior en un tercio al de los actuales tapones tipo tampón de volumen comparable, debe haber del 10% al 25% menos de fibra, preferiblemente del 10% al 20% menos de fibra en el tapón tipo tampón preexpandido.

Un tapón tipo tampón que posee una densidad de 0,29 gramos por centímetro cúbico o menos, y una absorbencia de 6 gramos y mayor. Dicho tapón tipo tampón posee del 10% al 25% menos de fibra que cualquier tapón tipo tampón conocido y del 10% al 25% menos de fibra por unidad de volumen que cualquier tapón tipo tampón conocido y posee una reducción

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 cyclines. 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).

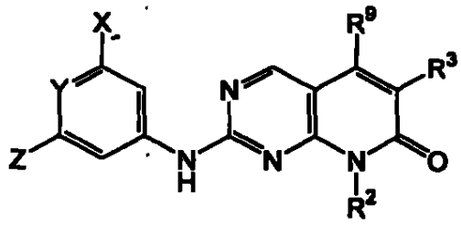
In addition to treating cancer, Cdk inhibitors have been shown to treat cardiovascular disorders such as restenosis and atherosclerosis. Other diseases in which Cdk inhibitors are useful include those caused by a variety of infectious agents, including DNA and RNA viruses, and inflammatory disorders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



I

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, thio alkyl, nitrile, aryl, heteroaryl, or a carbocyclic group containing from 3 to 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 to 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

$$-N(R^4)R^5;$$

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 to 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;

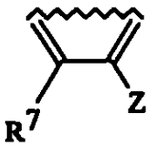
R^6 is lower alkyl, haloalkyl, or aryl;

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, $T(CH_2)_mQR^4$, $C(O)T(CH_2)_mQR^4$, $NR^4C(O)T(CH_2)_mQR^5$, or $T(CH_2)_mCO_2R^4$;

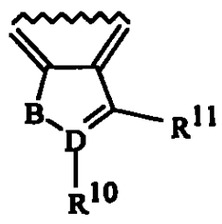
W is an anion;

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 to 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, $NR^{10}SO_2R^{11}$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}C(O)R^{11}$, $C(O)OR^{10}$, $C(O)NR^{10}SO_2R^{11}$, $(CH_2)_nS(O)_nR^{10}$, $(CH_2)_n$-heteroaryl, $O(CH_2)_n$-heteroaryl, $(CH_2)_nC(O)NR^{10}R^{11}$, $O(CH_2)_nC(O)OR^{10}$;

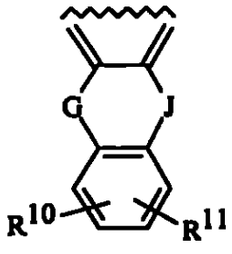
and R^4 additionally can be lower alkyl unsubstituted or substituted with one, two, or three groups independently selected from halogen, 5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl-sulfanyl, 5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl-sulfinyl, 5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl-sulfonyl, or a carbocyclic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



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

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

Preferred compounds have Formula I wherein Y is CR^7. Of this group, preferred compounds are those wherein R^7 is NR^4R^5, and R^4 and R^5 are taken

together with the N to which they are attached to form a ring such as piperazine, piperidine, pyrrolidine, morpholine, each of which can be optionally substituted.

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

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 amount of a compound of Formula I to a subject in need of treatment.

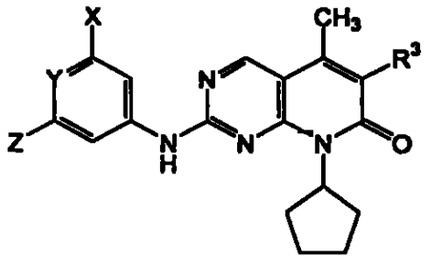
The invention also provides compounds useful in the diagnosis and treatment of cancer, psoriasis, vascular smooth muscle cell proliferation associated with atherosclerosis and postsurgical vascular stenosis and restenosis in mammals.

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 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:

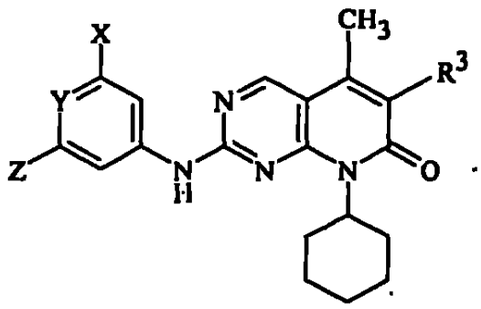


II

wherein X, Y, Z, and R^3 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 CR^7; and R^3 is hydrogen, Cl, F, Br, or CN.

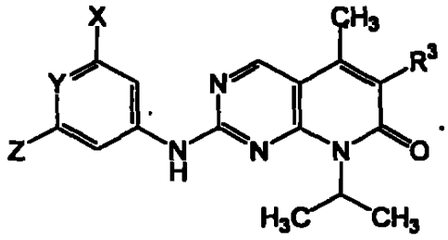
In addition, the present invention also encompasses preferred compounds of the Formula III:



III

Especially preferred compounds of Formula III are those in which X and Z are independently hydrogen, Cl, or F; Y is CR^7; and R^3 is hydrogen, Cl, F, Br, or CN.

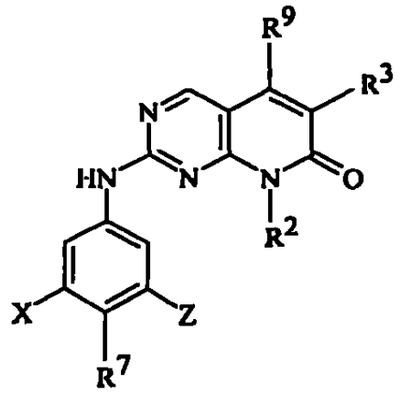
In addition, the present invention also encompasses, as a further preferred embodiment, compounds of the Formula IV:



IV

Preferred compounds of Formula IV are those in which X and Z are independently hydrogen, Cl, or F; Y is CR^7; and R^3 is hydrogen, Cl, F, Br, or CN.

The most preferred invention compounds have the Formula V .



V

, wherein:

R^2 is alkyl or cyclonlkyl;

R^3 is hydrogen or halo;

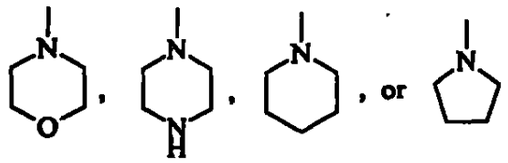
R^9 is alkyl;

X and Z independently are hydrogen or halo;

R^7 is NR^4R^5; and

R^4 and R^5 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.

Especially preferred compounds of Formula V are those wherein R^7 is



, and such groups are optionally substituted by alkyl, acyl, amide, or the like.

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

By "alkyl," "lower alkyl," and "C_1-C_{10} 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.

"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.

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

"Cycloalkyl" means a monocyclic or polycyclic hydrocarbyl group such as cyclopropyl, cycloheptyl, cyclooctyl, cyclodecyl, cyclobutyl, adamantyl, norpinanyl, decalinyl, 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 bearing at least one heteroatom selected from O, S, or N, examples being oxiranyl, pyrrolidinyl, piperidyl, tetrahydropyran, and morpholine.

By "alkoxy," "lower alkoxy," and "C_1-C_{10} 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, pentoxy, 2-pentyloxy, isopentoxy, neopentoxy, hexoxy, 2-hexoxy, 3-hexoxy, and 3-methylpentoxy. In addition, alkoxy refers to polyethers such as -O-$(CH_2)_2$-O-CH_3, and the like.

"Alkanoyl" groups are alkyl groups linked through a carbonyl, i.e., C_1-C_5-C(O)-. Such groups include formyl, acetyl, propionyl, butyryl, and isobutyryl.

"Acyl" means an alkyl or aryl (Ar) group bonded through a carbonyl group, i.e., R-C(O)-. For example, acyl includes a C_1-C_6 alkanoyl, including substituted alkanoyl, wherein the alkyl portion can be substituted by NR^4R^5 or a carboxylic or heterocyclic group. Typical acyl groups include acetyl, benzoyl, and the like.

"Amide" is an amino carbonyl group such as -$CONR^4R^5$.

The alkyl, alkenyl, alkoxy, and alkynyl groups described above are optionally substituted, preferably by 1 to 3 groups selected from NR^4R^5, phenyl, substituted phenyl, thio C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, hydroxy, carboxy, C_1-C_6 alkoxycarbonyl, halo, nitrile, cycloalkyl, and a 5- or 6-membered carbocyclic ring or heterocyclic ring having 1 or 2 heteroatoms selected from nitrogen, substituted nitrogen, oxygen, and sulfur. "Substituted nitrogen" means nitrogen bearing C_1-C_6 alkyl or $(CH_2)_nPh$ 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, methanylsulfanylmethyl, 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-carboxhexyloxy, 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-tetrahydropyrinidylbutyl, 3-imidazolidin-1-ylpropyl, 4-tetrahydrothiazol-3-yl-butyl, phenylmethyl, 3-chlorophenylmethyl, and the like.

The term "anion" means a negatively charged counterion 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, napthyridinyl, 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, 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: breast, ovary, cervix, prostate, testis, esophagus, glioblastoma, neuroblastoma, stomach, skin, keratoacanthoma, 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 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 use, as well as the zwitterionic forms, where possible, of the compounds of the invention. The term "salts" refers to the relatively nontoxic, 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 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. 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, 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.)

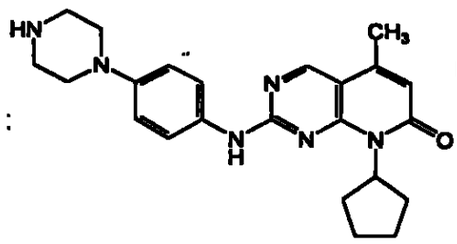
Examples of pharmaceutically acceptable, non-toxic esters of the compounds of this invention include C_1-C_6 alkyl esters wherein the alkyl group is a straight or branched chain. Acceptable esters also include C_5-C_7 cycloalkyl esters as well as arylalkyl esters such as, but not limited to benzyl. C_1-C_4 alkyl esters are preferred. Esters of the compounds of the present invention may be prepared according to conventional methods.

Examples of pharmaceutically acceptable, non-toxic amides of the compounds of this invention include amides derived from ammonia, primary C_1-C_6 alkyl amines and secondary C_1-C_6 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 nitrogen atom. Amides derived from ammonia, C_1-C_3 alkyl primary amines and C_1-C_2 dialkyl secondary amines are preferred. Amides of the compounds of the invention may be prepared according to conventional methods.

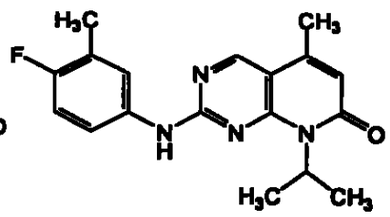
The term "prodrug" refers to compounds that are rapidly transformed in vivo to yield the parent compound of the above formulae, for example, by hydrolysis in blood. A thorough discussion is provided in T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series,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

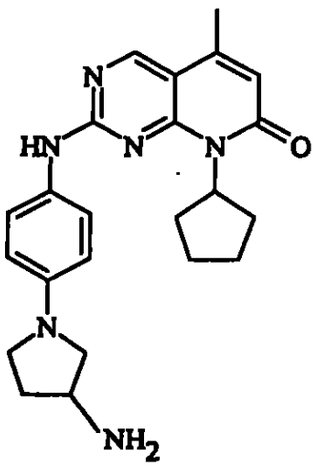
TABLE 1



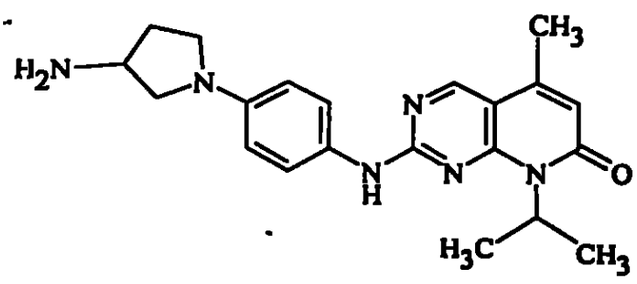
1



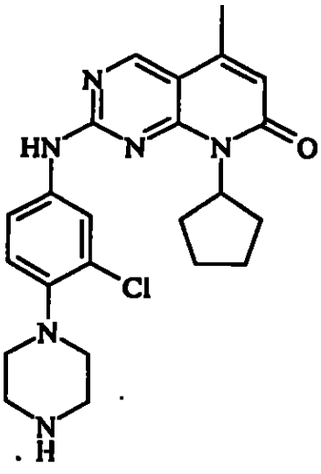
4



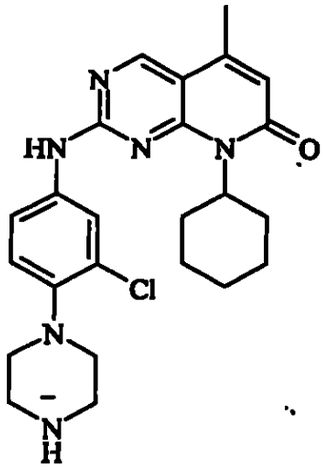
12



13

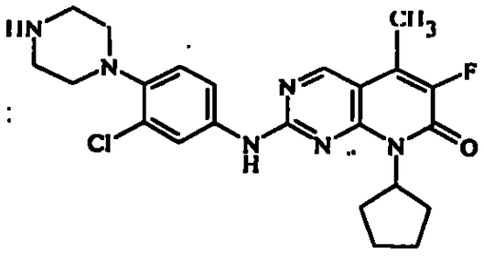


16

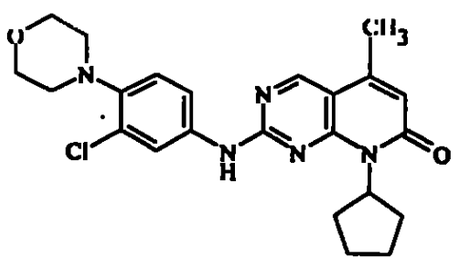


17

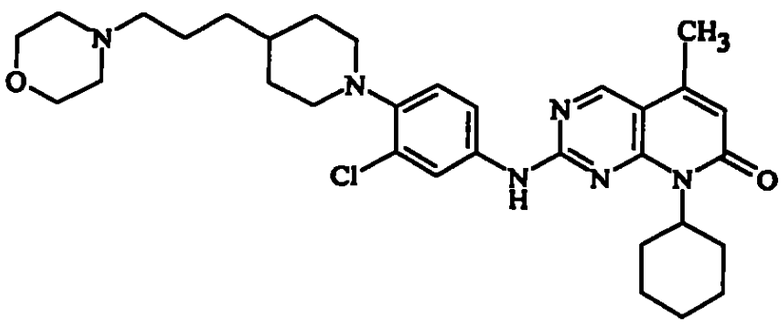
TABLE 1 (cont)



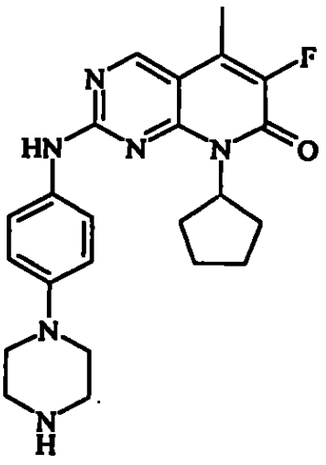
19



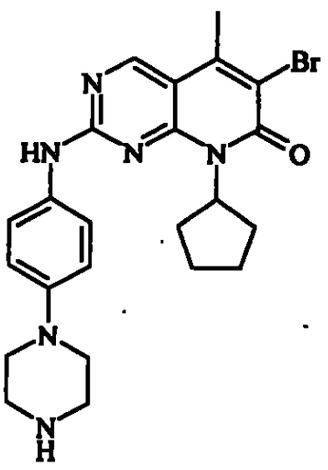
22



27

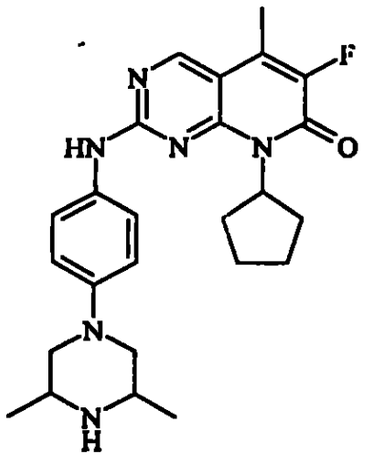


34

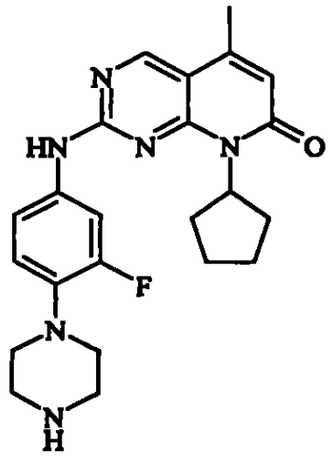


35

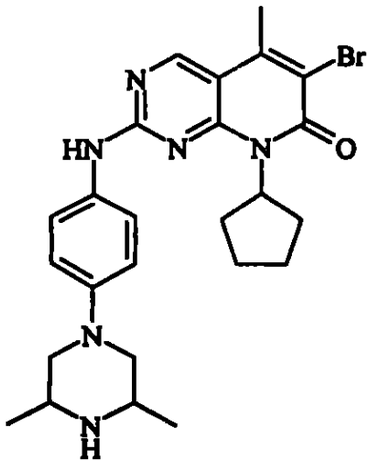
TABLE 1 (cont)



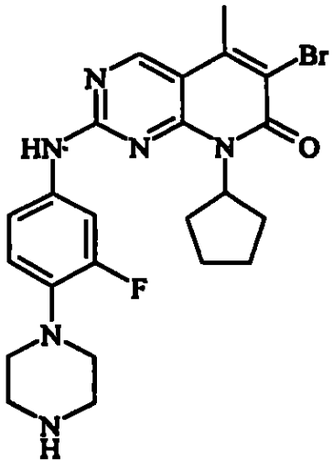
36



37

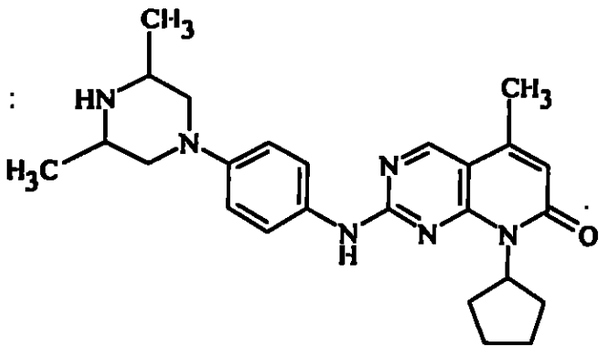


38

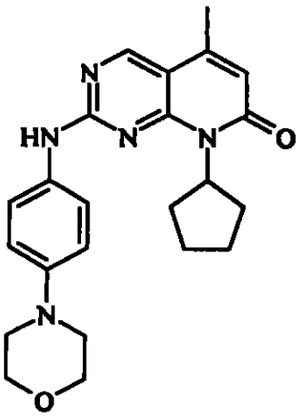


40

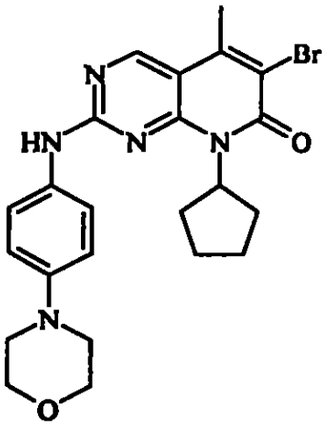
TABLE 1 (cont)



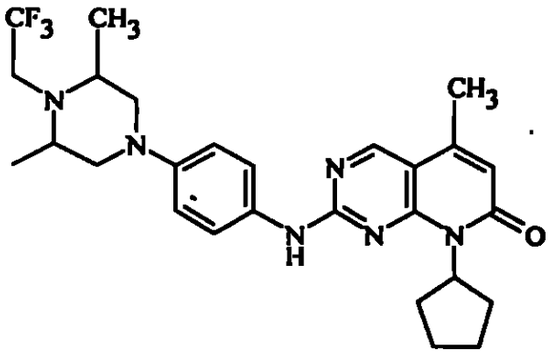
41



45

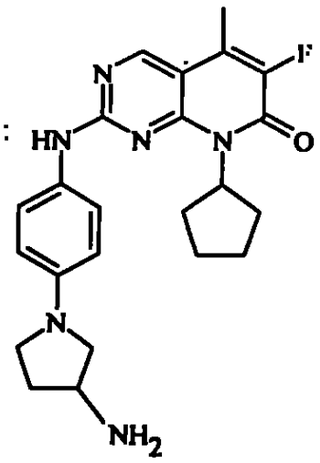


47

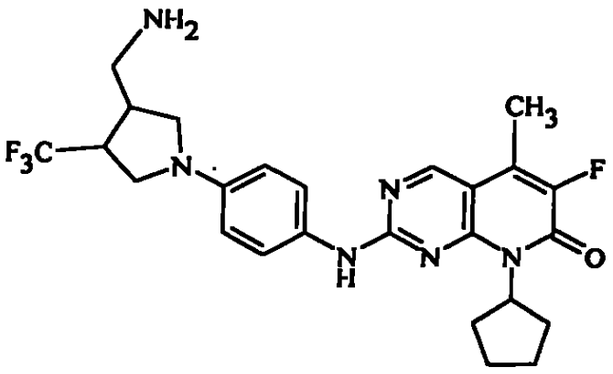


54

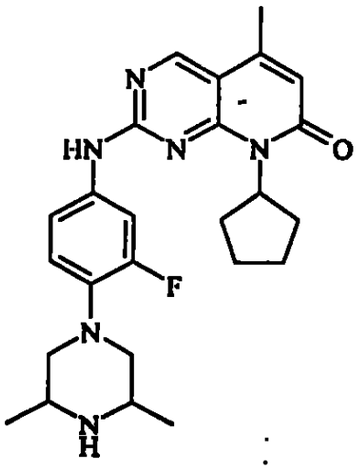
TABLE 1 (cont)



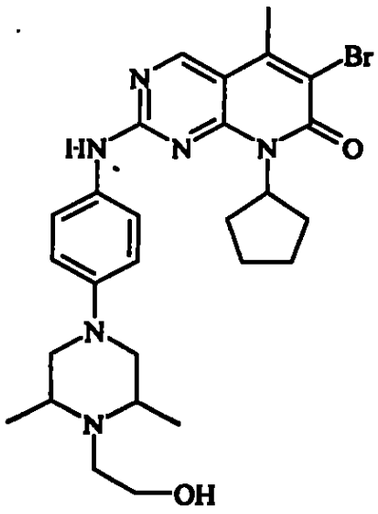
74



86

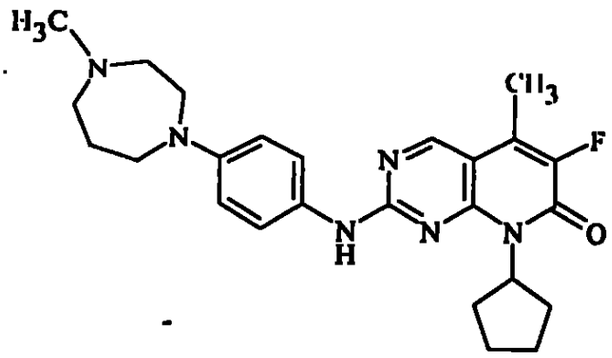


91

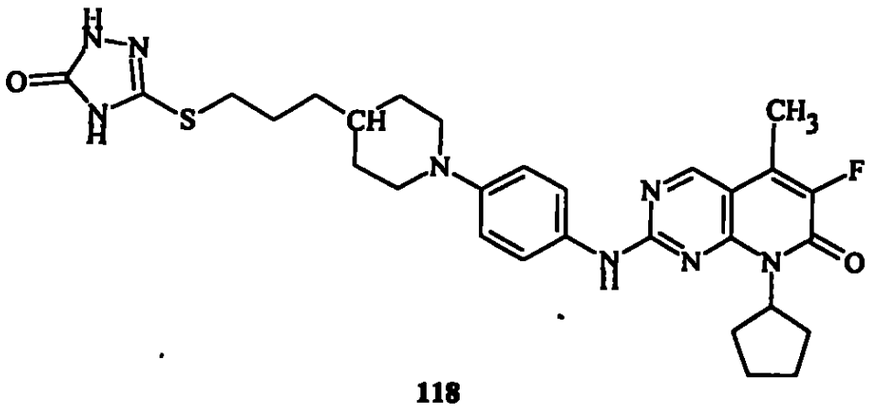


102

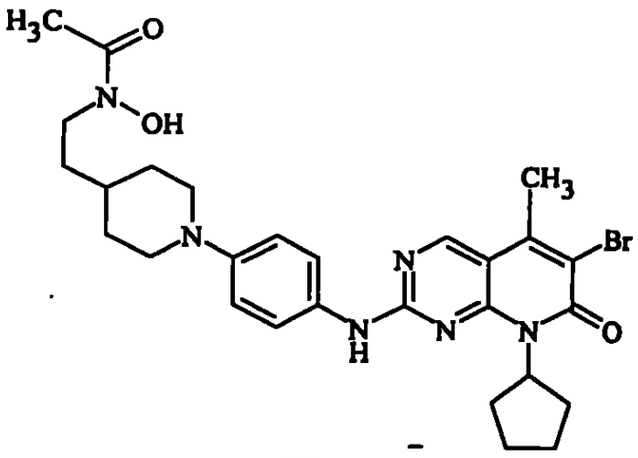
TABLE 1 (cont)



110

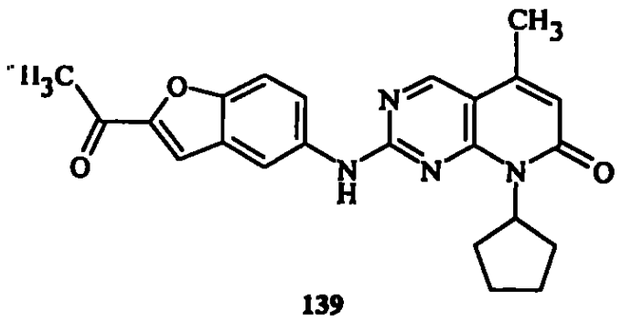


118

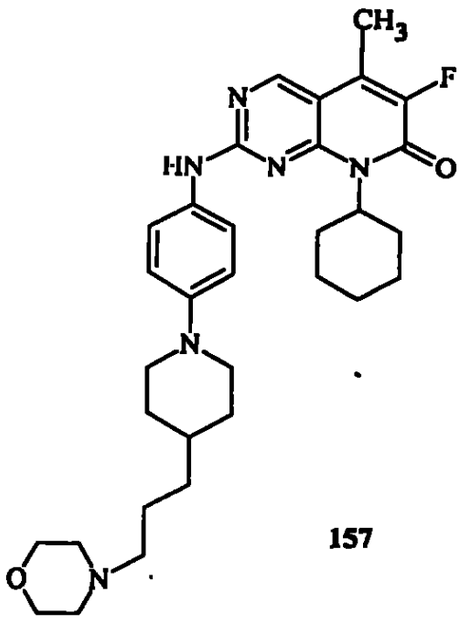


129

TABLE 1 (cont)

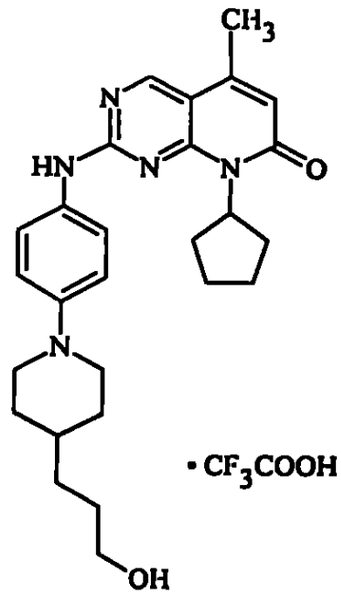


139

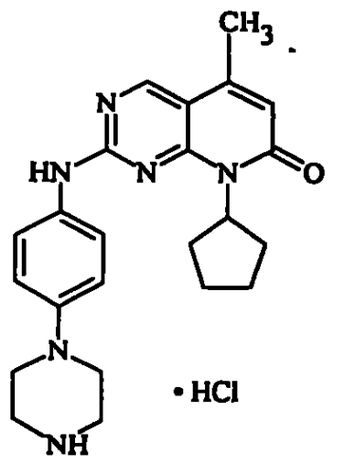


157

TABLE 1 (cont)

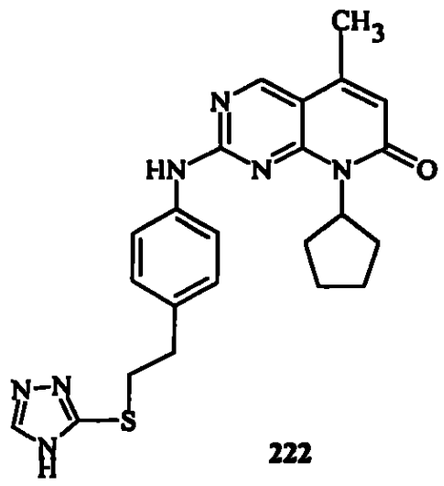


192

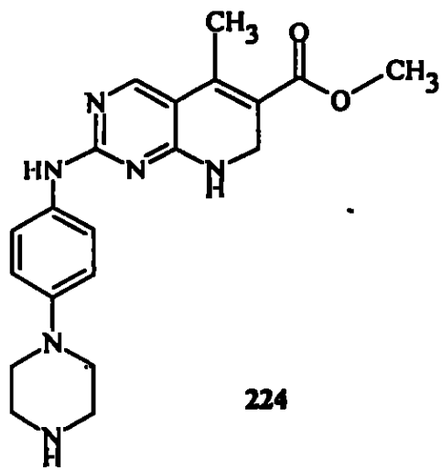


202

TABLE 1 (cont)

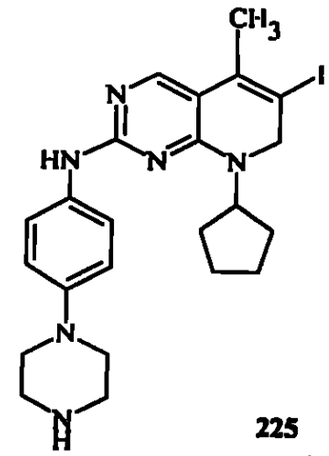


222

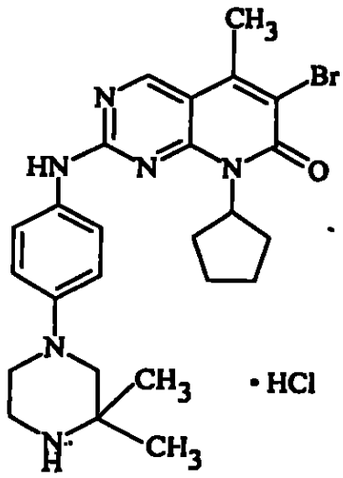


224

TABLE 1 (cont)

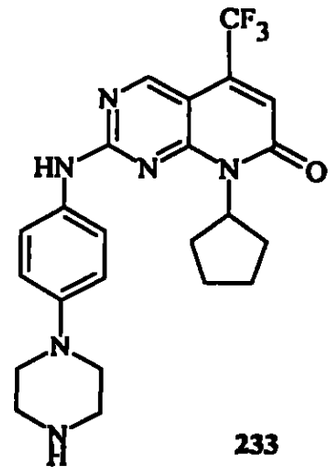


225

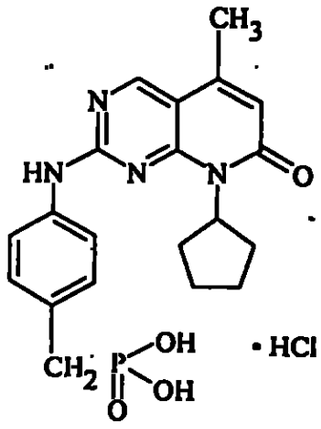


228

TABLE I (cont)

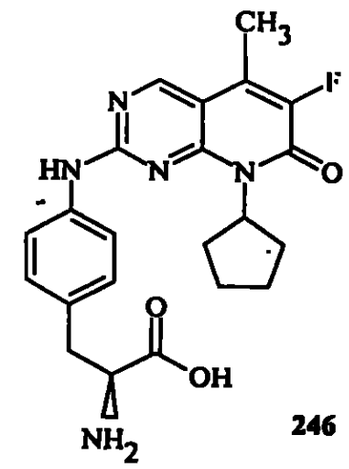


233

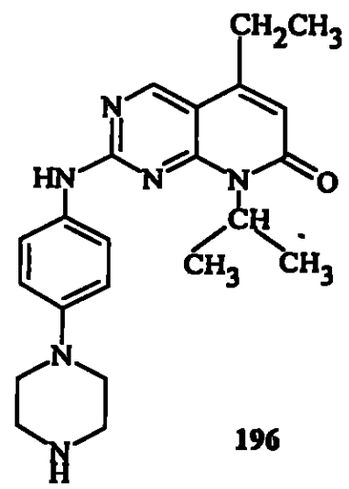


235

TABLE 1 (cont)

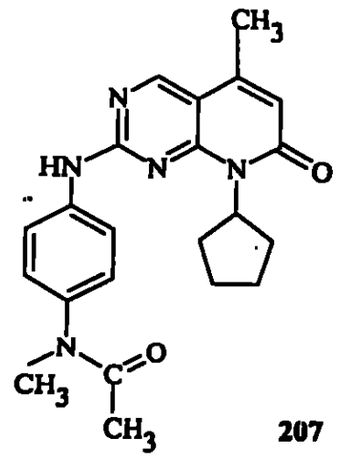


246

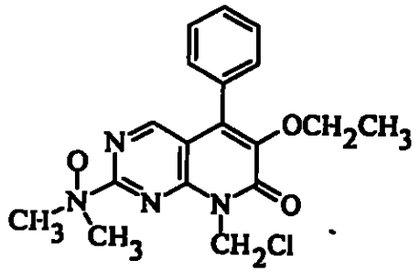


196

TABLE 1 (cont)



207



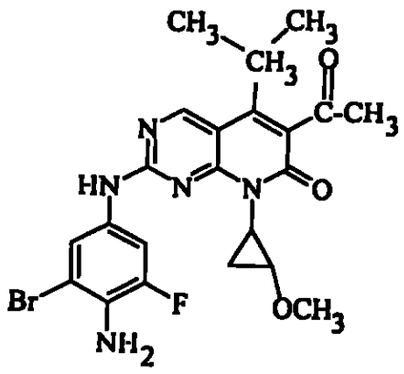
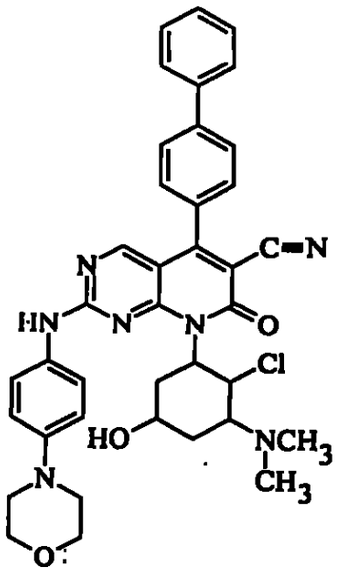
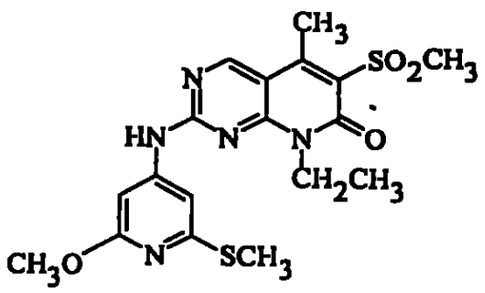


TABLE I (cont)





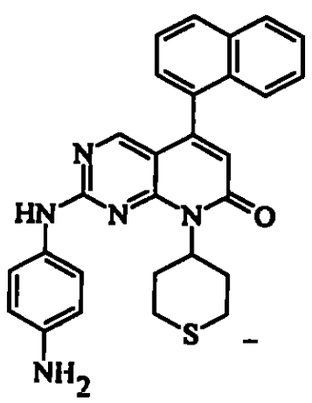
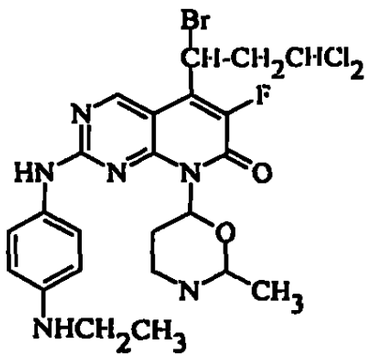


TABLE I (cont)



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, ester, amide, prodrug, or solvate of a compound of Formula I.

A further embodiment of this invention is a pharmaceutical composition 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.

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.

The compositions 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 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.

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 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. 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 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, 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.

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. 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/kg 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 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 mg to 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 proceed through the cell cycle (Meijer L., *Progress in Cell Cycle Research*, 1995;1:351-363). The compounds of this invention inhibit this phosphorylation

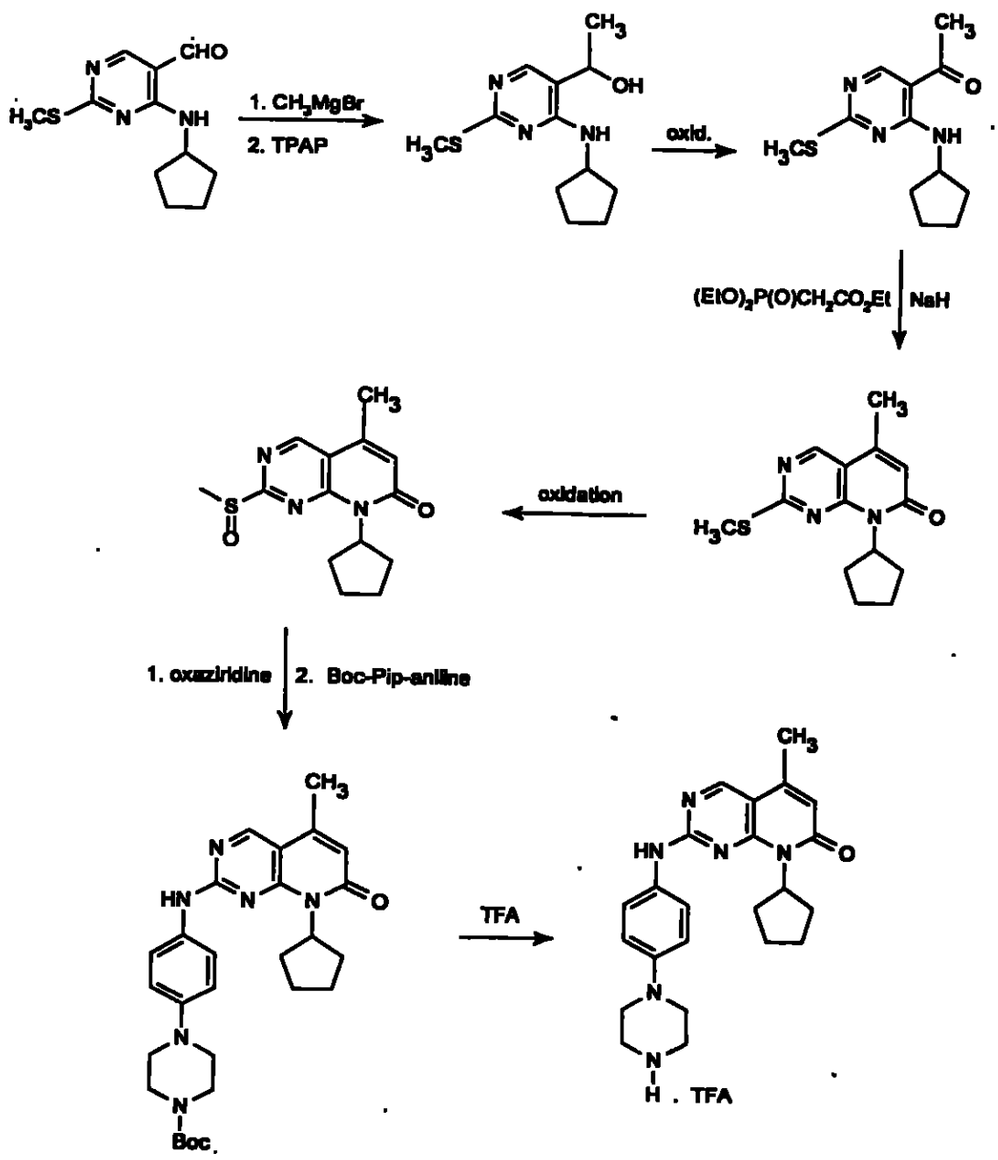
and therefore can be used as anti-proliferative agents for the treatment of cancer and/or restenosis and other proliferative diseases.

Because of their inhibitory activity against cdks and other kinases, the 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.

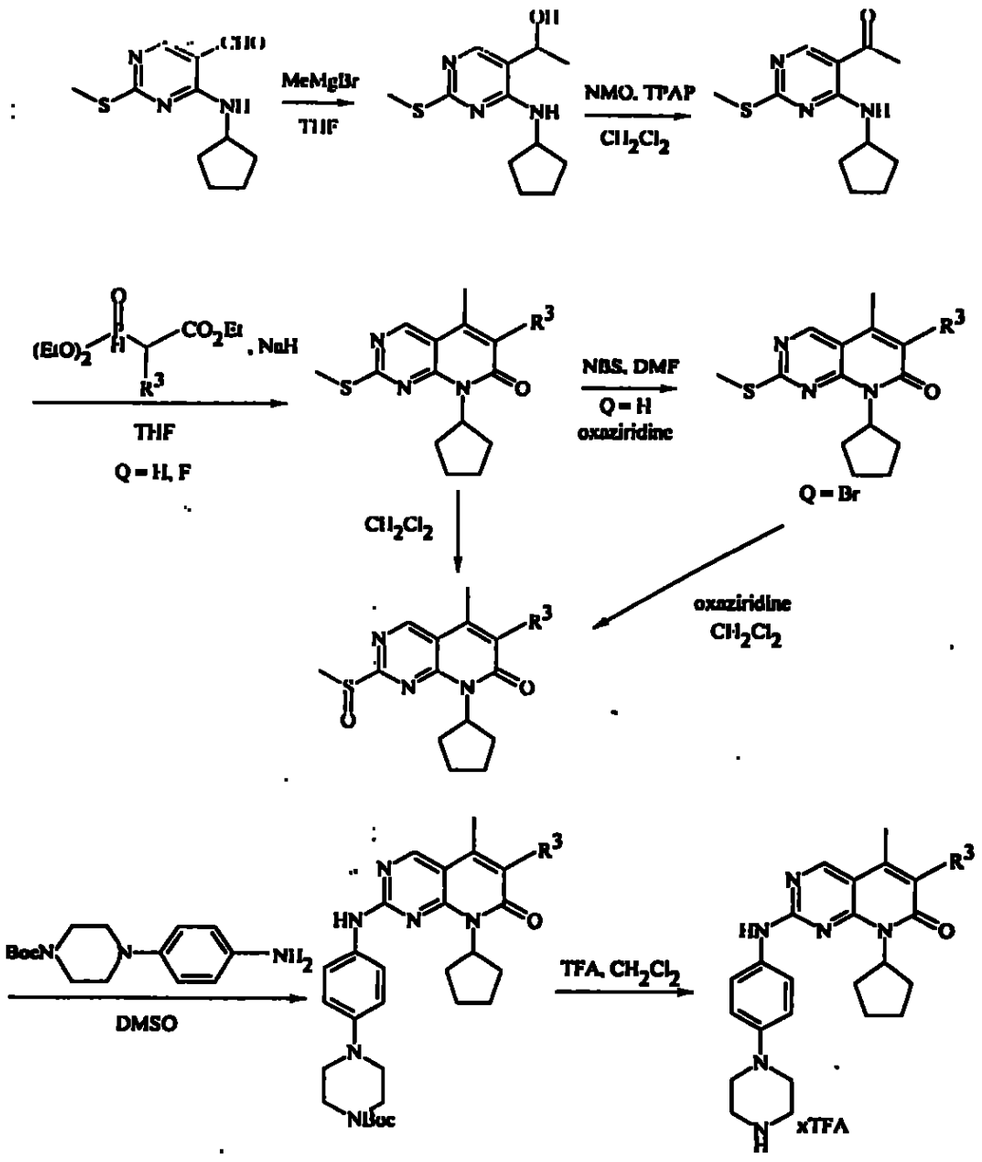
The examples presented below are intended to illustrate particular embodiments of the invention, and are not intended to limit the scope of the specification or the claims in any way.

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

Scheme 1


CHO
H_3CS
N
NH
1. CH_3MgBr
2. TPAP
CH_3
OH
oxid.
O
$(EtO)_2P(O)CH_2CO_2Et$
NaH
oxidation
S
O
1. oxaziridine
2. Boc-Pip-aniline
HN
Boc
TFA
H . TFA

Scheme 2


MeMgBr
THF
NMO, TPAP
CH_2Cl_2
THF
Q = H, F
NBS, DMF
Q = H
oxaziridine
Q = Br
CH_2Cl_2
oxaziridine
CH_2Cl_2
DMSO
TFA, CH_2Cl_2
xTFA

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.

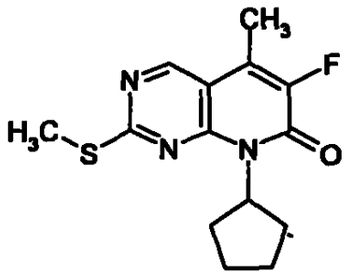
When carrying out various reactions to prepare invention compounds, it may be desirable to derivatize reactive groups such as amines, alcohols, and acids, with protecting groups that are readily removed when desired. Such protecting groups simply avoid unwanted side reactions. Use of protecting groups is common in the art of organic chemistry, as described by Greeve and Wuts in *Protective Groups in Organic Synthesis,* John Wiley and Sons, New York (2nd ed, 1991). Typical hydroxy protecting groups include either forming groups such as benzyl, and acyl groups such as tert-butoxycarbonyl(Boc), formyl, and acetyl. Amino protecting groups include benzyl, acyl such as acetyl, and trialkylsilyl groups. Carboxylic acid groups typically are protected by conversion to an ester that can be easily hydrolyzed, for example, trichloroethyl, tert-butyl, benzyl, and the like.

Some of the invention compounds have one or more chiral centers, and thus can exist as individual optical isomers and mixtures thereof. Compound 246 (Table 1), for example, can exist as an RS racemate, or as the individual R or S isomer. All individual isomers and mixtures thereof are included in this invention. Individual isomers are readily prepared by a chiral synthesis, or by conventional resolution techniques well-known to those skilled in the art.

The invention is illustrated further by the following detailed 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 utilized in the synthesis of invention compounds may be obtained from commercial sources, prepared from commercially available organic compounds, or prepared using well-known synthetic methods. The disclosures in this application of all articles and references, including patents, are incorporated herein by reference.

EXAMPLE 1

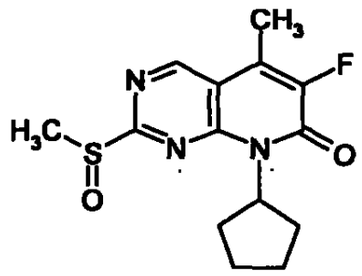
8-Cyclopentyl-6-fluoro-5-methyl-2-methylsulfanyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one



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 the reaction mixture is stirred at 24°C for 12 hours. The reaction is quenched by the addition of H_2O (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 fresh ethyl acetate, and the combined organic layers are dried over $MgSO_4$. After removal of the drying agent and evaporation of the solvent, the crude product is purified by chromatography on silica gel (eluting with 20%-30% ethyl acetate in hexanes) to give the titled compound as a colorless solid (0.61 g, 23%).

EXAMPLE 2

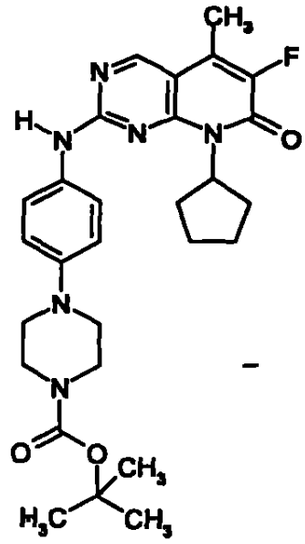
8-Cyclopentyl-6-fluoro-2-methanesulfinyl-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one



8-Cyclopentyl-6-fluoro-5-methyl-2-methylsulfanyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (0.61 g, 2.08 mmol) from Example 1 and 3-phenyl-1-*p*-nitrophenylsulfonyloxaziridine (0.65 g, 2.5 mmol) are dissolved in CH_2Cl_2 (20 mL) and stirred for 12 hours at 24°C. Following evaporation of the solvent, the crude product is purified by silica gel chromatography (eluting with 80%-100% ethyl acetate in hexanes) to provide the sulfoxide product as a white solid (0.55 g, 86%).

EXAMPLE 3

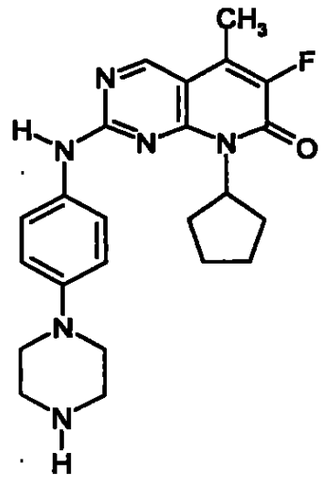
4-[4-(8-Cyclopentyl-6-fluoro-5-methyl-7-oxo-7,8-dihydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester



8-Cyclopentyl-6-fluoro-2-methanesulfinyl-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (0.3 g, 0.97 mmol) from Example 2 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 for 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 cooled to 24°C and partitioned between ethyl acetate and saturated aqueous sodium bicarbonate. The organic layer is separated and washed with H_2O, and then with saturated aqueous sodium chloride. After drying over anhydrous $MgSO_4$, the solvent is evaporated, and the residue is purified by silica gel chromatography to provide the titled compound as 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

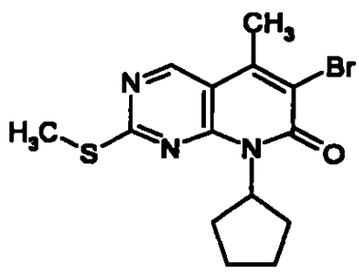


4-[4-(8-Cyclopentyl-6-fluoro-5-methyl-7-oxo-7,8-dihydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (0.23 g, 0.44 mmol) from Example 3 is dissolved in a 1:1 mixture of trifluoroacetic acid (TFA)/CH_2Cl_2 (20 mL) and stirred at room temperature for 1 hour. Evaporation 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.

$C_{23}H_{27}N_6OF \cdot 1.93$ TFA: Calcd C, 50.21; H, 4.54; N, 13.08. Found: C, 49.83; H, 4.45; N, 12.99.

EXAMPLE 5

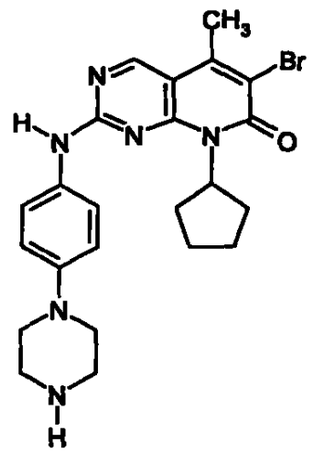
6-Bromo-8-cyclopentyl-5-methyl-2-methylsulfanyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one



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 for 12 hours at 24°C. The mixture is then partitioned between ethyl acetate and H_2O. The organic layer is washed with H_2O, and then with saturated aqueous sodium chloride solution and dried over $MgSO_4$. Removal of the drying agent and evaporation of the solvent gave the desired title 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

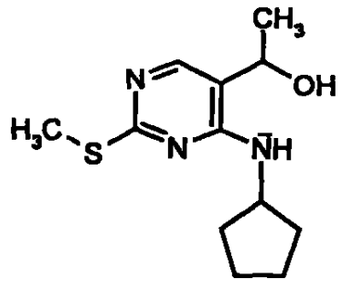


6-Bromo-8-cyclopentyl-5-methyl-2-methylsulfanyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one is oxidized as described in Example 2. The sulfoxide is reacted with 4-(N-Boc-piperazin-1-yl)aniline as described in Example 3. The N-Boc protecting group is removed by hydrolysis as described above for 8-cyclopentyl-6-fluoro-5-methyl-2-methylsulfanyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one 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).

$C_{23}H_{27}N_6OBr$ 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

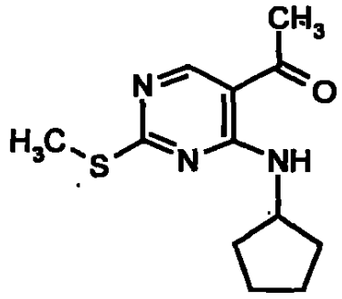
1-(4-Cyclopentylamino-2-methylsulfanyl-pyrimidin-5-yl)-ethan-1-ol



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 the titled compound as an oil (1.09 g, 90%). ^{1}H 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 (s, 3H), 4.38-4.43 (m, 1H), 4.69-4.74 (m, 1H), 6.28-6.30 (d, 1H), 7.57 (s, 1H).

EXAMPLE 8

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

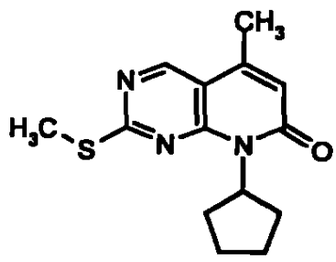


1-(4-Cyclopentylamino-2-methylsulfanyl-pyrimidin-5-yl)-ethan-1-ol (1.09 g, 4.3 mmol) from Example 7 is dissolved in 100 mL of dichloromethane. The solution is purged by bubbling nitrogen gas through it for 2 minutes. To the reaction solution are added, in order: powdered molecular sieves (4 angstrom), *N*-methyl morpholine oxide (1.07 g, 8.6 g), and tetrapropylammonium perruthenate (0.227 g, 0.645 mmol). The reaction mixture is stirred at 24°C for 2 hours, and small amounts of additional catalyst are periodically added. The reaction mixture is then run through a silica column (1:1, ethyl acetate:hexanes) to yield the titled compound as a light yellow solid (0.74 g, 70%). ^{1}H 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, 3H), 4.47-4.53 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 9.21 (s, 1H); MS (M+1) 252.2.

EXAMPLE 9

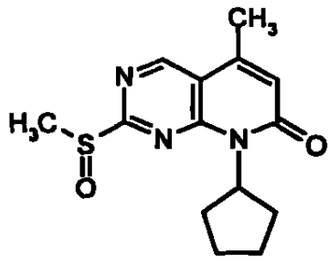
8-Cyclopentyl-5-methyl-2-methylsulfanyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one



A cooled (5°C) flask containing tetrahydrofuran (50 mL) is charged with sodium hydride (1.05 g, 26.3 mmol, 60% dispersion in mineral oil) under nitrogen, and 1.0 g of triethyl phosphonoacetate is added. The cooling bath is removed, and the mixture is stirred at 24°C until it becomes a homogeneous solution. The solution is diluted by the dropwise addition of a solution of 1-(4-cyclopentylamino-2-methylsulfanyl-pyrimidin-5-yl)-ethanone (3.0 g, 11.9 mmol) in tetrahydrofuran (25 mL). The reaction mixture is heated to reflux for 2 hours. The reaction mixture is cooled to 24°C, and diluted 50 mL of water and 50 mL of ethyl acetate. 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 the titled compound as a light pale orange solid (3.01 g, 92%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 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).

EXAMPLE 10

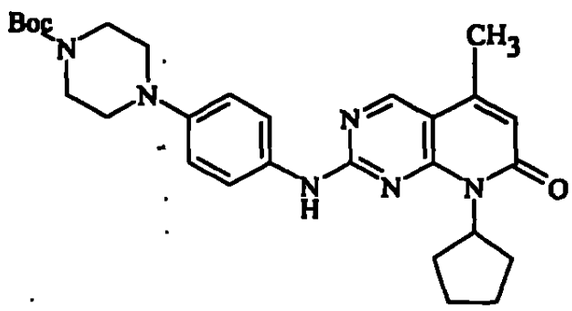
8-Cyclopentyl-2-methanesulfinyl-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one



8-Cyclopentyl-5-methyl-2-methylsulfanyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (1.0 g, 3.63 mmol) from Example 9 is dissolved in dichloromethane (15 mL), and (±)-*trans*-2-(phenylsulfonyl)-3-phenyloxaziridine is added. The reaction mixture is stirred at 24°C for 12 hours, and then the solution is passed through a silica column (2% MeOH in CH_2Cl_2) to yield the titled sulfoxide as a white solid (0.67 g, 64%). ^{1}H 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).

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

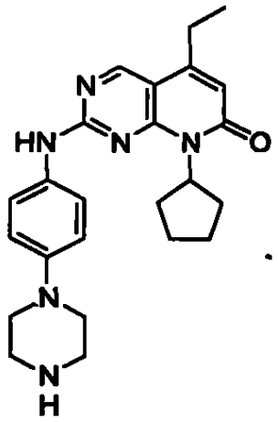


8-Cyclopentyl-2-methanesulfinyl-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (0.7 g, 2.4 mmol) from Example 10 and 4-(4'-*N*-Boc-piperazinyl)-aniline are dissolved in dimethylsulfoxide (8 mL) and heated to 90°C overnight. The reaction mixture is cooled to room temperature and partitioned between water and 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 the titled product as a yellow solid that is recrystallized from water and acetonitrile (0.55 g, 45%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 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. The Boc protecting group is removed by stirring in a 1:1 mixture of trifluoroacetic acid/dichloromethane to give (Compound 1). Mp >215°C (dec).

EXAMPLE 12

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



1-(4-Cyclopentylamino-2-methylsulfanyl-pyrimidin-5-yl)-propan-1-ol. 4-Cyclopentylamino-2-methylsulfanyl-pyrimidine-5-carbaldehyde (4.07 g, 17.1 mmol) was dissolved in THF (60 mL) under nitrogen then cooled with an ice bath. To this clear solution EtMgBr (13.4 mL, 40.3 mmol, Aldrich 3M in ether) was slowly added. The reaction was stirred for 15 minutes with the ice bath still in place. The reaction was quenched with a small amount of sat. aq. NH_4Cl then partitioned between water and EtOAc. The layers were separated, the organic layer dried over $MgSO_4$, and after filtration, the solvent was removed in vacuo to yield 1-(4-cyclopentylamino-2-methylsulfanyl-pyrimidin-5-yl)-propan-1-ol as an oil (4.55 g, 99%) which was used without further purification.

1-(4-Cyclopentylamino-2-methylsulfanyl-pyrimidin-5-yl)-propan-1-one. 1-(4-Cyclopentylamino-2-methylsulfanyl-pyrimidin-5-yl)-propan-1-ol (4.55 g, 17.1 mmol) was dissolved in toluene (80 mL) to which manganese (IV) oxide (3.72 g, 42.8 mmol, Aldrich <5 micron, activated, ~85%) was subsequently added. The reaction was brought to reflux for 16 hours. The reaction was cooled to room temperature and filtered though a celite pad. The filtrate then was concentrated in vacuo to yield the product as a light yellow oil (3.79 g, 84%).

8-Cyclopentyl-5-ethyl-2-methylsulfanyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one. Under nitrogen, a cooled flask with THF (50 mL) was charged with NaH (1.23 g, 30.7 mmol, 60% dispersion in mineral oil) to which was added triethyl phosphonoacetate (6.09 mL, 30.7 mmol). The cooling bath was removed, and the reaction mixture was stirred at ambient temperature until everything dissolved. A solution of the 1-(4-cyclopentylamino-2-methylsulfanyl-pyrimidin-5-yl)-propan-1-one (3.0 g, 11.9 mmol) in THF (70 mL) was slowly added to the preformed anion. Then the reaction mixture was brought to reflux for 60 hours. The reaction was cooled to room temperature and diluted with water and EtOAc. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated in vacuo to give a waxy solid. The solid residue was triturated with hexanes to give a white solid after filtration (2.67 g, 66%).

8-Cyclopentyl-5-ethyl-2-methanesulfinyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one. 8-Cyclopentyl-5-ethyl-2-methylsulfanyl-8H-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-one (2.57 g, 8.88 mmol) was dissolved in CH_2Cl_2 (50 mL), and 2-benzene-sulfonyl-3-phenyl-oxaziridine was added. The reaction mixture was stirred for 16 hours at room temperature. Then the solution was evaporated in vacuo to give an orange oil. EtOAc was added and a white precipitate formed. This precipitate was filtered and washed with hexanes to yield a white solid (2.12 g, 78%).

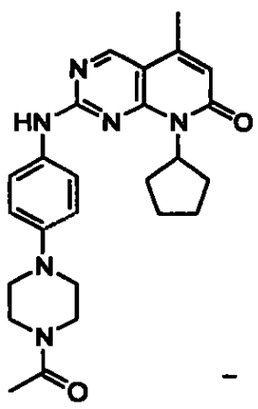
4-[4-(8-Cyclopentyl-5-ethyl-7-oxo-7,8-dihydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester. The sulfoxide, 8-cyclopentyl-5-ethyl-2-methanesulfinyl-8H-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-one (0.2 g,

0.654 mmol) and 4-(4'-*N*-Boc-piperazinyl)-aniline were dissolved in DMSO (5 mL) and heated to 70°C for 16 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature and partitioned between water and EtOAc. The organic layer was washed with brine then dried over $MgSO_4$. After filtration and concentrate in vacuo, orange solid was obtained which was purified by column chromatography to yield the product as a yellow solid (0.160 g, 47%).

8-Cyclopentyl-5-ethyl-2-(4-piperazin-1-yl-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (235)·4-[4-(8-Cyclopentyl-5-ethyl-7-oxo-7,8-dihydro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester was dissolved in dichloromethane (2 mL), and trifluoroacetic acid (0.5 mL) was added. This mixture was stirred at room temperature for 15 hours. The solvent was evaporated, then the solid was suspended in diethyl ether and filtered to give a fluffy gray solid (128 mg, 75%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.17 (m, 3H), 1.52-1.83 (m, 6H), 2.20 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 3.22 (m, 4H), 5.78 (m, 1H), 6.10 (s, 1H), 6.95 (d, 2H), 7.53 (d, 2H), 8.73 (s, 2H), 8.79 (s, 1H), 9.76 (s, 1H); CHN for $C_{23}H_{30}N_6O$ + 1.21 TFA.

EXAMPLE 13

***2-[4-(4-Acetyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-8-cyclopentyl-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one* (Compound 198)**

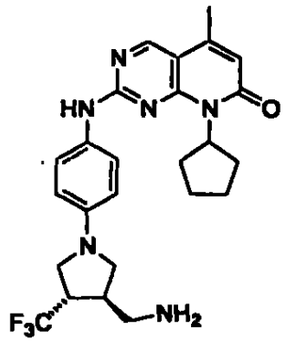


1-[4-(4-Amino-phenyl)-piperazin-1-yl]-ethane (0.075 g, 0.343 mmol) and 8-cyclopentyl-5-methyl-2-methanesulfinyl-8*H*-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-one

(0.100 g, 0.343 mmol) were dissolved in DMSO (5 mL) and heated to 70°C for 16 hours. At this point, 20 mg more of the aniline was added, and heating was continued for an additional 4 hours. The reaction was cooled to room temperature and partitioned between water and EtOAc. The organic layer was washed with brine then dried over $MgSO_4$. Filtration and concentration in vacuo gave an orange solid which was purified by column chromatography to yield a yellow solid (0.049 g, 32%). Mp 261-263°C.

EXAMPLE 14

2-[4-((3R,4S)-Aminomethyl-trifluoromethyl-pyrrolidin-1-yl)-phenylamino]-8-cyclopentyl-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one **(Compound 216)**



[(3R,4S)-1-(4-Amino-phenyl)-trifluoromethyl-pyrrolidin-3-ylmethyl]-carbamic acid tert-butyl ester. ((3*S*,4*S*)-4-Trifluoromethyl-pyrrolidin-3-ylmethyl)-carbamic acid *tert*-butyl ester (1.0 g, 3.72 mmol), *p*-fluoro-nitrobenzene (0.36 mL, 3.38 mmol) and diisopropyl ethyl amine (0.65 mL, 3.72 mmol) were dissolved in acetonitrile (10 mL) and refluxed for 24 hours. The solvent was removed, and the mixture was triturated with hexanes and filtered to yield a crude yellow solid (1.4 g). This product was dissolved in THF and treated with Raney Nickel under a hydrogen atmosphere until no further change in pressure was observable. Following removal of the catalyst by filtration, the product aniline was obtained by evaporation of the solvent and used without further purification.

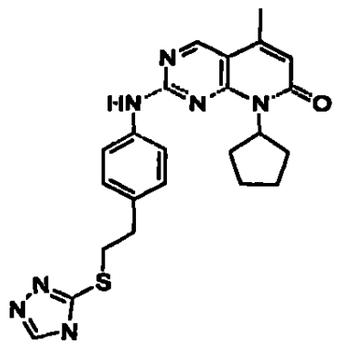
{(3R,4S)-[4-(8-Cyclopentyl-5-methyl-7-oxo-7,8-dihydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-trifluoromethyl-pyrrolidin-3-ylmethyl}-carbamic acid tert-butyl ester (222). [(3*R*,4*S*)-1-(4-Amino-phenyl)-

trifluoromethyl-pyrrolidin-3-ylmethyl]-carbamic acid tert-butyl ester and 8-cyclopentyl-5-methyl-2-methanesulfinyl-8*H*-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-one were coupled and deprotected as previously described for Example 11.

ClIN for $C_{25}H_{29}N_6O_1F_3$ + 1.6 TFA, mp >130°C (dec).

EXAMPLE 15

8-Cyclopentyl-5-methyl-2-{4-[2-(4H-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-ethyl]-phenylamino}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one **(Compound 222)**



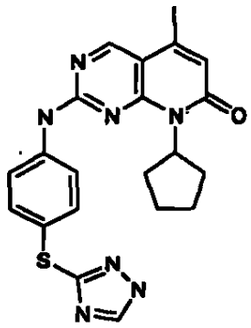
4-[2(4H-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-ethyl]-phenylamine. To a suspension of hexane rinsed 60% sodium hydride (0.83 g), in dimethylformamide (5 mL) at 0°C, was added a solution of 3-mercapto-1,2,4-triazole (2.0 g) in dimethylformamide (10 mL) in portions. After 45 minutes 4-nitrophenethyl bromide (4.1 g) was added, and the reaction mixture was stirred at room temperature for 18 hours. 1 M Hydrochloric acid (70 mL) was added and the aqueous phase was extracted with diethyl ether (3 × 100 mL), and the combined organic extracts were concentrated to dryness. The resulting solid was collected, washed with diethyl ether (2 × 10 mL) and dried to yield the nitrobenzene intermediate (3.17 g). *MS*: MH+, 251; MH- 248.9. A solution of this intermediate (1.0 g) was reduced using Raney Nickel (0.5 g) and hydrogen in THF (100 mL). The sample was concentrated to dryness to yield the title compound (0.88 g), *MS*: MH+, 221; MH-, 219.

8-Cyclopentyl-5-methyl-2-{4-[2-(4H-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-ethyl]-phenylamino}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one. A solution of 8-cyclopentyl-5-methyl-2-methanesulfinyl-8*H*-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-one (0.02 g), 4-[2(4*H*-

[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-ethyl]-phenylamine (0.0166 g) and trifluoroacetic acid (0.06 mL) in acetonitrile (2 mL) was heated at 80°C for 18 hours. The reaction mixture was cooled and the solvent removed in vacuo. 1 M Sodium hydroxide (4 mL) was added and the aqueous phase was extracted with diethyl ether (3 × 4 mL); sodium chloride (20 mg) was added after the first extraction. The aqueous layer was acidified to pH = 1 and extracted with a mixture of ethyl acetate/dichloromethane (9:1) (3 × 4 mL). The combined ethyl acetate/dichloromethane extracts were concentrated to dryness and purified by column chromatography using a gradient of ethyl acetate 60% to 100% in hexanes. Concentration of the appropriate fractions yielded Compound 222 (0.014 g). ^{1}H NMR (d_6-DMSO): δ 1.58 (2H, m), 1.7 (2H, m), 1.88 (2H, m), 2.2 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.9 (2H, m), 3.4 (2H, m), 5.7 (1H, s), 5.8 (1H, m), 7.18 (2H, d, J = 9), 7.6 (2H, d, J = 9), 8.78 (1H, s).

EXAMPLE 16

8-Cyclopentyl-5-methyl-2-[4-(1H-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one **(Compound 223)**



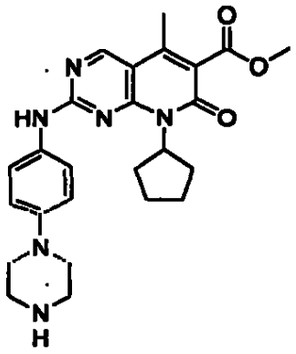
4-(1H-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-phenylamine. To a suspension of hexanes rinsed 60% sodium hydride (1.16 g) in dimethylformamide (10 mL) at 0°C was added a solution of 3-mercapto-1,2,4-triazole (4.0 g) in dimethylformamide (20 mL) dropwise. After 20 minutes, 1-fluoro-4-nitrobenzene (5 g) in dimethylformamide (20 mL) was added, and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours, then at 60°C for 18 hours. 1 M Hydrochloric acid (100 mL) was added, and the solid was collected and dried. A second crop of solid (2.1 g) was recovered by crystallization from the mother

liquors. To the combined solids was added dichloromethane (300 mL) and 1 M sodium hydroxide (200 mL). The dichloromethane was further extracted with 1 M sodium hydroxide (100 mL). The combined aqueous phases were extracted with dichloromethane (2 × 300 mL) then acidified to pH = 1. The solid formed was collected and dried to yield the nitrobenzene derivative (1.96 g). This product was reduced using Raney Nickel and hydrogen in tetrahydrofuran (100 mL). Following removal of the catalyst, the sample was concentrated to dryness to yield the desired product (1.7 g), *MS*: MH+, 192.9; MH-, 190.0.

8-Cyclopentyl-5-methyl-2-[4-(1H-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one. This compound was prepared from 4-(1H-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-phenylamine and 8-cyclopentyl-5-methyl-2-methanesulfinyl-8*H*-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-one by the procedure of Example 15 to give Compound 223. ^{1}H NMR (D_6-DMSO): δ 1.58 (2H, m), 1.75 (2H, m), 1.90 (2H, m), 2.2 (2H, m), 2.38 (3H, s), 5.82 (1H, m), 6.20 (1H, s), 7.4 (2H, d, J = 9), 7.73 (2H, d, J = 9), 8.85 (1H, bs), 8.82 (1H, s).

EXAMPLE 17

8-Cyclopentyl-5-methyl-7-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-phenylamino)-7,8-dihydro-pyrido[2,3-d]pyrimidine-6-carboxylic acid methyl ester **(Compound 224)**



4-[4-(6-Bromo-8-cyclopentyl-5-methyl-7-oxo-7,8-dihydro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (300 mg, 0.515 mmol), $Pd(OAc)_2$ (23 mg, 0.05 mmol), 1,2-bis(diphenylphosphino)-propane 64 mg, 0.155 mmol), and triethylamine (0.18 mL, 1.29 mmol) were combined in methanol and pressurized to 500 PSI in

CO gas. The reaction mixture was heated to 100°C and stirred for 14 hours, then allowed to cool to 24°C. Evaporation of the solvent, followed by chromatography on SiO_2 (45%-50% EtOAc in Hexanes) gave a yellow oil. This oil was dissolved in CH_2Cl_2 (10 mL) and treated with 2 M HCl in diethyl ether (10 mL) at room temperature. A white precipitate formed. After stirring for 3 hours at room temperature, the solvent was evaporated. The residue was re-suspended in anhydrous diethyl ether and filtered to give the titled compound as a yellow solid (34 mg), mp 195-205°C. ^1H NMR (d_6-DMSO): δ 1.52 (br s, 2H), 1.71 (br s, 2H), 1.82 (br s, 2H), 2.14 (br s, 2H), 2.30 (s, 3H), 3.18 (s, 4H), 3.27 (s, 4H), 3.76 (s, 3H), 5,8 (s, 1H), 6.96 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8 Hz, 2H), 8.85 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 9.97 (s, 1H).

EXAMPLE 18

The following compounds are prepared essentially according to the procedures described in Examples 1 to 17 and as illustrated in Schemes 1 and 2:

(a) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-(4-piperazin-1-yl-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one trifluoroacetic acid salt (**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 trifluoroacetic acid salt (**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 trifluoroacetic acid salt (**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**);

(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**);

(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**);

(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**);

(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**);

(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**);

(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 (**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 hydrochloride (**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**);

(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**);

(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**);

(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**);

(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**);

(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);

(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;

(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**);

(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)**;

(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)**;

(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)**;

(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)**;

(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)**;

(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**);

(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**);

(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**);

(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**);

(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;

(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);

(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);

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

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

(jjjj) 2-[4-(3-Trifloroethylaminomethyl-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);

(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 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);

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

(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**);

(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;

(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**);

(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);

(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**);

(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;

(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**);

(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);

(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**);

(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**);

(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**);

(iiiii) 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**);

(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**);

(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**);

(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**);

(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**);

(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**);

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

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

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

(dddddd) 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**);

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

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

(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**);

(jjjjjj) 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**);

(llllll) 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**);

(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;

(pppppp) 6-Iodo-8-cyclopentyl-5-methyl-2-(4-piperazin-1-yl-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (**Compound 148**);

(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);

(rrrrrr) 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;

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

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

(uuuuuu) 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);

(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**);

(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**);

(fffffff) 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-ylsulfanylmethyl)-phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (**Compound 166**);

(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**);

(iiiiiii) 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;

(nnnnnnn) 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);

(ooooooo) 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);

(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);

(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);

(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**);

(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**);

(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 (**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**);

(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**);

(aaaaaaaa) 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**);

(bbbbbbbb) 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**);

(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-ylsulfanyl)-pyrrolidin-1-yl]-phenylamino}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (**Compound 187**);

(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);

(fffffff) 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-ylsulfanyl)-pyrrolidin-1-yl]-phenylamino}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 190);

(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);

(iiiiiiiii) 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;

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

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

(lllllllll) 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);

(mmmmmmmmm) 8-(1-Methylethyl)-5-ethyl-2-(4-piperazin-1-yl-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one trifluoroacetate (Compound 196), mp >235°C (dec);

(nnnnnnnnn) 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;

(ooooooooo) 8-Cyclopentyl-5-ethyl-2-[4-(4-acetylpiperazin-1-yl)phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 198);

(ppppppppp) 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);

(qqqqqqqr) 8-Cyclopropyl-5-methyl-6-fluoro-2-[4-(4-acetamidopiperidin-1-yl) phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 201), mp >250°C;

(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);

(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;

(uuuuuuuu) 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;

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

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

(xxxxxxxx) 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);

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

(aaaaaaaaa) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-(9H carbazol-3-yl amino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 211);

(bbbbbbbbb) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-(1H-indazol-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);

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

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

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

(ggggggggg) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-{4-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)]phenylamino}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 217), mp 171-173°C;

(hhhhhhhhh) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-{4-[4-(3-morpholinopropyl)piperidin-1-yl]phenylamino}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one trifluoroacetic acid salt (Compound 218), mp 178-181°C;

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

(jjjjjjjjj) 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);.

8-Cyclopentyl-6-iodo-5-methyl-2-(4-piperazin-1-yl-phenylamino)-8*H*-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-one (Compound 225), mp 185-198°C (dec);

8-Cyclopentyl-2-{4-[1-(3,5-dimethyl-piperazin-1-yl)-methanoyl]-phenylamino}-5-methyl-8*H*-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-one (**Compound 226**), mp 181 (foam);

8-Cyclopentyl-2-[4-(3,5-dimethyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-5-trifluoromethyl-8*H*-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-one (**Compound 227**), mp 200(foam);

6-Bromo-8-cyclopentyl-2-[4-(3,3-dimethyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-5-methyl-8*H*-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-one (**Compound 228**), mp >200 (dec);

8-Cyclopentyl-2-[4-(3,5-dimethyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-6-iodo-5-methyl-8*H*-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-one (**Compound 229**), mp 225-226°C (dec);

6-Chloro-8-cyclopentyl-2-[4-(3,5-dimethyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-5-methyl-8*H*-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-one (**Compound 230**), mp >250°C;

8-Cyclopentyl-5-methyl-2-[4-(1H-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-phenylamino]-8*H*-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-one (**Compound 231**);

4-[4-(8-Cyclopentyl-5-methyl-7-oxo-7,8-dihydro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-piperazine-1-carbaldehyde (**Compound 232**), mp 244-247°C;

8-Cyclopentyl-2-(4-piperazin-1-yl-phenylamino)-5-trifluoromethyl-8*H*-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-one (**Compound 233**), mp >275°C (dec);

8-(1-Ethyl-propyl)-5-methyl-2-(4-piperazin-1-yl-phenylamino)-8*H*-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-one (**Compound 234**), mp >180°C (dec);

[4-(8-Cyclopentyl-5-methyl-7-oxo-7,8-dihydro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-benzyl]-phosphonic acid (**Compound 235**), mp >250°C;

6-Chloro-8-cyclopentyl-5-methyl-2-(4-piperazin-1-yl-phenylamino)-8*H*-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-one (**Compound 236**), mp 188°C (dec);

2-[4-(3,5-Dimethyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-8-(1-ethyl-propyl)-5-methyl-8*H*-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-one (**Compound 237**), mp >185°C (dec);

8-Cyclopentyl-2-[4-(2-hydroxy-ethylamino)-phenylamino]-5-methyl-8*H*-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-one (**Compound 238**), mp 197-200°C;

3-[4-(8-Cyclopentyl-5-methyl-7-oxo-7,8-dihydro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-*N*,*N*-diethyl-propionamide (**Compound 239**), mp 138-140°C;

8-Cyclopentyl-6-fluoro-2-[4-(2-hydroxy-ethyl)-phenylamino]-5-methyl-8*H*-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-one (**Compound 240**), mp 241-244°C;

8-Cyclopentyl-2-[4-(2-hydroxy-ethyl)-phenylamino]-5-methyl-8*H*-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-one (**Compound 241**), mp 191-194°C;

4-(8-Cyclopentyl-5-methyl-7-oxo-7,8-dihydro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-benzoic acid (**Compound 242**);

8-Cyclopentyl-2-[4-(3,3-dimethyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-5-methyl-8*H*-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-one (**Compound 243**), mp >150°C (dec);

[4-(8-Cyclopentyl-5-methyl-7-oxo-7,8-dihydro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-benzyl]-phosphonic acid diethyl ester (**Compound 244**), mp >250°C (foam);

8-Cyclopentyl-6-fluoro-2-[4-(2-methoxy-ethylamino)-phenylamino]-5-methyl-8*H*-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-one (**Compound 245**), mp 147-149°C;

(S)-2-Amino-3-[4-(8-cyclopentyl-6-fluoro-5-methyl-7-oxo-7,8-dihydro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-propionic acid (**Compound 246**), mp 238°C (dec);

8-Cyclopentyl-2-[4-(2-methoxy-ethoxy)-phenylamino]-5-methyl-8*H*-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (**Compound 247**), mp 156-157°C;

8-Cyclopentyl-2-(4-isopropylamino-phenylamino)-5-methyl-8*H*-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (**Compound 248**), mp 216-220°C;

8-Cyclopentyl-2-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-phenylamino)-5-methyl-8*H*-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (**Compound 249**), mp 252-254°C;

8-Cyclopentyl-6-fluoro-2-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-phenylamino)-5-methyl-8*H*-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (**Compound 250**), mp 241-248°C;

8-Cyclopentyl-6-fluoro-2-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-phenylamino)-5-methyl-8*H*-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (**Compound 251**), mp 240°C (dec).

EXAMPLE 19

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:

Cdk1 and Cdk2 enzyme assays for IC_{50} 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), 50 mM NaCl, 1 mM dithiothreitol, 10 mM $MgCl_2$, 12 mM ATP containing 0.25 μCi [^{32}P]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 [^{32}P]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 ^{32}P incorporation is determined with a beta plate counter (Wallac Inc., Gaithersburg, MD).

The Cdk4 enzyme assay for IC_{50} 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 $MgCl_2$, 25 μM ATP containing 0.25 μCi [^{32}P]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 [^{32}P]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 ^{32}P 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(flg) 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 µL/incubation/well), and conditions are optimized to measure the incorporation of ^{32}P from [$\gamma^{32}P$]ATP into a glutamate-tyrosine co-polymer substrate. Briefly, to each well is added 82.5 µL 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 µg/mL Poly (4:1) glutamate-tyrosine followed by 2.5 µL inhibitor and 5 µL enzyme lysate (7.5 µg/µL FGFr or 6.0 µg/µL PDGFr) to initiate the reaction. Following a 10-minute incubation at 25°C, 10 mL [$\gamma^{32}P$]ATP (0.4 µCi plus 50 µM 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 µL 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 µm 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 µg/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 μg Cl_2) and suspended in the same buffer. In a Millipore 96-well plate with a 0.65 μm polyvinylidine 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 representative invention compounds are presented in Table 1. The metabolic stability of representative Compounds was evaluated in human liver microsomes (HLM) and is given in Table 1 as the time in minutes (T Half) required for one-half of the parent compound to disappear after being added to a HLM homogluate.

Table 1
(Page 1 of 3)

Compound No.	MP degrees C	CYCK1B IC_{50}	CYCK2A IC_{50}	CYCK2E IC_{50}	CYCK4 IC_{50}	FGF IC_{50}	CSRC IC_{50}	T HALF HLM
		μM	μM	μM	μM	μM	μM	min
1	>215 (dec)	>5	>5	>5	0.007	1.077	NA	83
2	>235 (dec)	>5	>5	>5	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
58	>230	>5	>5	>5	0.154	35.7		
73	>215 (dec)	>1.7	>1.7	>5	0.061	>5	NA	80
79	>160 (dec)	>5	>5	>5	0.975	NA	34	8
82	>215 (dec)	>1.7	>1.7	>5	0.061	>5	NA	
100	156-159					5.44	1.2468	
106	211-213	>5	>5	>5	0.018	1.96		
109	>185 (dec)	>5	13	>5	0.040	1.15	NA	NA
147	254-255	>5	>5	>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	>5	>5	>5	0.114	NA	NA	NA

NA = Data not available.

Table 1
(Page 2 of 3)

Compound No.	MP degrees C	CYCK1B IC_{50}	CYCK2A IC_{50}	CYCK2E IC_{50}	CYCK4 IC_{50}	FGF IC_{50}	CSRC IC_{50}	T HALF HLM
		µM	µM	µM	µM	µM	µM	min
193		>5	>5	>5	0.655			
196	>235 (dec)	1.64	>5	>5	2.8			
197	225-226	>5	>5	>5	0.26			
198	261-263	>5	13.5	>5	0.103	43.6		
199	267-269	>5	44.8	>5	0.141	16.5		
200	221 (dec)	>5	>5	>5	0.285	19.3		
201	>250	>5	6.94	>5	0.175			
202	172 (dec)	>5	9.305	>5	0.052			
203	192	24.5	17.565	>5	0.085			
204	200-204	>5	>5	>5	0.31			
205	192-196	>5	>5	>5	0.37			
206		>5	>5	>5	0.042			
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 = Data not available.

Table 1
(Page 3 of 3)

Compound No.	MP degrees C	CYCK1B IC_{50}	CYCK2A IC_{50}	CYCK2E IC_{50}	CYCK4 IC_{50}	FGF IC_{50}	CSRC IC_{50}	T HALF 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 = Data not available.

Various properties of preferred 5-methylpyridopyrimidin-7-ones such as 8-cyclopentyl-5-methyl-2-[(4-piperazinylphenyl)-amino]-8-hydropyridino[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 1), including IC_{50}, stability, and clearance rate, are displayed in Table 2.

Table 2

Compound	5-Me	IC_{50} (μM)							T½ in HLM (min)	Clearance (mL/min/kg)
		Cdk1/ cyclin B	Cdk2/ cyclin A	Cdk2/ cyclin 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	

From the results displayed in Table 2, it is clear that Compound 1 and other invention compounds specifically inhibit 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.

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.

EXAMPLE 20

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 21

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.

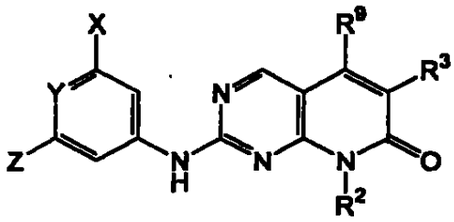
The invention and the manner and process of making and using it, are now described in such full, clear, concise, and exact terms as to enable any person skilled in the art to which it pertains, to make and use the same. It is to be understood that the foregoing describes preferred embodiments of the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

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.

CLAIMS

What is claimed is:

1. A compound of the formula



I

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 to 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 to 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;

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

R^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 to 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 to 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^6 is lower alkyl, haloalkyl, or aryl;

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,

$T(CH_2)_mQR^4$, $C(O)T(CH_2)_mQR^4$, $NR^4C(O)T(CH_2)_mQR^5$, or $T(CH_2)_mCO_2R^4$;

n is 0 to 6;

W is an anion;

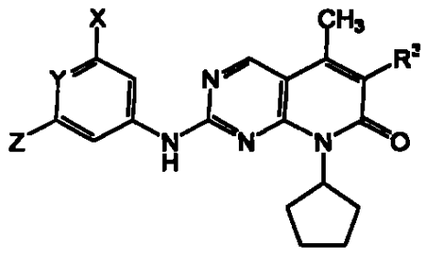
R^4 and R^5 are independently hydrogen, lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, $(CH_2)_nAr$, arylalkyl, aryl, heteroaryl, heteroarylalkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, or heteroaryl, or R^4 and R^5 together with the nitrogen to which they are attached form a carbocyclic ring containing 3 to 8 members, 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, mono- or dialkylamino, N-hydroxyacetamido, aryl, heteroaryl, carboxyalkyl, $NR^{10}SO_2R^{11}$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}C(O)R^{11}$, $C(O)OR^{10}$, $C(O)NR^{10}SO_2R^{11}$, $(CH_2)_nS(O)_nR^{10}$, $(CH_2)_n$-heteroaryl, $O(CH_2)_n$-heteroaryl, $(CH_2)_nC(O)NR^{10}R^{11}$, $O(CH_2)_nC(O)OR^{10}$;

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-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl-sulfanyl, 5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl-sulfinyl, 5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl-sulfonyl, or a carbocyclic group containing from 3 to 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

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

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, $-COR^4$, $-CO_2R^4$, $CONR^4R^5$, $CONR^4OR^5$, $-SO_2NR^4R^5$, $-SO_2R^4$, $-SO_3R^4$, $-P(O)(OR^4)(OR^5)$, $-\underset{\displaystyle R^4}{\underset{|}{N}}-$, 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 to 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 to 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^6 is lower alkyl, haloalkyl, or aryl;

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 $T(CH_2)_mCO_2R^4$;

n is 0 to 6;

W is an anion;

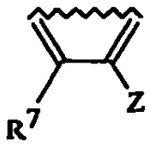
R^4 and R^5 are independently hydrogen, lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, $(CH_2)_nAr$, arylalkyl, aryl, heteroaryl, heteroarylalkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, or heteroaryl, or R^4 and R^5 together with the nitrogen to which they are attached form a carbocyclic ring containing 3 to 8 members, 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, $NR^{10}SO_2R^{11}$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}C(O)R^{11}$, $C(O)OR^{10}$, $C(O)NR^{10}SO_2R^{11}$, $(CH_2)_nS(O)_nR^{10}$, $(CH_2)_n$-heteroaryl, $O(CH_2)_n$-heteroaryl, $(CH_2)_nC(O)NR^{10}R^{11}$, $O(CH_2)_nC(O)OR^{10}$;

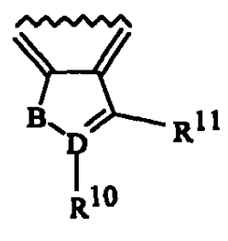
R^9 is lower alkyl, haloalkyl, or aryl;

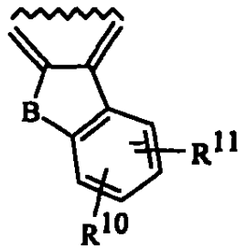
and R^4 additionally can be lower alkyl unsubstituted or substituted with one, two, or three groups independently selected from halogen, 5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl-sulfanyl, 5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl-sulfinyl, 5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl-sulfonyl, or a carbocyclic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

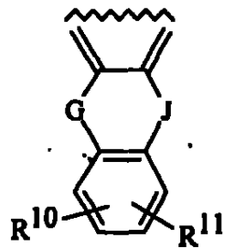


wherein R^7 and Z are as defined above, or can be taken together with the carbons to which they are attached to form





or



wherein:

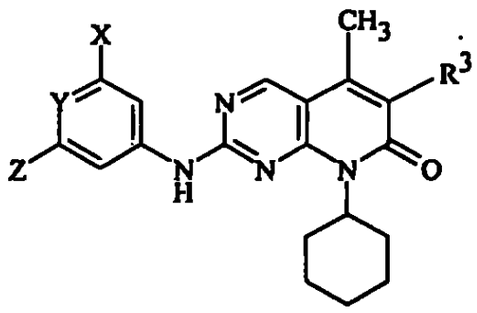
G and J are independently CH_2, NH, or O;

B is NH, S, CH_2, or O;

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

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

3. A compound of the Formula III



III

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, $-COR^4$, $-CO_2R^4$, $-CONR^4R^5$, $CONR^4OR^5$, $-SO_2NR^4R^5$, $-SO_2R^4$, $-SO_3R^4$, $P(O)(OR^4)(OR^5)$, $-\overset{|}{\underset{R^4}{}}$ 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 to 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 to 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^6 is lower alkyl, haloalkyl, or aryl;

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 $T(CH_2)_mCO_2R^4$;

n is 0 to 6;

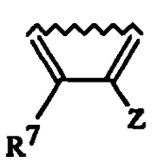
W is an anion;

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 to 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, trifluoromethyl, trifluoromethylalkyl, trifluoromethylalkylaminoalkyl, amino,

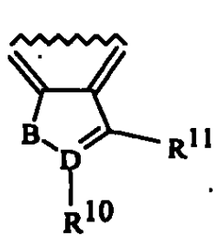
mono- or dialkylamino, N-hydroxyacetamido, aryl, heteroaryl, carboxyalkyl, $NR^{10}SO_2R^{11}$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}C(O)R^{11}$, $C(O)OR^{10}$, $C(O)NR^{10}SO_2R^{11}$, $(CH_2)_nS(O)_nR^{10}$, $(CH_2)_n$-heteroaryl, $O(CH_2)_n$-heteroaryl, $(CH_2)_nC(O)NR^{10}R^{11}$, $O(CH_2)_nC(O)OR^{10}$;

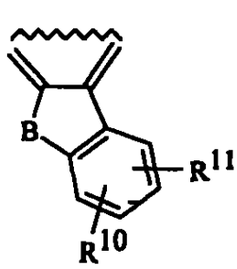
and R^4 additionally can be lower alkyl unsubstituted or substituted with one, two, or three groups independently selected from halogen, 5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl-sulfanyl, 5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl-sulfinyl, 5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl-sulfonyl, or a carbocyclic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

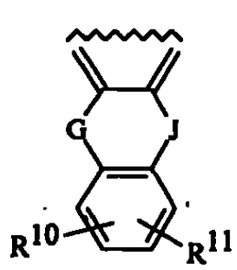


wherein R^7 and Z are as defined above, or can be taken together with the carbons to which they are attached to form





or



wherein:

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

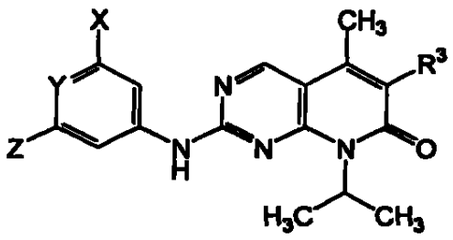
B is NH, S, CH_2, or O;

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

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

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

4. A compound of the Formula IV



IV

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, $-COR^4$, $-CO_2R^4$, $CONR^4R^5$, $-CONR^4OR^5$, $-SO_2NR^4R^5$, $-SO_2R^4$, $-SO_3R^4$, $P(O)(OR^4)(OR^5)$, $-\underset{\displaystyle R^4}{\underset{|}{N}}-$, 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 to 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 to 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^6 is lower alkyl, haloalkyl, or aryl;

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 $T(CH_2)_mCO_2R^4$;

n is 0 to 6;

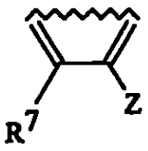
W is an anion;

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 to 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,

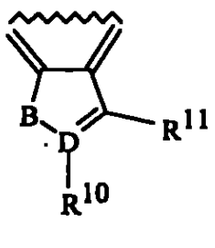
$NR^{10}SO_2R^{11}$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}C(O)R^{11}$, $C(O)NR^{10}SO_2R^{11}$, $(CH_2)_nS(O)_nR^{10}$, $(CH_2)_n$-heteroaryl, $O(CH_2)_n$-heteroaryl, $(CH_2)_nC(O)NR^{10}R^{11}$, $O(CH_2)_nC(O)OR^{10}$;

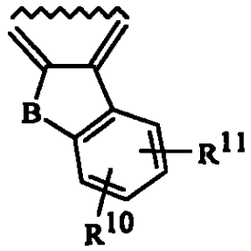
and R^4 additionally can be lower alkyl unsubstituted or substituted with one, two, or three groups independently selected from halogen, 5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl-sulfanyl, 5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl-sulfinyl, 5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl-sulfonyl, or a carbocyclic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

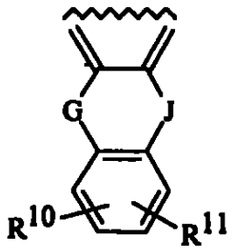


wherein R^7 and Z are as defined above, or can be taken together with the carbons to which they are attached to form





or



wherein:

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

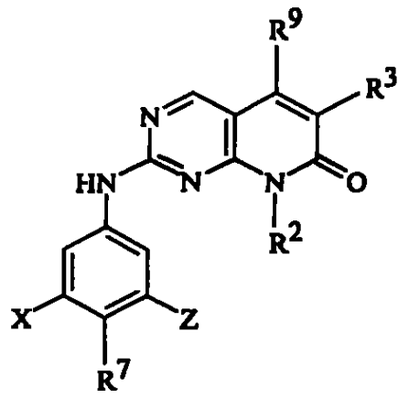
B is NH, S, CH_2, or O;

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

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

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

5. A compound of Formula V



V

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 to 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 to 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;

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 $-NR^4R^5$;

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 to 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 to 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^6 is lower alkyl, haloalkyl, or aryl;

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,

$T(CH_2)_mQR^4$, $C(O)T(CH_2)_mQR^4$, $NR^4C(O)T(CH_2)_mQR^5$, or $T(CH_2)_mCO_2R^4$;

n is 0 to 6;

W is an anion;

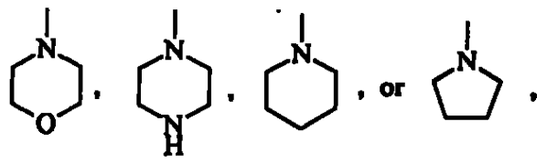
R^4 and R^5 are independently hydrogen, lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, $(CH_2)_nAr$, arylalkyl, aryl, heteroaryl, heteroarylalkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, or heteroaryl, or R^4 and R^5 together with the nitrogen to which they are attached form a carbocyclic ring containing 3 to 8 members, 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, mono- or dialkylamino, N-hydroxyacetamido, aryl, heteroaryl, carboxyalkyl, $NR^{10}SO_2R^{11}$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}C(O)R^{11}$, $C(O)OR^{10}$, $C(O)NR^{10}SO_2R^{11}$, $(CH_2)_nS(O)_nR^{10}$, $(CH_2)_n$-heteroaryl, $O(CH_2)_n$-heteroaryl, $(CH_2)_nC(O)NR^{10}R^{11}$, $O(CH_2)_nC(O)OR^{10}$;

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-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl-sulfanyl, 5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl-sulfinyl, 5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl-sulfonyl, or a carbocyclic group containing from 3 to 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

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

6. A compound according to Claim 5 wherein R^7 is selected from



and wherein such groups are optionally substituted by alkyl, aryl, or amide.

7. A compound selected from the group consisting of:

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

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

(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**);

(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**);

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

(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**);

(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**);

(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**);

(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**);

(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**);

(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**);

(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**);

(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 (**Compound 30**);

(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**);

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

(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**);

(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**);

(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**);

(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**);

(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**);

(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**);

(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**);

(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**);

(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**);

(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**);

(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**);

(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**);

(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**);

(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**);

(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**);

(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**);

(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**);

(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**);

(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**);

(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**);

(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**);

(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**);

(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);

(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);

(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);

(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);

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

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

(jjjj) 2-[4-(3-Trifloroethylaminomethyl-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);

(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**);

(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**);

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

(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**);

(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**);

(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**);

(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**);

(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**);

(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**);

(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**);

(zzzz) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (**Compound 106**);

(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**);

(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**);

(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**);

(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**);

(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**);

(iiiii) 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**);

(iiiij) 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**);

(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**);

(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**);

(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**);

(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**);

(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**);

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

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

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

(dddddd) 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**);

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

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

(hhhhhhh) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-(4-morpholin-4-yl-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (**Compound 140**);

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

(jjjjjj) 2-(3-Chloro-4-piperazin-1-yl-phenylamino)-8-cyclopentyl-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one trifluoroacetate (**Compound 142**);

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

(llllll) 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**);

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

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

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

(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**);

(rrrrrr) 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**);

(ssssss) 8-Cyclopentyl-2-(4-fluoro-phenylamino)-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (**Compound 151**);

(ttttt) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-phenylamino-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (**Compound 152**);

(uuuuuu) 8-Cyclopentyl-2-(3,4-dichlorophenylamino)-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (**Compound 153**);

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

(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**);

(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**);

(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**);

(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);

(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);

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

(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);

(jjjjjjj) 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;

(nnnnnnn) 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);

(ooooooo) 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);

(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);

(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);

(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);

(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);

(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);

(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);

(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);

(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);

(aaaaaaaa) 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);

(bbbbbbbb) 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);

(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);

(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);

(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);

(ffffffff) 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);

(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);

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

(jjjjjjjj) 8-Cyclopentyl-5-methyl-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);

(lllllllll) 8-(1-Methylethyl)-5-ethyl-2-(4-piperazin-1-yl-phenylamino)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 195);

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

(nnnnnnnnn) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-[4-(3-hydroxypyrrolidin-1-yl)phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 197);

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

(ppppppppp) 8-Cyclopentyl-5-methyl-6-fluoro-2-[4-(4-acetylpiperidin-1-yl)phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 199);

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

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

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

(ttttttttt) 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);

(uuuuuuuu) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-[4-(3,3-dimethyl-4-acetylpiperazin-1-yl)phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 205);

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

(wwwwwwww) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-[4-(N-methylacetamido)phenylamino]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 207);

(xxxxxxxx) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-{4-[2-(2-hydroxyethoxy)ethylamino]phenylamino}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 208);

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

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

(aaaaaaaaa) 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-(carbozol-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);

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

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

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

(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);

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

(jjjjjjjjj) 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).

8. A compound selected from the group consisting of:

8-Cyclopentyl-6-iodo-5-methyl-2-(4-piperazin-1-yl-phenylamino)-8*H*-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-one (Compound 225);

8-Cyclopentyl-2-{4-[1-(3,5-dimethyl-piperazin-1-yl)-methanoyl]-phenylamino}-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 226);

8-Cyclopentyl-2-[4-(3,5-dimethyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-5-trifluoromethyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 227);

6-Bromo-8-cyclopentyl-2-[4-(3,3-dimethyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-5-methyl-8H-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-one (Compound 228);

8-Cyclopentyl-2-[4-(3,5-dimethyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-6-iodo-5-methyl-8*H*-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-one (Compound 229);

6-Chloro-8-cyclopentyl-2-[4-(3,5-dimethyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-5-methyl-8*H*-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-one (Compound 230);

8-Cyclopentyl-5-methyl-2-[4-(1H-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-phenylamino]-8*H*-pyrjdo[2,3-*d*]pyrimidin-7-one (Compound 231);

4-[4-(8-Cyclopentyl-5-methyl-7-oxo-7,8-dihydro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-piperazine-1-carbaldehyde (Compound 232);

8-Cyclopentyl-2-(4-piperazin-1-yl-phenylamino)-5-trifluoromethyl-8*H*-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-one (Compound 233);

8-(1-Ethyl-propyl)-5-methyl-2-(4-piperazin-1-yl-phenylamino)-8*H*-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-one (Compound 234);

[4-(8-Cyclopentyl-5-methyl-7-oxo-7,8-dihydro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2-ylamino)-benzyl]-phosphonic acid (Compound 235);

6-Chloro-8-cyclopentyl-5-methyl-2-(4-piperazin-1-yl-phenylamino)-8*H*-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-one (Compound 236);

2-[4-(3,5-Dimethyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-8-(1-ethyl-propyl)-5-methyl-8*H*-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-one (Compound 237);

8-Cyclopentyl-2-[4-(2-hydroxy-ethylamino)-phenylamino]-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 238);

3-[4-(8-Cyclopentyl-5-methyl-7-oxo-7,8-dihydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-N,N-diethyl-propionamide (Compound 239);

8-Cyclopentyl-6-fluoro-2-[4-(2-hydroxy-ethyl)-phenylamino]-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 240);

8-Cyclopentyl-2-[4-(2-hydroxy-ethyl)-phenylamino]-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 241);

4-(8-Cyclopentyl-5-methyl-7-oxo-7,8-dihydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-benzoic acid (Compound 242);

8-Cyclopentyl-2-[4-(3,3-dimethyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 243);

[4-(8-Cyclopentyl-5-methyl-7-oxo-7,8-dihydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-benzyl]-phosphonic acid diethyl ester (Compound 244);

8-Cyclopentyl-6-fluoro-2-[4-(2-methoxy-ethylamino)-phenylamino]-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 245);

(S)-2-Amino-3-[4-(8-cyclopentyl-6-fluoro-5-methyl-7-oxo-7,8-dihydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-propionic acid (Compound 246);

8-Cyclopentyl-2-[4-(2-methoxy-ethoxy)-phenylamino]-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 247);

8-Cyclopentyl-2-(4-isopropylamino-phenylamino)-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 248);

8-Cyclopentyl-2-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-phenylamino)-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 249);

8-Cyclopentyl-6-fluoro-2-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-phenylamino)-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 250);

8-Cyclopentyl-6-fluoro-2-(4-hydroxy-3,5-dimethyl-phenylamino)-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 251);

9. A pharmaceutical composition comprising a compound selected from Claim 1 in combination with a pharmaceutically acceptable carrier, diluent, or excipient.

10. 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 administering to said mammal a therapeutically effective amount of a compound according to Claim 1.

11. A method of inhibiting a cyclin-dependent kinase comprising contacting the cyclin-dependent kinase with a compound selected from Claim 1.

12. A method of Claim 11 wherein said cyclin-dependent kinase is cdk4.

13. A method of inhibiting a growth factor-mediated tyrosine kinase comprising contacting said growth factor-mediated kinase with a compound selected from Claim 1.

14. A method of Claim 13 wherein said growth factor-mediated tyrosine kinase is platelet derived growth factor (PDGF).

15. A method of Claim 13 wherein said growth factor-mediated tyrosine kinase is fibroblast growth factor (FGF).

16. A method of treating a subject suffering from diseases caused by vascular smooth muscle cell proliferation comprising administering to said subject a therapeutically effective amount of a compound selected from Claim 1.

17. A method of treating a subject suffering from cancer comprising administering to said subject a therapeutically effective amount of a compound selected from Claim 1.

18. 6-Bromo-8-cyclopentyl-2-[4-(3,5-dimethylpipeerazin-1-yl)-phenylamino]-5-methyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one.

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

20. 8-Cyclopentyl-5-methyl-2-(carbazol-3-yl)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one.

21. A compound selected from

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

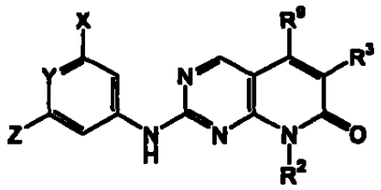
8-Cyclopentyl-5-methyl-2-(thionaphthen-5-yl)amino-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one (Compound 221).

22. A method for the diagnosis and/or treatment of cancer, psoriasis, vascular smooth muscle cell proliferation associated with atherosclerosis and postsurgical vascular stenosis and restenosis in a mammal comprising administering an effective amount of a compound of Claim 1.

23. A method for treating a mammal suffering from a disease caused by a DNA tumor virus comprising administering an effective amount of a compound of Claim 1.

ABSTRACT

Disclosed are compounds of the formula



I

wherein:

R^2 is hydrogen, alkyl, or cycloalkyl;

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

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 to 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 to 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^6 is lower alkyl, haloalkyl, or aryl;

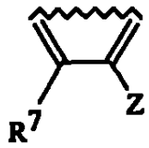
R^7 is $-NR^4R^5$, $-N(O)R^4R^5$, $-NR^4R^5R^9X$, -OH, $-OR^4$, $-SR^4$, halo, $-COR^4$, $(CH_2)_nR^4$, CO_2R^4, $CONR^4R^5$, $-C(O)NR^4SO_2R^5$, $-S(O)R^4$, $-SO_2R^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-SO_3R^4$, $-(CH_2)_nP(O)(OR^4)_2$, $-NR^4SO_2R^5$, aldehyde, nitrile, nitro, alkyl, alkoxyalkyl, $-T(CH_2)_mQR^4$,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

n is 0 to 6;

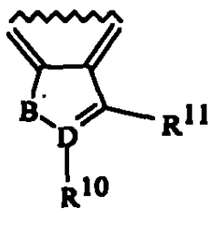
W is an anion;

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 to8 members, up to four of which members are optionally carbonyl groups or heteroatoms independently selected from O, S, SO, $S(O)_2$, and N; and

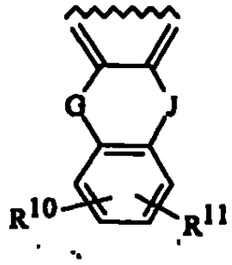
when Y is CR^7, it is part of the port structure



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

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

The present invention also provides a method of treating cell proliferative disorders. Also provided by the present invention is a pharmaceutical composition comprising a compound of Formula I together with a carrier or excipient.

folio 313 → arte final
23-12-2002

313

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA Y CONCEPTO
Radicacion : 01317398 [illegible] Folios: 317
Fecha (d-m-a): 2001-03-05 10:19:26
Tramite : 0.2 PATENTES 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2220 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 01 - 14,545
FECHA : MARZO 5 DE 2001

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
RODRIGUEZ MADRID Y ASOCIACONSIGNACION		BANCO POPULAR	050-00110-6	3620755	05/03/2001	1,024,720.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	REMTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	356,640.00
		TOTAL : $	356,640.00

SON: TRESCIENTOS CINCUENTA Y SEIS MIL SEISCIENTOS CUARENTA PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 350 5220
e-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C.,Colombia

3 14 315 30

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicacion : 01017390
Fecha (OCR): 2001-03-05 16:19:06 Folios: 3:7
Tramite : 032 PATENTES D I REGISTRO/ 4:1 PRESENTA
Dependencia: 2023 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 01 - 14,546
FECHA : MARZO 5 DE 2001

C O N S I G N A C I O N

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
RODRIGUEZ MADRID Y ASOCIACONSIGNACION		BANCO POPULAR	050-00110-6	3620755	05/03/2001	1,024,720.00

C O N C E P T O

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	82 INVOCACION DE URA PRIORIDAD EN NU	100,000.00
		TOTAL : $	100,000.00

SON: CIEN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 350 5220
e-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C.,Colombia

315 317

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicación : 01017316 [illegible]
Fecha (RCD): 2001-03-05 16:19:05 Folios: 317
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRAV 411 PRESENTAC
Dependencia: 0320 DIVISION DE NUEVOS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 01 - 14,547
FECHA : MARZO 5 DE 2001

C O N S I G N A C I O N

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
RODRIGUEZ MADRID Y ASOCIACONSIGNACION		BANCO POPULAR	050-00110-6	3620755	05/03/2001	1,024,720.00

C O N C E P T O

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
450	50005-01-01 SOLICITUDES	9 POR PALABRA ADICIONAL (A PARTIR D	243,000.00
		TOTAL : $	243,000.00

SON: DOSCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 350 5220
e-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C.,Colombia

316 317

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCIÓN [X] **MODELO DE UTILIDAD [ ]**

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X]
- Descripción de la invención [X]
- Dibujos de ser estos pertinentes [X]
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas [X]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. [ ]
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño . [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado. [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. [ ]
- Representación gráfica del esquema de trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Firma Responsable

Fecha: SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 01073368 Folios: 317
Fecha Radic: 2001-03-30 Hora:16:
TRAMITE : 240 PATENTES D : RADICACION DE PATENTES
Secretaria: 2100 Division De NUEVAS CREACIONES

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. -Colombia

folios 318, 319 → Extracto
para publicación 23-12-2002

3A 320

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 01-17398

Fecha: 24 de abril del 2001 .

Se certifica que:

Desde fecha 22 de octubre de 1997 ,

del folio 94.235 al folio 94.238 del

libro de Protocolo N° 323 , obra el

documento N° 17.877 conferido por

WARNER-LAMBERT COMPANY

domiciliado(a) en Morris Plains. New

Jersey. E.U.A.

al doctor DANIEL GOYTIA , quien a su

vez sustituye a "RODRIGUEZ Y ASOCIADOS" Y/O

RODOLFO RODRIGUEZ MADRID Y/O CARLOS JULIO

BUITRAGO GARZON Y/O MARINA RODRIUEZ MADRID

OBSERVACIONES: En el libro se encuentra protocolizada la sustitución, pero no el poder concedido al abogado DANIEL GOYTIA por la sociedad arriba mencionada. Tampoco consta dentro del mismo la existencia y representanción legal de la sociedad. (8 de Agosto del 2000).

318

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá, D.C.

Doctor
RODOLFO RODRIGUEZ MADRID

REFERENCIA:	Radicación No.	01-17398
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	1335
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

- Con el fin de reconocer personería al abogado que presenta la solicitud, debe allegarse el poder concedido al abogado que realiza la sustitución, debido a que dentro del protocolo 17877 únicamente reposa la sustitución que del poder hace el doctor Daniel Goytia. Adicionalmente, debe presentarse el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante.

- Debe indicarse el lugar de constitución de la sociedad solicitante (Art. 27-c, D 486/00).

- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art. 26-k,Dec 486/2000).

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No. 210 del 15 de enero del 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 03 MAYO 2020.

Se recuerda al interesado que debe presentar, dentro de los dieciséis meses siguientes contados a partir de la fecha de presentación de la solicitud cuya prioridad se invoca, copia de la misma certificada por la autoridad que la expidió y, en los casos en que haya lugar, la traducción simple del capítulo reivindicatorio. El incumplimiento de éste plazo, acarreará la pérdida de la prioridad invocada.

202027/202022

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: info@sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia