SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**

ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

(11), (21) Číslo dokumentu:

1247-2002

(22) Dátum podania prihlášky: **29. 1. 2001**

(31) Číslo prioritnej prihlášky: **60/187 124**

(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **6. 3. 2000**

(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **US**

(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **1. 4. 2003**
Vestník ÚPV SR č.: **4/2003**

(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:

(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/US01/02657**

(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO01/70741**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[7]:

C07D471/04,
A61K 31/505

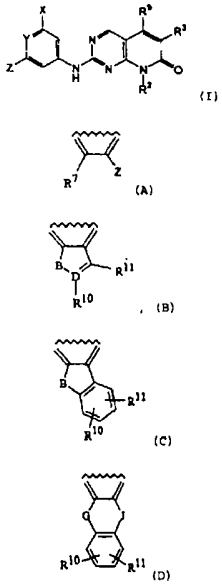
(71) Prihlasovateľ: **WARNER-LAMBERT COMPANY, Morris Plains, NJ, US;**

(72) Pôvodca: **Booth Richard John, Ann Arbor, MI, US;**
Dobrusin Ellen Myra, Ann Arbor, MI, US;
Toogood Peter Laurence, Ann Arbor, MI, US;
Vanderwel Scott Norman, Ann Arbor, MI, US;

(74) Zástupca: **Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;**

(54) Názov **5-Alkylpyrido[2,3-d]pyrimidínové inhibítory tyrosínových kináz**

(57) Anotácia:
Opisujú sa zlúčeniny vzorca (I), kde R^2 je vodík, alkyl, alebo cykloalkyl; R^3 je vodík, nižší alkyl, nižší alkoxy, halogén, trifluórmetyl, nižší alkynyl, nižší alkenyl, nitril, nitro, $-COR^4$, $-CO_2R^4$, $-CONR^4R^5$, $-CONR^4OR^5$, $-SO_2NR^4R^5$, $-SO_2NR^4R^5$, $-SO_2R^4$, $-SO_3R^4$, vzorec (II), alebo $-NR^4R^5$; Y je N alebo CR^7; R^9 je nižší alkyl, halogénalkyl alebo aryl; X a Z sú nezávisle vodík, halogén, nižší alkyl, nižší alkoxy, trifluórmetyl, hydroxy, nitril, 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$(CH_2)_mQR^4$, alebo $-NR^4C(O)T(CH_2)_mQR^5$; m je 1 až 6. Zlúčeniny sú vhodné na liečenie chorobnej bunkovej proliferácie, ako je rakovina, ateroskleróza a restenóza. Zlúčeniny sú účinnými inhibítormi kináz závislých na cyklíne (CDK) a kináz sprostredkovaných rastovým faktorom.



SK 1247-2002 A3

PP 1247-2002

5-Alkylpyrido[2,3-d]pyrimidínové inhibítory tyrosínových kináz

Oblasť techniky

Predkladaný vynález sa týka 5-alkylpyridopyrimidínov ako inhibítorov kináz závislých na cyklíne, kináz 4 závislých na cyklíne. Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu sú využiteľné na liečenie zápalov, bunkových proliferatívnych chorôb, ako je rakovina a restenóza, a neurodegeneratívnych chorôb, ako je Alzheimerova choroba.

Doterajší stav techniky

Kinázy závislé na cyklíne a príbuzné serín/treonínové proteínové kinázy sú bunkové enzýmy, ktoré uskutočňujú základné funkcie pri regulácii delenia buniek a proliferácii. Katylytické jednotky kináz závislých na cyklíne (bolo ich identifikovaných deväť), sú aktivované regulačnými jednotkami známymi ako cyklíny. Medzi kinázy závislé na cyklíne (Cdk) patria kinázy Cdk1, Cdk2, Cdk4, Cdk5, Cdk6 a Wee-1. Zvýšená aktivita alebo dočasne abnormálna aktivácia týchto kináz vedie k vývoji ľudských nádorov a ďalších proliferatívnych chorôb, ako je restenóza. Zlúčeniny, ktoré inhibujú Cdk, či už blokáciou interakcie medzi cyklínom a jeho kinázou alebo väzbou a deaktiváciou kinázy, inhibujú proliferáciu buniek a sú preto využiteľné na liečenie nádorov a ďalších abnormálne proliferujúcich buniek.

Niektoré zlúčeniny, ktoré inhibujú Cdk, prekuázali preklinickú aj klinickú protinádorovú aktivitu. Napríklad flavopiridol, čo je flavonoid, ktorý je silným inhibítorom Cdk2 a Cdk4, inhibuje niektoré typy rakoviny prsníka a pľúc (Kant a kol., J. Natl. Cancer Inst. 1992, 84: 1736-1740; Kaur a kol., Int. J. Oncol. 1996; 9: 1143-1168). Silným inhibítorom Cdk2 a Cdk5 je olomoucín to je [2-(hydroxyetylamín)-6-benzylamín-9-metylpurín] (Vesely a kol., Eur. J. Biochem, 1994; 224: 771-

786) a inhibuje proliferáciu asi 60 rôznych druhov ľudských nádorových buniek používaných Národným inštitútom pre rakovinu (NCI) na testovanie nových spôsobov liečby rakoviny (Abraham a kol., Biol. Cell 1995; 83: 105-120).

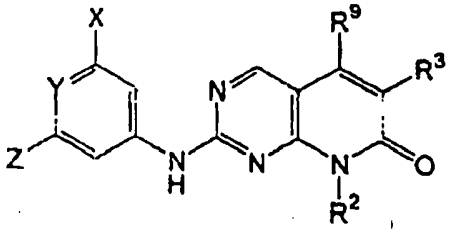
Okrem liečenia rakoviny sú inhibítory Cdk využiteľné na liečenie kardiovaskulárnych chorôb, ako je restenóza a ateroskleróza. Ďalšie choroby, pre ktoré sú vhodné inhibítory Cdk, sú choroby spôsobené rôznymi infekčnými činidlami, ako sú DNA a RNA vírusy, a zápalové choroby, ako je reumatická artritída.

Podstata vynálezu

Predmetom predkladaného vynálezu je skupina nízkomolekulárnych organických zlúčenín, ktoré sú silnými inhibítormi Cdk a sú využiteľné na prevenciu a liečenie chorôb spôsobených abnormálnou proliferáciou buniek.

Vynález poskytuje 5-alkylpyridopyrimidíny, ktoré sú vhodné na liečenie zápalov, bunkových proliferatívnych chorôb, ako je rakovina a tenóza, a neurodegeneratívnych chorôb, ako je Alzheimerova choroba. Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu vykazujú oproti známym zlúčeninám neočakávané farmakokinetické vlastnosti vrátane neočakávanej metabolickej stability a malej rýchlosti odbúrania. Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu sú navyše neočakávane selektívnymi inhibítormi Cdk4. Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu sa jednoducho pripravujú a je možné ich rôznymi spôsobmi podávať pacientom.

Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu sú zlúčeniny všeobecného vzorca I



(I)

a ich farmaceuticky prijateľné soli, estery, amidy a predliečivá, a vo vzorci I platí, že

R^2 je (a) atóm vodíka;

(b) nižšia alkylová skupina prípadne substituovaná jednou, dvoma alebo troma skupinami nezávisle vybranými zo skupiny, ktorú tvorí atóm halogénu, hydroxyskupina, nižšia alkoxyskupina, amínoskupina, mono- alebo dialkylamínoskupina, karboxyskupina, alkoxykarbonylová skupina, tioalkylová skupina, nitrilová skupina, arylová skupina, heteroarylová skupina alebo karbocyklická skupina skupina obsahujúca 3 až 7 členov a až 2 títo členovia môžu prípadne byť heteroatómy nezávisle vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm kyslíka, atóm síry a atóm dusíka; alebo

(c) karbocyklická skupina obsahujúca 3 až 7 členov a až 2 títo členovia môžu prípadne byť heteroatómy nezávisle vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm kyslíka, atóm síry a atóm dusíka, kde je karbocyklická skupina nesubstituovaná alebo substituovaná jednou, dvoma alebo troma skupinami nezávisle vybranými zo skupiny, ktorú tvorí atóm halogénu, hydroxyskupina, nižšia alkylová skupina, nižšia alkoxyskupina, amínoskupina, mono- alebo dialkylamínoskupina, arylová skupina a heteroarylová skupina;

R^3 je atóm vodíka, nižšia alkylová skupina, nižšia alkoxyskupina, atóm halogénu, trifluórmetylová skupina, nižšia alkynylová skupina, nižšia alkenylová skupina, nitrilová skupina, nitroskupina, skupina $-COR^4$, skupina $-CO_2R^4$, skupina

$-CONR^4R^5$, skupina $-CON(R^4)OR^5$, skupina $-SO_2NR^4R^5$, skupina $-SO_2R^4$, skupina $-SO_3R^4$, skupina $P(O)(OR^4)(OR^5)$ alebo skupina $-NR^4R^5$;

Y je atóm dusíka alebo skupina CR^7;

R^9 je nižšia alkylová skupina, halogénalkylová skupina alebo arylová skupina;

X a Z sú nezávisle atóm vodíka, atóm halogénu, nižšia alkylová skupina, nižšia alkoxyskupina, trifluórmetylová skupina, hydroxyskupina, nitrilová skupina, nitroskupina, skupina $-NR^4R^5$, skupina $-N(O)R^4R^5$, skupina $-NR^4R^5R^6W$, skupina $-SR^4$, skupina $-C(O)R^4$, skupina $-CO_2R^4$, skupina $-CONR^4R^5$, skupina $-SO_2NR^4R^5$, skupina $-SO_2R^4$, skupina $-SO_3R^4$, skupina $P(O)(OR^4)(OR^5)$, skupina $-T(CH_2)_mQR^4$, skupina $-C(O)T(CH_2)_mQR^4$ alebo skupina $-NR^4C(O)T(CH_2)_mQR^5$;

m je číslo 1 až 6;

n je číslo 0 až 6;

T je atóm kyslíka, síry, skupina NR^4, skupina $N(O)R^4$, skupina NR^4R^5W alebo skupina CR^4R^5;

Q je atóm chlóru, síry, skupina NR^4, skupina $N(O)R^4$, skupina NR^4R^5W, skupina CO_2 alebo karbocyklická skupina obsahujúca 3 až 7 členov, z ktorých až 4 sú prípadne heteroatómy nezávisle vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm kyslíka, síry a dusíka, kde je karbocyklická skupina nesubstituovaná alebo substituovaná jednou, dvoma alebo troma skupinami nezávisle vybranými zo skupiny, ktorú tvorí atóm halogénu, hydroxyskupina, hydroxyalkylová skupina, nižšia alkylová skupina, nižšia alkoxyskupina, alkoxykarbonylová skupina, alkylkarbonylová skupina, alkylkarbonylamínoskupina, amínoalkylová skupina, trifluórmetylová skupina, N-hydroxyacetamidová skupina, trifluórmetylalkylová skupina, amínoskupina alebo mono- alebo dialkylamínoskupina;

R^6 je nižšia alkylová skupina, halogénalkylová skupina alebo arylová skupina;

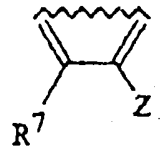
R^7 je skupina NR^4R^5, skupina $N(O)R^4R^5$, skupina $NR^4R^5R^9X$, skupina OH, skupina OR^4, skupina SR^4, atóm halogénu, skupina COR^4, skupina $(CH_2)_nR^4$, skupina CO_2R^4, skupina $CONR^4R^5$, skupina $C(O)NR^4SO_2R^5$, skupina $S(O)R^4$, skupina SO_2R^4, skupina $SO_2NR^4R^5$, skupina SO_3R^4, skupina $(CH_2)_nP(O)(OR^4)_2$, skupina $NR^4SO_2R^5$, aldehydová skupina, nitrilová skupina, nitroskupina, alkylová skupina, alkoxyalkylová skupina, skupina $T(CH_2)_mQR^4$, skupina $C(O)T(CH_2)_mQR^4$, skupina $NR^4C(O)T(CH_2)_mQR^5$ alebo skupina $T(CH_2)_mCO_2R^4$;

W je anión;

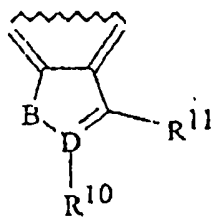
R^4 a R^5 sú nezávisle atóm vodíka, nižšia alkylová skupina, nižšia alkenylová skupina, nižšia alkynylová skupina, skupina $(CH_2)_nAr$, arylalkylová skupina, arylová skupina, heteroarylová skupina, heteroarylalkylová skupina, cykloalkylová skupina, heterocykloalkylová skupina, alebo R^4 a R^5 spolu s atómom dusíka, ku ktorému sú pripojené tvoria karbocyklický kruh obsahujúci 3 až 8 členov, z ktorých až 4 sú prípadne karbonylové skupiny alebo heteroatómy nezávisle vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm kyslíka, síry, skupina S(O), skupina $S(O)_2$ a atóm dusíka, kde je karbocyklická skupina nesubstituovaná alebo substituovaná jednou, dvoma, tromi alebo štyrmi skupinami nezávisle vybranými zo skupiny, ktorú tvorí atóm halogénu, hydroxyskupina, hydroxyalkylová skupina, nižšia alkylová skupina, nižšia alkoxyskupina, alkoxykarbonylová skupina, alkylkarbonylová skupina, alkylkarbonylamínoskupina, amínoalkylová skupina, amínoalkylkarbonylová skupina, trifluórmetylová skupina, trifluórmetylalkylová skupina, trifluarometylalkylamínoalkylová skupina, amínoskupina, mono- alebo dialkylamínoskupina, N-hydroxyacetamidoskupina, arylová skupina, heteroarylová skupina, karboxyalkylová skupina,

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

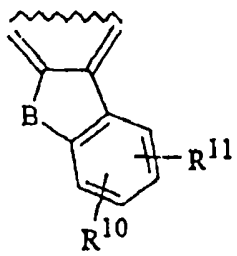
R^4 môže ďalej byť nižšia alkylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná jednou, dvoma alebo troma skupinami nezávisle vybranými zo skupiny, ktorú tvorí atóm halogénu, 5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-ylsulfanylová skupina, 5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-ylsulfinylová skupina, 5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-ylsulfonylová skupina, alebo karbocyklická skupina obsahujúca 3 až 7 členov, z ktorých až 4 sú prípadne heteroatómy nezávisle vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm kyslíka, síry a dusíka, kde je karbocyklická skupina nesubstituovaná alebo substituovaná jednou, dvoma alebo troma skupinami nezávisle vybranými zo skupiny, ktorú tvorí atóm halogénu, hydroxyskupina, hydroxyalkylová skupina, nižšia alkylová skupina, nižšia alkoxyskupina, alkoxykarbonylová skupina, alkylkarbonylová skupina, alkylkarbonylamínoskupina, amínoalkylová skupina, trifluórmetylová skupina, N-hydroxyacetamidoskupina, trifluórmetylalkylová skupina, amínoskupina alebo mono- alebo dialkylamínoskupina; a kde sú zvyšky Y a CR^7 súčasťou fragmentu



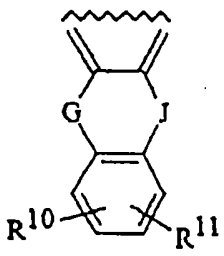
, kde R^7 a Z sú definované vyššie, alebo spolu s atómami uhlíka, ku ktorým sú pripojené, tvoria fragmenty



,



alebo



, kde

G a J sú nezávisle skupina CH_2, skupina NH alebo atóm kyslíka;

B je skupina NH, atóm síry, skupina CH_2 alebo atóm kyslíka;

D je atóm uhlíka alebo dusíka s tým, že zvyšok R^{10} nie je prítomný, pokiaľ D je atóm dusíka; a

R^{10} a R^{11} sú nezávisle atóm vodíka, atóm halogénu, nižšia alkylová skupina, nižšia alkoxyskupina alebo alkylkarbonylová skupina.

Výhodné zlúčeniny majú vzorec I, kde Y je skupina CR^7. V tejto skupine sú vhodné zlúčeniny, kde R^7 je skupina NR^4R^5 a R^4 a R^5 spolu s atómom dusíka, ku ktorému sú pripojené, tvoria kruh, ako je piperazínový, piperidínový, pyrrolidínový a morfolínový kruh, z ktorých každý môže byť prípadne substituovaný.

Predkladaný vynález tiež poskytuje farmaceutické kompozície, ktoré obsahujú zlúčeninu vzorca I a farmaceuticky prijateľné riedidlo, nosič alebo prísadu.

Predkladaný vynález tiež poskytuje spôsob inhibície kináz závislých na cyklíne a kinázových enzýmov riadených rastovým faktorom.

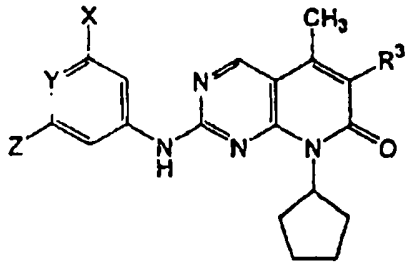
Predkladaný vynález tiež poskytuje spôsob liečenia pacientov trpiacich chorobou spôsobenou bunkovou proliferáciou. Spôsob zahŕňa inhibíciu proliferácie nádorových buniek epitelového pôvodu a proliferácie hladkej svaloviny ciev a/alebo migrácie buniek podávaním pacientom, ktorí liečenie potrebujú, terapeuticky účinného množstva zlúčeniny vzorca I.

Predkladaný vynález tiež poskytuje zlúčeniny využiteľné na diagnózu a liečenie rakoviny, psoriázy, proliferácie buniek hladkej svaloviny ciev spojenej s aterosklerózou a pooperačnou cievnou stenózou a restenózou cicavcov.

Predkladaný vynález tiež poskytuje spôsob liečenia pacientov trpiacich chorobami spôsobenými DNA nádorovými vírusmi, ako je herpes.

Nové zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu sú opísané vyššie uvedeným vzorcom I vrátane ich farmaceuticky prijateľných solí, esterov, amidov a predliečiv.

Okrem zlúčenín vzorca I sú predmetom vynálezu vo vhodnom uskutočnení zlúčeniny vzorca II

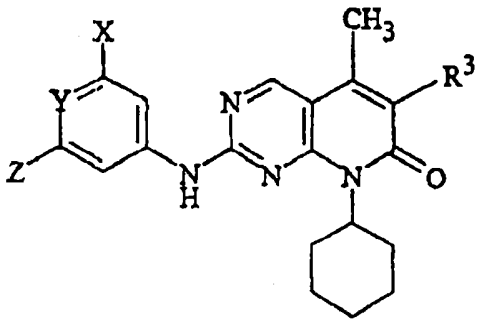


(II)

kde X, Y, Z a R^3 majú význam uvedený vyššie pri vzorci I.

Výhodné zlúčeniny vzorca II sú tie, kde sú X a Z nezávisle atóm vodíka, atóm chlóru alebo fluóru; Y je skupina CR^7 a R^3 je atóm vodíka, chlóru, fluóru, brómu alebo kyanoskupina.

Predmetom predkladaného vynálezu sú ďalej výhodné zlúčeniny vzorca III

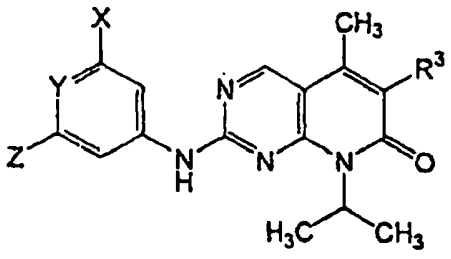


(III).

Veľmi výhodné zlúčeniny vzorca III sú ty, kde X a Z sú nezávisle atóm vodíka, atóm chlóru alebo fluóru; Y je skupina

CR^7 a R^3 je atóm vodíka, chlóru, fluóru, brómu alebo kyanoskupina.

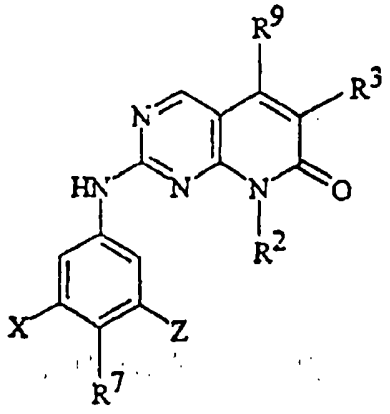
Ďalej sú vo výhodnom uskutočnení predmetom predkladaného vynálezu zlúčeniny vzorca IV



(IV).

Výhodné zlúčeniny vzorca IV sú tie, kde X a Z je nezávisle atóm vodíka, atóm chlóru alebo fluóru; Y je skupina CR^7 a R^3 je atóm vodíka, atóm chlóru atóm chlóru, fluóru alebo brómu alebo skupina CN.

Najvýhodnejšie zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu sú zlúčeniny vzorca V



(V)

kde

R^2 je alkylová skupina alebo cykloalkylová skupina;

R^3 je atóm vodíka alebo halogénu;

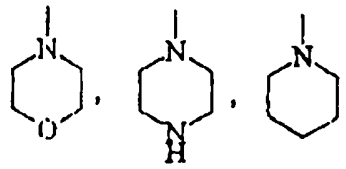
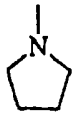
R^9 je alkylová skupina;

X a Z sú nezávisle atóm vodíka alebo halogénu;

R^7 je skupina NR^4R^5; a

R^4 a R^5 spolu s atómom dusíka, ku ktorému sú pripojené, tvoria 5- alebo 6-členný karbocyklický kruh prípadne obsahujúci hateroatóm, ako je atóm kyslíka, dusíka alebo síry, a prípadne substituovaný alkylovými alebo substituovanými alkylovými skupinami.

Najmä výhodné zlúčeniny vzorca V sú tie, kde je R^7 skupina


alebo  a tieto skupiny sú prípadne substituované alkylovou skupinou, acylovou skupinou, amidovou skupinou a podobne.

Pokiaľ nie je uvedené inak, majú v opise použité termíny nasledujúci význam.

"Alkylová skupina", "nižšia alkylová skupina" a "C_1-C_{10}-alkylová skupina" je podľa predkladaného vynálezu priamy alebo rozvetvený uhlovodíkový zvyšok obsahujúci 1 až 10 atómov uhlíka, napríklad metylová skupina, etylová skupina, n-propylová skupina, izopropylová skupina, n-butylová skupina, sek-butylová skupina, izobutylová skupina, t-butylová skupina, n-pentylová skupina, izopropylová skupina, n-hexylová skupina a podobne.

Termín "atóm halogénu" znamená podľa predkladaného vynálezu atóm fluóru, brómu, chlóru a jódu.

"Alkenylová skupina" je priamy alebo rozvetvený uhlovodíkový zvyšok obsahujúci 2 až 6 atómov uhlíka a jednu dvojnú väzbu, napríklad etenylová skupina, 3-buten-1-ylová skupina, 2-etenylbutylová skupina, 3-hexen-1-ylová skupina a podobne.

"Alkynylová skupina" je priamy alebo rozvetvený uhlovodíkový zvyšok obsahujúci 2 až 6 atómov uhlíka a jednu trojnú väzbu, napríklad etynylová skupina, 3-butyn-1-ylová skupina, propynylová skupina, 2-butyn-1-ylová skupina, 3-pentyn-1-ylová skupina a podobne.

"Cykloalkylová skupina" je monocyklická alebo polycyklická uhlovodíková skupina, ako je cyklopropylová skupina, cykloheptylová skupina, cyklooktylová skupina, cyklodecylová skupina, cyklobutylová skupina, adamantylová skupina, norpinanylová skupina, dekalinylová skupina, norbornylová skupina, cyklohexylová skupina a cyklopentylová skupina. Tieto skupiny môžu byť substituované skupinami, ako je hvdroxyskupina, ketoskupina, amínoskupina, alkylová skupina a dialkylamínoskupina. Ďalej sem patria kruhy, kde sú 1 až 3 atómy uhlíka nahradené heteroatómami. Tieto skupiny sú označené ako "heterocyklylové skupiny", čo znamená cykloalkylová skupina obsahujúca aspoň jeden heteroatóm vybraný zo skupiny, ktorú tvorí atóm kyslíka, síry alebo dusíka, napríklad oxiranylová skupina, pyrrolidinylová skupina, piperidylová skupina, tetrahydropyranylová skupina a morfolínová skupina.

"Alkoxyskupina", "nižšia alkoxyskupina" a "C_1-C_{10}-alkoxyskupina" je priama alebo rozvetvená alkoxyskupina obsahujúca 1 až 10 atómov uhlíka, ako je napríklad metoxyskupina, etoxyskupina, propoxyskupina, izopropoxyskupina, n-butoxyskupina, sek-butoxyskupina, t-butoxyskupina, pentoxyskupina, 2-pentyloxyskupina, izopentoxyskupina, neopentoxyskupina, hexoxyskupina, 2-hexoxyskupina, 1-hexoxyskupina a 3-metylpentoxyskupina. Termín alkoxyskupina ďalej označuje polyétery, ako je skupina $-O-(CH_2)_2-O-CH_3$ a podobne.

"Alkanoylová skupina" je alkylová skupina pripojená cez karbonylovú skupinu to je skupina C_1-C_5-C(O)-. Medzi tieto

skupiny patrí formylová skupina, acetylová skupina, propionylová skupina, butyrylová skupina a izobutyrylová skupina.

"Acylová skupina" je alkylová alebo arylová (Ar) skupina pripojená cez karbonylovú skupinu, to je skupina R-C(O)-. Medzi acylové skupiny patria C_1-C_6-alkanoylové skupiny vrátane substituovaných alkanoylových skupín, kde alkylová časť môže byť substituovaná skupinou NR^4R^5 alebo karboxylovou alebo heterocyklickou skupinou. Typické acylové skupiny sú acetylová skupina, benzoylová skupina a podobne.

"Amidová skupina" je amínokarbonylová skupina, ako je skupina $-CONR^4R^5$.

Alkylové, alkenylové, alkoxylové a alkynylové skupiny opísané vyššie sú prípadne substituované vhodne 1 až 3 skupinami vybranými zo skupiny, ktorú tvorí skupina NR^4R^5, fenylová skupina, substituovaná fenylová skupina, tio-C_1-C_6-alkylová skupina, C_1-C_6-alkoxyskupina, hydroxyskupina, karboxyskupina, C_1-C_6-alkoxykarbonylová skupina, atóm halogénu, nitrilová skupina, cykloalkylová skupina a 5- alebo 6-členný karbocyklický kruh alebo heterocyklický kruh obsahujúci 1 alebo 2 heteroatómy vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm dusíka, substituovaný atóm dusíka, atóm kyslíka a atóm síry. "Substituovaný atóm dusíka" je atóm dusíka nesúci C_1-C_6-alkylovú skupinu alebo skupinu $(CH_2)_nPh$, kde n je číslo 1, 2 alebo 3. Možná je aj perhalogénová a polyhalogénová substitúcia.

Príklady substituovaných alkylových skupín sú 2-amínoetylová skupina, 2-hydroxyetylová skupina, pentachlóretylová skupina, trifluórmetylová skupina, 2-dietylamínoetylová skupina, 2-dimetylamínopropylová skupina, etoxykarbonylmetylová skupina, 3-fenylbutylová skupina, metanylsulfanylmetylová skupina, metoxymetylová skupina, 3-hydroxypentylová skupina, 2-kar-

boxybutylová skupina, 4-chlórbutylová skupina, 3-cyklopropylpropylová skupina, pentafluóretylová skupina, 3-morfolinopropylová skupina, piperazinylmetylová skupina a 2-(4-metylpiperazinyl)etylová skupina.

Príklady substituovaných alkynylových skupín sú 2-metoxyetynylová skupina, 2-etylsulfanyletynylová skupina, 4-(1-piperazinyl)-3-butynylová skupina, 3-fenyl-5-hexynylová skupina, 3-dietylamíno-3-butynylová skupina, 4-chlór-3-butynylová skupina, 4-cyklobutyl-4-hexenylová skupina a podobne.

Typické substituované alkoxyskupiny sú amínometoxyskupina, trifluórmetoxyskupina, 2-dietylamínoetoxyskupina, 2-etoxykarbonyletoxyskupina, 3-hydroxypropoxyskupina, 6-karboxyhexyloxyskupina a podobne.

Ďalšie príklady substituovaných alkylových, alkenylových a alkynylových skupín sú dimetylamínometylová skupina, karboxymetylová skupina, 4-dimetylamíno-3-buten-1-ylová skupina, 5-etylmetylamíno-3-pentyn-1-ylová skupina, 4-morfolinobutylová skupina, 4-tetrahydropyrimidylbutylová skupina, 3-imidazolidin-1-ylpropylová skupina, 4-tetrahydrotiazol-3-ylbutylová skupina, fenylmetylová skupina, 3-chlórfenylmetylová skupina a podobne.

Termín "anión" označuje negatívne nabitý protiión, ako je chlorid, bromid, trifluóracetát.

"Heteroarylová skupina" je jeden alebo niekoľko aromatických kruhových systémov obsahujúcich 5-, 6- alebo 7-členné kruhy obsahujúce aspoň jeden až 4 heteroatómy vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm kyslíka, dusíka alebo síry. Medzi tieto heteroarylové skupiny patrí tienylová skupina, furanylová skupina, tiazolylová skupina, triazolylová skupina, imidazolylová skupina, (is)oxazolylová skupina, oxadiazolylová skupina, tetrazolylová skupina, pyridylová skupina,

tiadiazolylová skupina, oxadiazolylová skupina, oxatiadiazolylová skupina, tiatriazolylová skupina, pyrimidinylová skupina, (izo)chinolinylová skupina, naftyridinylová skupina, ftalimidylová skupina, benzimidazolylová skupina a benzoxazolylová skupina. Výhodná heteroarylová skupina je pyridínová skupina.

"Arylová skupina" je aromatická karbocyklická skupina tvorená jedným kruhom (napríklad fenylová skupina), niekoľkými kruhmi (napríklad bifenylová skupina) alebo niekoľkými anelovanými kruhmi, z ktorých je aspoň jeden aromatický, (napríklad 1,2,3,4-tetrahydronaftylová skupina, naftylová skupina, antrylová skupina alebo fenantrylová skupina), ktorá môže byť mono-, di- alebo trisubstituovaná zvyškom zo skupiny, ktorú tvorí atóm halogénu, nižšia alkylová skupina, nižšia alkoxyskupina, nižšia alkyltioskupina, trifluórametylová skupina, nižšia acyloxyskupina, arylová skupina, heteroarylová skupina a hydroxyskupina. Výhodná arylová skupina je fenylová skupina.

Termín "rakovina" označuje (ale nie len) rakovinu prsníka, vaječníkov, hrdla, prostaty, testu, esofagu, glioblastom, neuroblastom, žalúdka, kože, keratoakantom, pľúc, epidermu, veľkých buniek, kostí, hrubého čreva, konečníka, adenokarcinóm, adenom, slinivky, tyroidu, folikulu, nediferencovaný karcinóm, papil, semeníkov, melanom, sarkom, močového mechúra, pečienky a žlčových ciest, ľadvín, myeloid, uzlín, Hodkin, vlasových buniek, ústnej dutiny a hrtanu (úst), pery, jazyka, tváre, tenkého čreva, kolorektálnu, hrubého čreva, rekta, mozgu a centrálnej nervovej sústavy a leukémie.

"Farmaceuticky prijateľné soli, estery, amidy a predliečivá" sú soli karboxylátov, adičné soli amínokyselín, estery, amidy a predliečivá zlúčenín podľa predkladaného vynálezu, ktoré patria do rámca doterajšieho stavu lekárskej techniky vhodnej

na kontakt s tkanivami pacienta bez neprimeranej toxicity, dráždivosti, alergickej reakcie a podobne. S primeraným pomerom výhoda/riziko a účinné na zamýšľané použitie; a tiež v prípade možnosti zwitterióny zlúčenín podľa predkladaného vynálezu. "Soli" sú netoxické adičné soli anorganických a organických kyselín a zlúčenín podľa predkladaného vynálezu. Tieto soli je možné pripraviť in situ počas záverečnej izolácie a čistenia zlúčenín alebo separátnou reakciou izolovanej zlúčeniny vo forme voľnej bázy s vhodnou organickou alebo anorganickou kyselinou a izoláciou takto vzniknutej soli. Príklady solí sú hydrobromid, hydrochlorid, sulfát, bisulfát, nitrát, acetát, oxalát, valerát, oleát, palmitát, stearát, laurát, borát, benzoát, laktát, fosfát, tosylát, citrát, maleát, fumarát, sukcinát, tartarát, naftylát, mesylát, glukoheptonát, laktobionát a laurylsulfonát a podobne. Tieto soli môžu obsahovať tiež alkalické kovy a kovy alkalických zemín, ako je sodík, lítium, draslík, vápnik, horčík a podobne. A tiež netoxické amóniové, amóniové kvartérne a amínové katióny ako je napríklad (ale nie len) amónium, tetrametylamónium, tetraetylamónium, metylamín, dimetylamín, trimetylamín, trietylamín, etylamín a podobne. Pozri napríklad Berge S. M. a kol., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977; 66: 1-19.

Príklady farmaceuticky prijateľných netoxických esterov zlúčenín podľa predkladaného vynálezu sú C_1-C_6-alkylestery, kde má alkylová skupina priamy alebo rozvetvený reťazec. Medzi prijateľné estery tiež patria C_5-C_7-cykloalkylestery a arylalkylestery, ako je (ale nie len) benzylester. Výhodné sú C_1-C_4-alkylestery. Estery zlúčenín podľa predkladaného vynálezu je možné pripraviť bežnými postupmi.

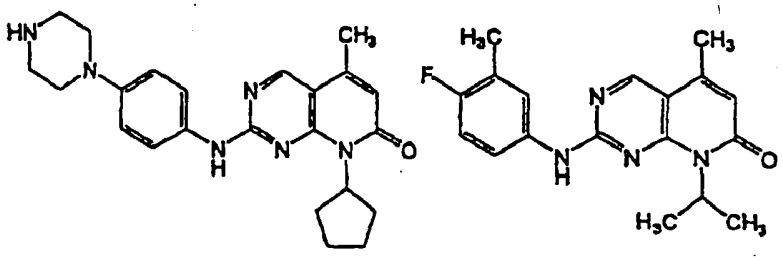
Príklady farmaceuticky prijateľných netoxických amidov zlúčenín podľa predkladaného vynálezu sú amidy odvodené od amoniaku, primárnych C_{1-6}-alkylamínov a sekundárnych C_{1-6}-

dialkylamínov, kde majú alkylové skupiny priame alebo rozvetvené reťazce. V prípade sekundárnych amínov môže byť amín tiež vo forme 5- alebo 6-členného heterocyklu obsahujúceho jeden atóm dusíka. Výhodné sú amidy odvodené od amoniaku, primárnych C_1-C_3-alkylamínov a sekundárnych C_1-C_2-dialkylamínov. Amidy zlúčenín podľa predkladaného vynálezu sa pripravia bežnými postupmi.

"Predliečivo" je zlúčenina, ktorá in vivo napríklad hydrolýzou v krvi rýchlo prechádza na pôvodnú zlúčeninu vyššie uvedeného vzorca. Podrobné informácie pozri T. Higuchi a V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," diel 14, A.C.S. Symposium Series a BioreversibleCarriers in Drug Design, Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press 1987.

Príklady zlúčenín podľa predkladaného vynálezu uvádza nižšie tabuľka 1.

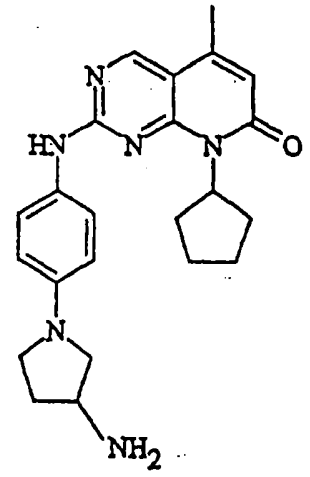
Tabuľka 1



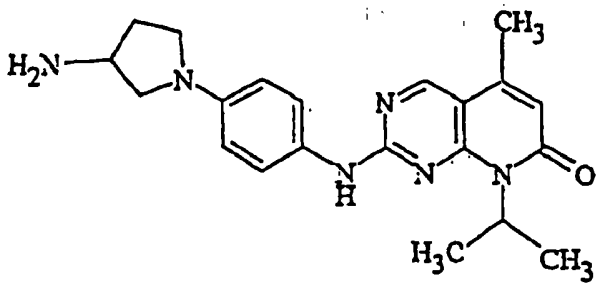
1

4

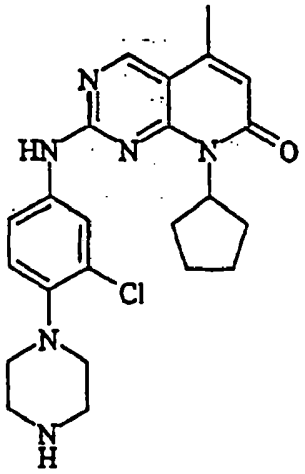
Tabuľka 1 (pokračovanie)



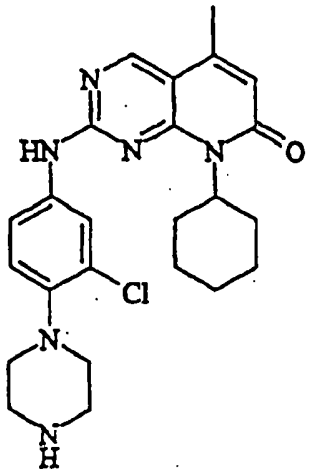
12



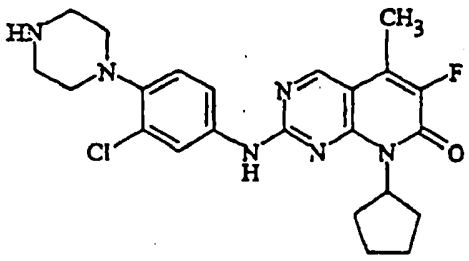
13



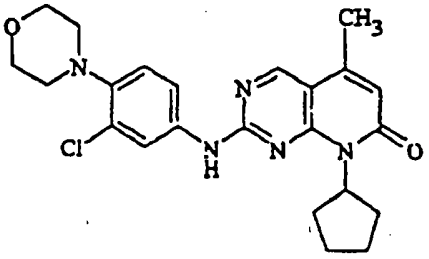
16



17

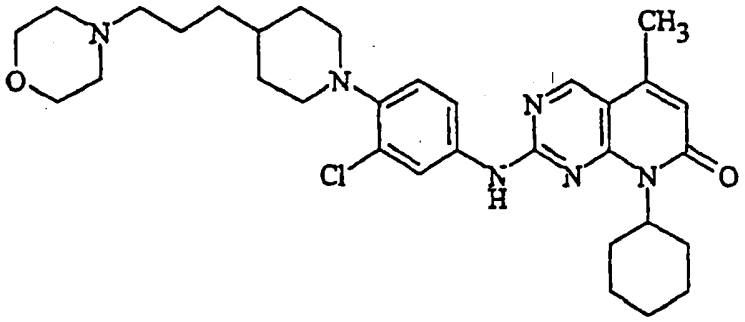


19

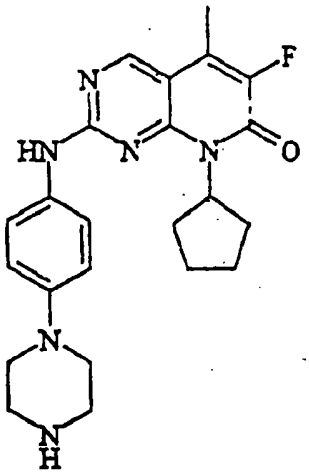


22

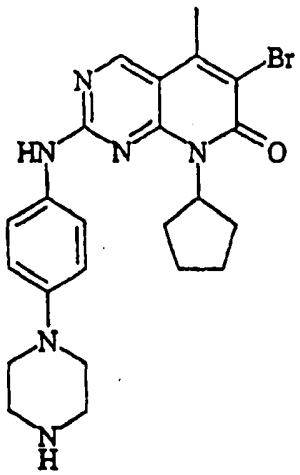
Tabuľka 1 (pokračovanie)



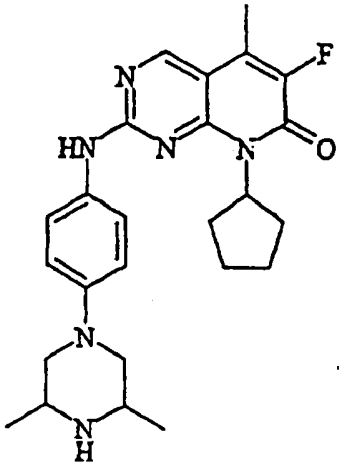
27



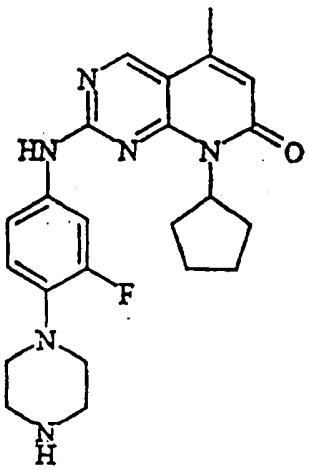
34



35

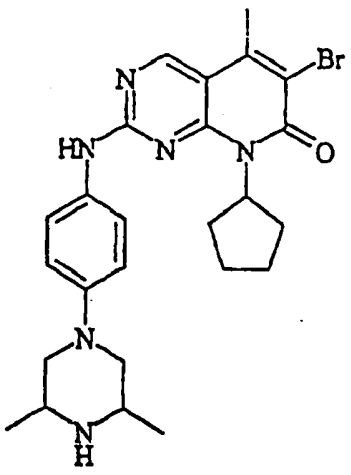


36

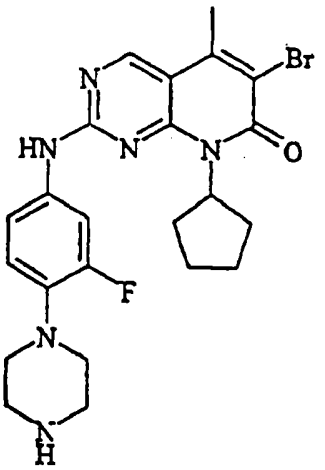


37

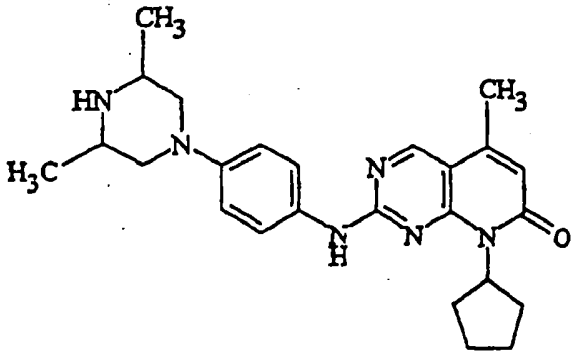
Tabuľka 1 (pokračovanie)



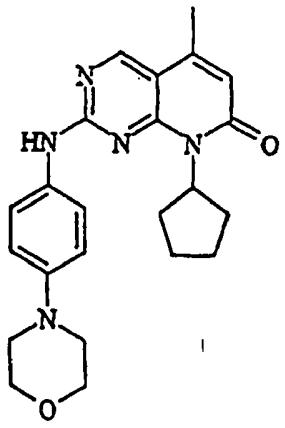
38



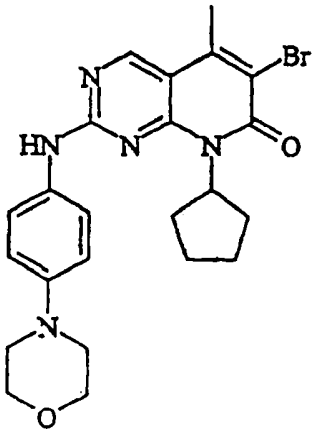
40



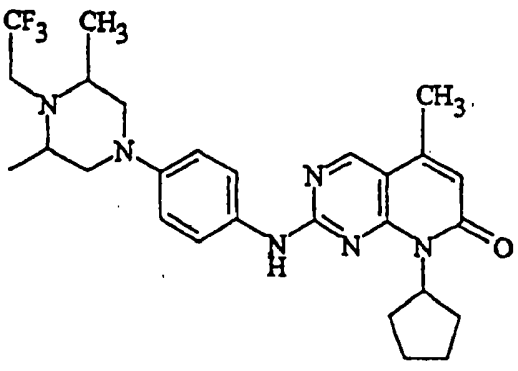
41



45

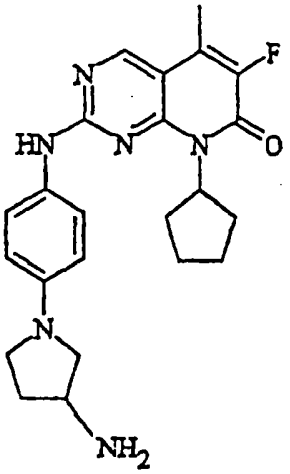


47

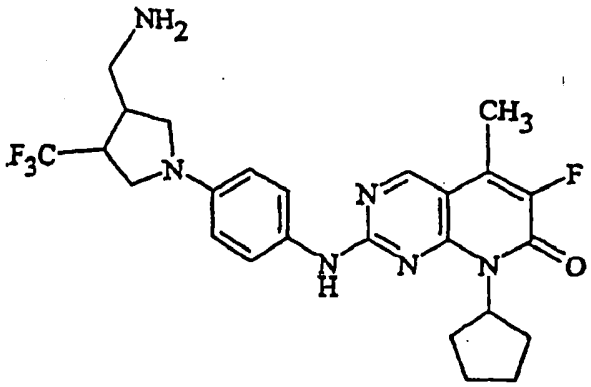


54

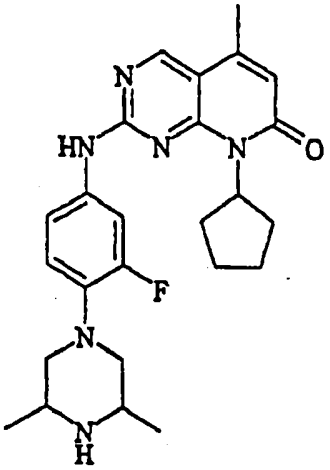
Tabuľka 1 (pokračovanie)



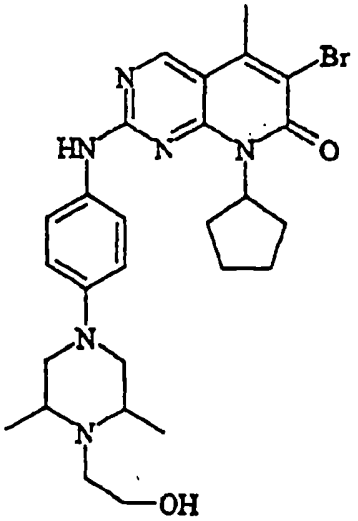
74



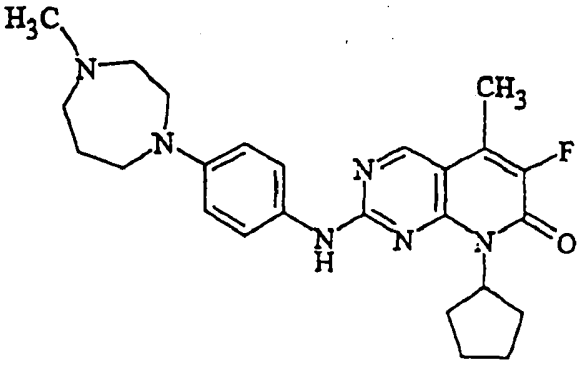
86



91

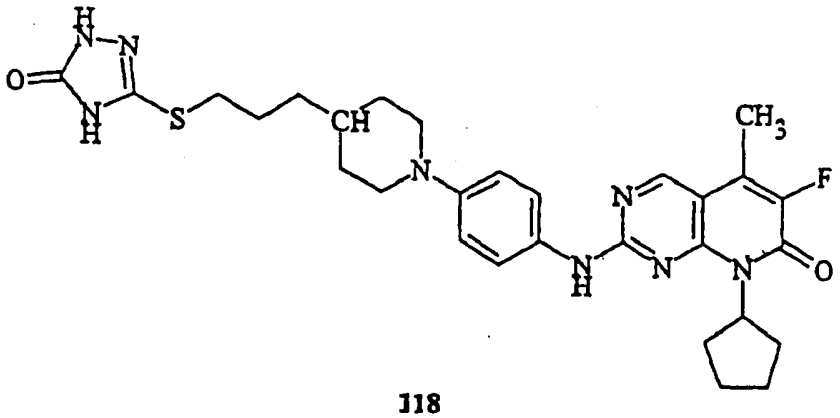


102

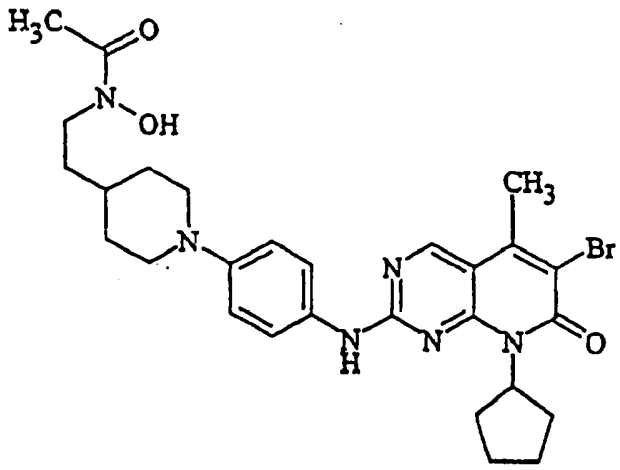


110

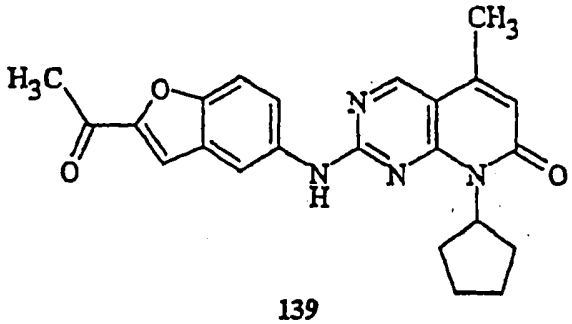
Tabuľka 1 (pokračovanie)



118

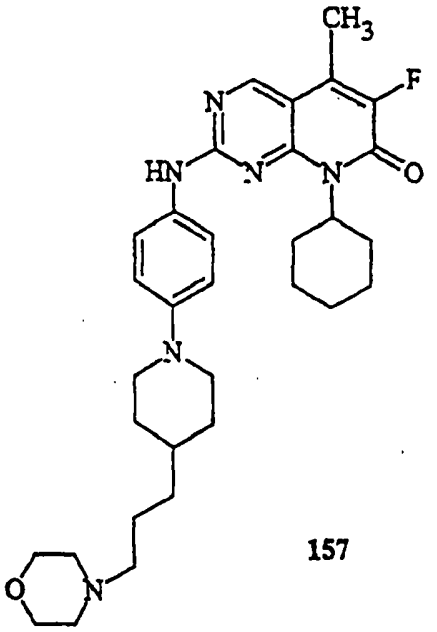


129

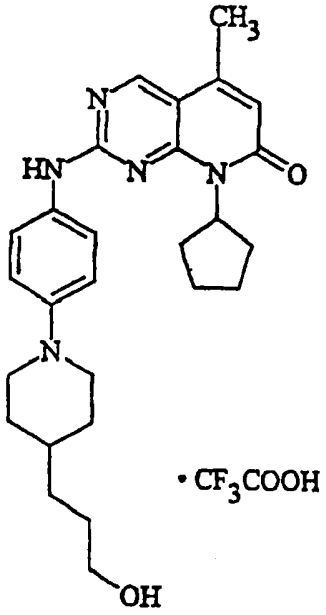


139

Tabuľka 1 (pokračovanie)

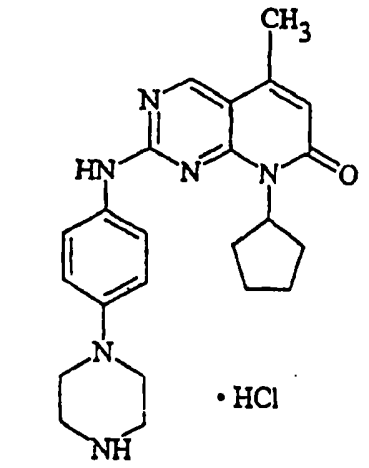


157

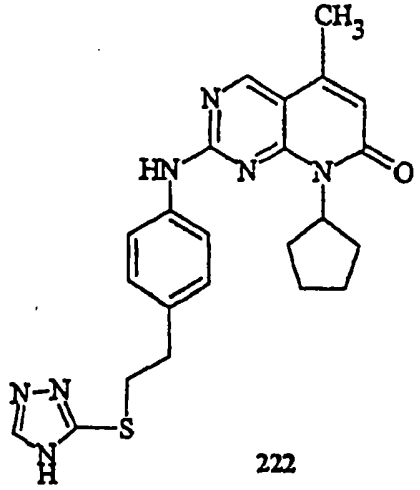


192

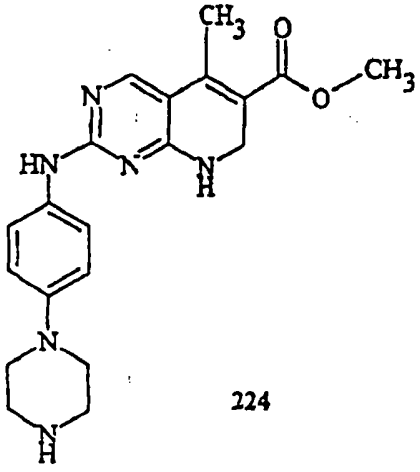
Tabuľka 1 (pokračovanie)



202

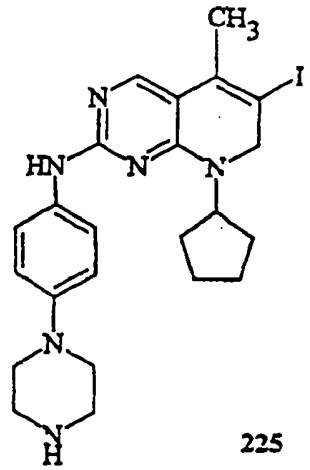


222

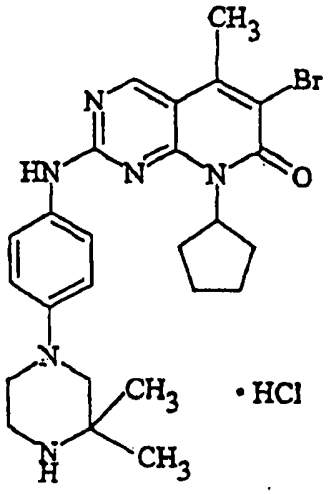


224

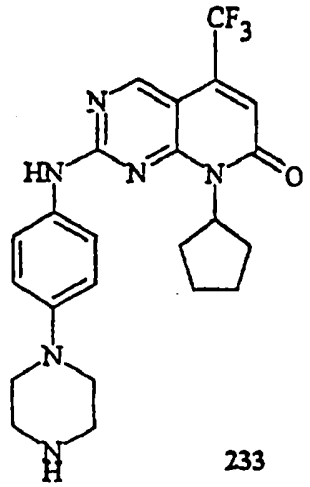
Tabuľka 1 (pokračovanie)



225

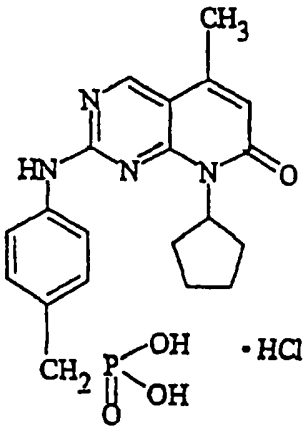


228

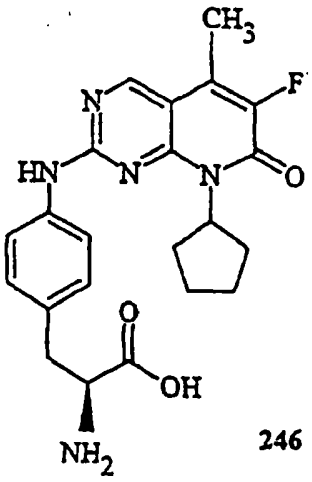


233

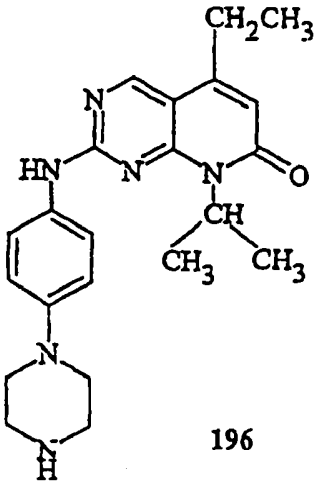
Tabuľka 1 (pokračovanie)



235

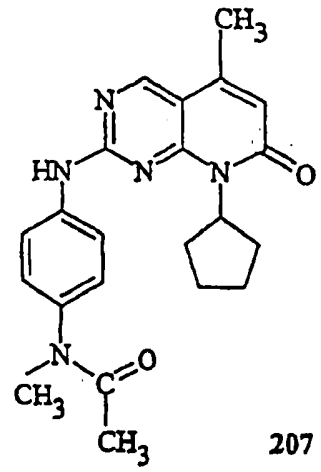


246

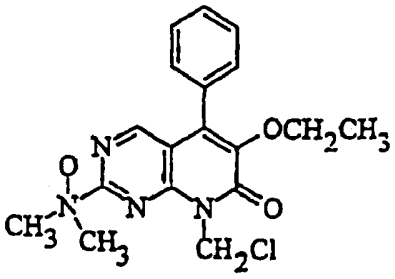


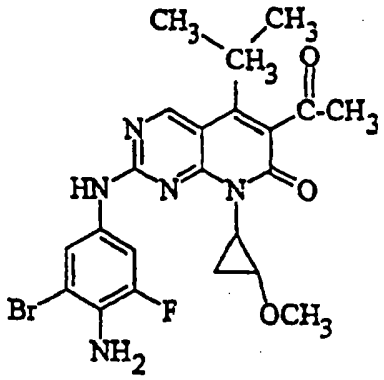
196

Tabuľka 1 (pokračovanie)

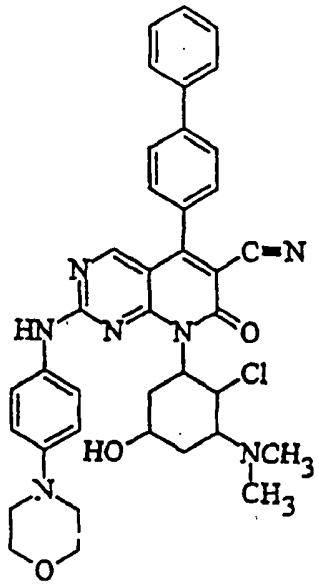


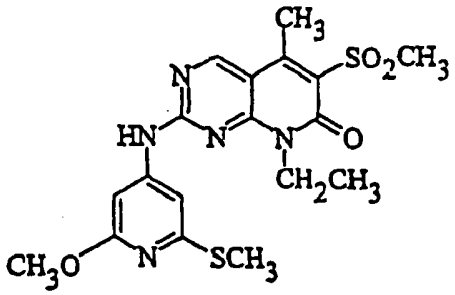
207

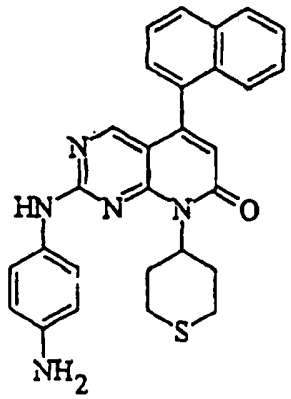




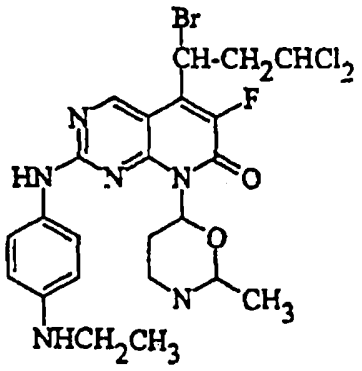
Tabuľka 1 (pokračovanie)







Tabuľka 1 (pokračovanie)



Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu sú využiteľné na liečenie rakoviny (napríklad leukémie a rakoviny pľúc, prsníka, prostaty a kože, ako je melanom) a ďalších proliferatívnych chorôb, ako je okrem iných psoriáza, HSV, HIV, restenóza a ateroskleróza. Pri použití zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu na liečenie rakoviny sa pacientom s rakovinou podáva terapeuticky účinné množstvo farmaceuticky prijateľnej kompozície obsahujúcej zlúčeninu podľa predkladaného vynálezu.

Ďalším uskutočnením predkladaného vynálezu je spôsob liečenia pacientov trpiacich proliferáciou buniek hladkej svaloviny ciev. Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu účinne inhibujú proliferáciu a migráciu buniek hladkej svaloviny ciev. Spôsob zahŕňa inhibíciu proliferácie a/alebo migrácie buniek hladkej svaloviny ciev podávaním účinného množstva zlúčeniny vzorca I pacientom, ktorí takéto liečenie potrebujú.

Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu je možné formulovať a podávať vo forme rôznych perorálnych a parenterálnych liekových foriem vrátane foriem na transdermálne a rektálne podávanie. Odborníkom v tejto oblasti je zrejmé, že nasledujúce liekové formy môžu ako aktívnu zložku obsahovať buď zlúčeninu vzorca I alebo jej zodpovedajúcu farmaceuticky

prijateľnú soľ, ester, amid, predliečivo alebo solvát zlúčeniny vzorca I.

Ďalším uskutočnením predkladaného vynálezu je farmaceutická kompozícia obsahujúca zlúčeninu vzorca I a farmaceuticky prijateľný nosič, riedidlo alebo prísadu. Pri príprave farmaceutickej kompozície obsahujúcej zlúčeninu podľa predkladaného vynálezu môže byť farmaceuticky prijateľný nosič buď pevný alebo kvapalný. Medzi pevné prostriedky patria prášky, tablety, pilulky, kapsule, oblátky, čapíky a voľné granule. Pevný nosič môže tvoriť jedna alebo niekoľko látok, ktoré môžu pôsobiť tiež ako riedidlo, príchuť, spojivo, konzervačná látka, rozkladná látka pre tablety alebo enkapsulačný materiál.

V prášku je nosičom jemne rozdrvená pevná látka, ako je mastenec alebo škrob, ktorá tvorí zmes s jemne rozdrvenou aktívnou zložkou. V tabletách je aktívna zložka vo vhodnom pomere zmiešaná s nosičom, ktorý má potrebné spojivové vlastnosti a potom sa lisuje do požadovaného tvaru a veľkosti.

Kompozície podľa predkladaného vynálezu vhodne obsahujú 5 % až 70 % hmotnostných alebo viacej aktívnej zložky. Vhodnými nosičmi sú uhličitan horečnatý, stearan horečnatý, mastenec, cukor, laktóza, pektín, dextrín, škrob, želatína, tragakant, metylcelulóza, karboxymetylcelulóza sodná, nízkorozpustný vosk, kakaové maslo a podobne. Výhodnou formou na perorálne použitie sú kapsule, ktoré môžu obsahovať zmes aktívnej zlúčeniny s enkapsulačnou látkou ako nosičom tvoriacim kapsule, v ktorých je aktívna zložka s alebo bez ďalšieho nosiča obklopená nosičom, ktorý je s ňou takto spojený. Podobne je to aj u oblátok a karameliek. Ako pevné liekové formy vhodné na perorálne podávanie je možné použiť tablety, prášky, kapsule, pilulky, oblátky a karamely.

Pri príprave čapíkov sa najskôr roztaví nízkorozpustný vosk, ako je zmes glyceridov mastnej kyseliny alebo kakaové maslo, a potom sa v ňom homogénne disperguje napríklad miešaním aktívna zložka. Roztavená homogénna zmes sa potom naleje do formy vhodnej veľkosti a potom sa nechá ochladnutím stuhnúť.

Kvapalné prostriedky zahŕňajú roztoky, suspenzie a emulzie, ako je roztok vo vode alebo v zmesi voda/propylénglykol. Pri príprave parenterálnych injekcií sa pripraví kvapalný prostriedok vo forme roztoku vo vodnom polyetylénglykole, izotonickom salíne, 5% vodnej glukóze a podobne. Vodné roztoky vhodné na perorálne podávanie je možné pripraviť rozpustením aktívnej zložky vo vode a prípadným pridaním vhodného farbiva, príchute, stabilizátora a zahusťovadla. Vodné suspenzie vhodné na perorálne použitie je možné pripraviť dispergovaním jemne rozdrvenej aktívnej zložky vo vode a zmiešaním s viskóznou látkou, ako je prírodná alebo syntetická živica, metylcelulóza, karboxymetylcelulóza sodná alebo iné známe suspendujúce činidlo.

Ďalšou formou sú pevné prostriedky určené na prevedenie tesne pred použitím do kvapalnej formy na perorálne podávanie. Týmito kvapalnými formami sú roztoky, suspenzie a emulzie. Tieto prostriedky môžu okrem aktívnej zložky obsahovať farbivá, príchute, stabilizátory, pufry, umelé a prírodné sladidlá, dispergujúce látky, zahusťovadlá, solubilizátory a podobne. Pri príprave liekových foriem s dlhodobým uvoľňovaním je možné použiť vosky, polyméry, mikročastice a podobne. Na kontinuálne podávanie aktívnej zlúčeniny počas dlhšej doby je možné tiež použiť ozmotické pumpy.

Farmaceutické prostriedky podľa predkladaného vynálezu sú vhodne vo forme jednotkovej dávky. V tejto forme je prostriedok rozdelený do jednotiek obsahujúcich vhodné množstvo aktívnej zložky. Jednotkou dávky môže byť zabalený

prostriedok, balenie obsahujúce určité množstvo prostriedku, ako je balenie tabliet, kapsulí a prášku vo viálkach alebo ampulkách. Jednotkou dávky tiež môže byť samotná kapsuľa, tableta, oblátka alebo karamela, alebo ich môže byť vhodný počet v balení.

Terapeuticky účinná dávka zlúčeniny vzorca I je všeobecne od 1 mg/kg do 100 mg/kg telesnej hmotnosti a deň. Typická dávka pre dospelého pacienta je 50 mg až 800 mg za deň. Množstvo aktívnej zložky v jednotke prostriedku je od 0,1 mg do 500 mg, vhodne od 0,5 mg do 100 mg podľa konkrétnej aplikácie a účinnosti aktívnej zložky. Kompozícia môže v prípade potreby tiež obsahovať ďalšie kompatibilné terapeutické činidlá. Pre subjekt, ktorý potrebuje liečenie zlúčeninou vzorca I, sa podáva dávka 1 mg až 500 mg za deň, buď jednorázovo alebo niekoľkokrát počas 24 hodín.

Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu sú schopné sa viazať a a inhibovať proteíny schopné fosforylovať iné proteíny, ako sú Cdk, PDGFr, FGFr, c-Src a EGFr-FL. Cdk tvorí komplexy s cyklínmi a tieto komplexy fosforylujú kľúčové proteíny, čo umožňuje bunkám pokračovať v bunkovom cykle (Meijer L., Progress in Cell Cycle Research 1995; 1:351 -363). Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu inhibujú túto fosforyláciu, a preto je ich možné použiť ako antiproliferatívne činidlá pri liečení rakoviny a/alebo restenózy a ďalších proliferatívnych chorôb.

Pretože inhibujú Cdk a ďalšie kinázy, sú zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu tiež vhodné na výskum mechanizmu pôsobenia týchto kináz, a to ako in vitro tak in vivo.

Nasledujúce príklady majú ilustrovať jednotlivé uskutočnenia vynálezu, ale žiadnym spôsobom nemajú vymedzovať rámec opisu ani nárokov.

Ilustráciou prípravy zlúčenín podľa predkladaného vynálezu sú schémy 1 a 2.

Schéma 1

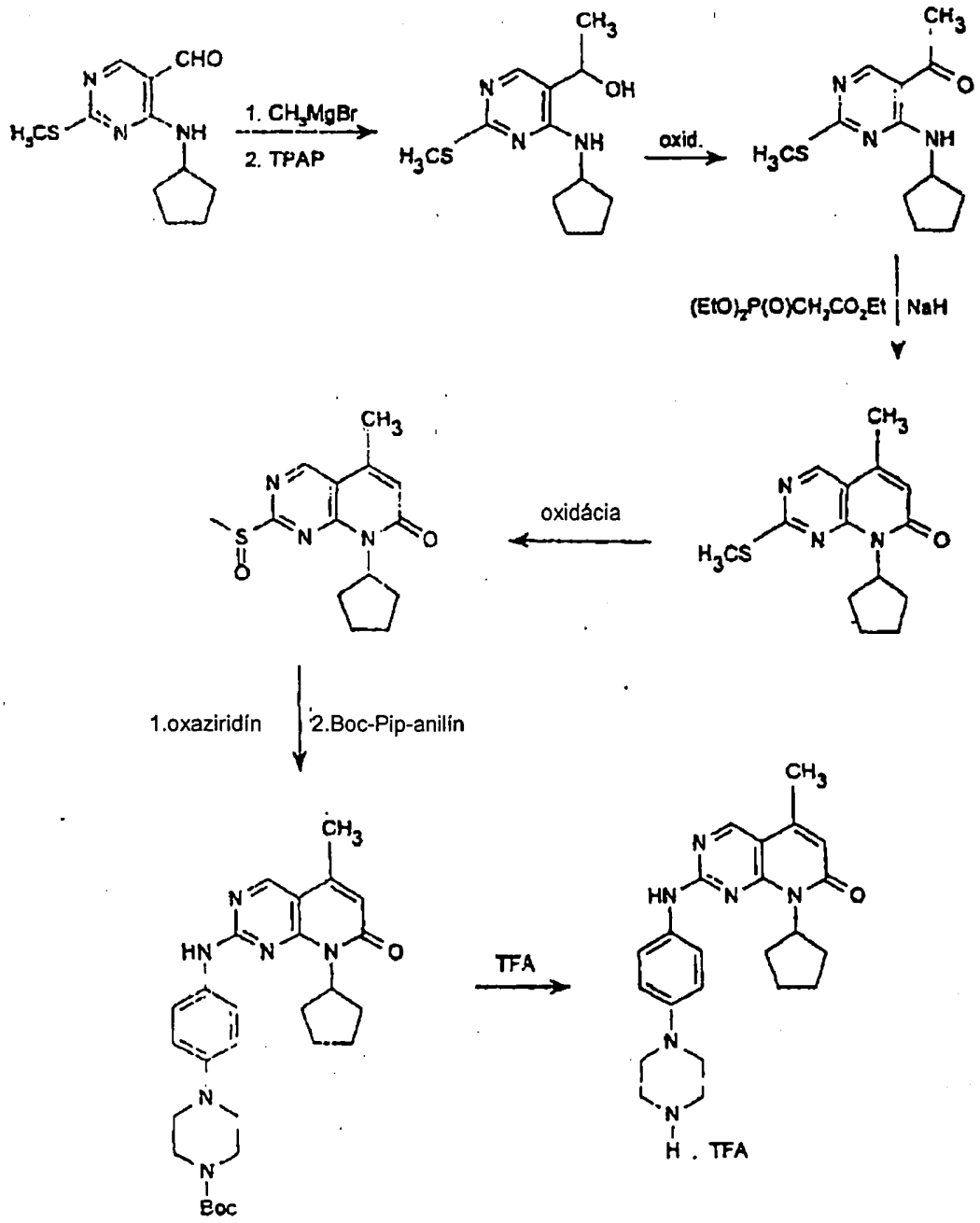
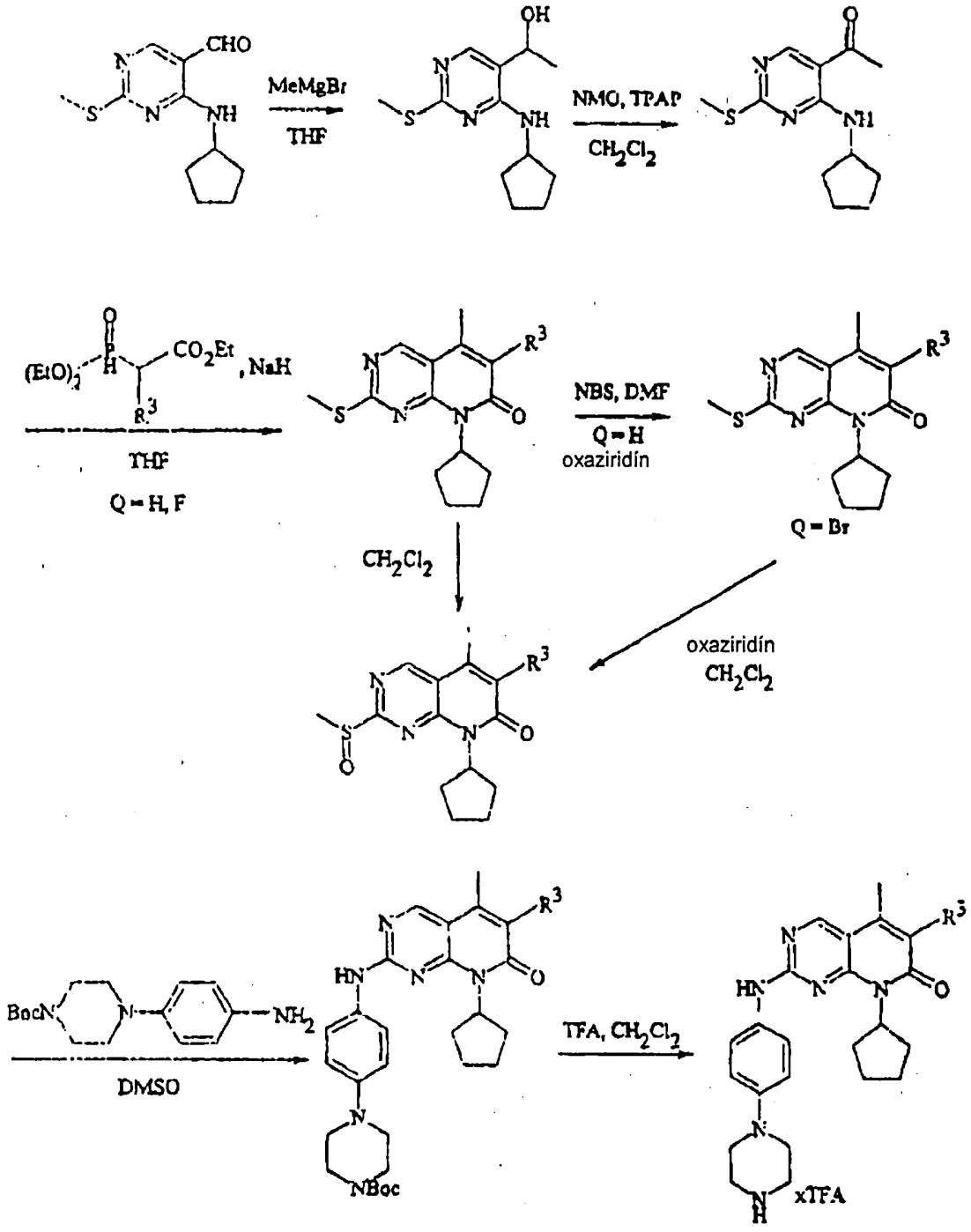


Schéma 2



Odborníkom v tejto oblasti je zrejmé, že je možné pri výrobe zlúčenín podľa predkladaného vynálezu použiť aj iné východzie látky a že je možné uskutočniť aj iné kroky, ako uvádzajú nasledujúce príklady.

Ako uvádzajú schémy 1 a 2, reaguje 4-substituovaný anilíno-2-metansulfanylpyrimidín-5-karboxaldehyd s organokovovou zlúčeninou, ako je na príklad Grignardovo činidlo, za získania zodpovedajúceho sekundárneho alkoholu. Alkohol sa potom oxiduje na ketón, ketón reaguje s trialkylfosfónoacetátom za prítomnosti bázy za získania zodpovedajúceho 8-substituovaného 5-alkyl-2-metylsulfanyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ónu. Pyridopyrimidín je možné potom halogenovať v polohe 6 bežným halogenačným činidlom, ako je napríklad N-brómsukcinimid (NBS). Metylsulfanylderivát sa potom oxiduje na zodpovedajúci metylsulfoxid, ktorý potom reaguje s zodpovedajúcim anilínom za získania 2-fenylamínozlúčeniny podľa predkladaného vynálezu.

Pri príprave zlúčenín podľa predkladaného vynálezu môže byť žiadúce derivatizovať reaktívne skupiny, ako je amínoskupina, alkohol a kyselina, chrániacimi skupinami, ktoré sa v prípade potreby jednoducho odstraňujú. Tieto chrániace skupiny jednoducho bránia nežiadúcim bočným reakciám. Použitie chrániacich skupín je v oblasti organickej chémie bežné pozri Greeve a Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, New York, 2. vydání, 1991. Typickou chrániacou skupinou hydroxyskupiny, je skupina tvoriaca éter, ako je benzylová skupina a acylová skupina, ako je t-butoxykarbonylová skupina, formylová skupina a acetylová skupina. Chrániacou skupinou amínoskupiny je acylová skupina, ako je acetylová skupina, a trialkylsilylová skupina. Karboxylové kyseliny sa typicky chránia konverziou na estery, ktoré je možné jednoducho hydrolyzovať, skupinou, ako je trichlóretylová skupina, t-butylová skupina, benzylová skupina a podobne.

Niektoré zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu majú jedno alebo niekoľko chirálnych centier a môžu existovať ako jednotlivé optické izoméry a ich zmesi. Zlúčenina 246 (tabuľka

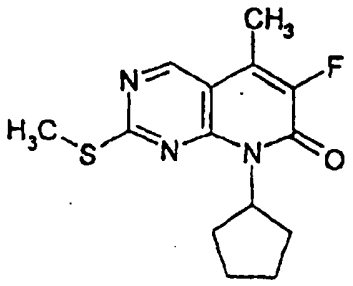
1) môže napríklad existovať ako RS racemát alebo ako jednotlivý izomér R alebo S. Všetky jednotlivé izoméry aj ich zmesi sú súčasťou predkladaného vynálezu. Jednotlivé izoméry je možné jednoducho pripraviť chirálnou syntézou alebo bežnými separačnými technikami, ktoré sú odborníkom dobre známe.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Vynález je ďalej ilustrovaný nasledujúcimi podrobnými príkladmi, ktoré žiadnym spôsobom nevymedzujú postupy, ktoré opisuje. Východzie látky a rôzne medziprodukty používané v syntézach zlúčenín podľa predkladaného vynálezu je možné získať z komerčných zdrojov, pripraviť z komerčne dostupných organických zlúčenín alebo pripraviť za použitia dobre známych syntetických metód. Všetky články a referencie vrátane patentov, ktoré sme tu uviedli, sa považujú za referencie.

Príklad 1

8-Cyklopentyl-6-fluór-5-metyl-2-metylsulfanyl-8H-pyrido-[2,3-d]pyrimidin-7-ón

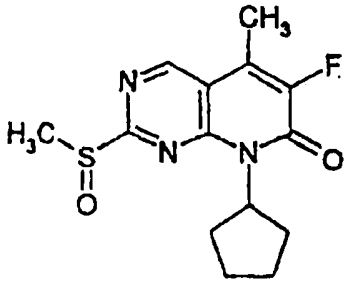


Hydrid sodný (771 mg, 19,3 mmol) sa suspenduje v suchom tetrahydrofurane (20 ml) a zmes sa ochladí v ľadovom kúpeli na 0 °C. Potom sa po kvapkách za miešania pridá trietyl-2-fluór-2-fosfónoacetát (3,9 ml, 19,3 mmol) a roztok sa 30 minút mieša pri teplote miestnosti. Potom sa kanylou pridá roztok 1-(4-cyklopentylamíno-2-metylsulfanylpyrimidin-5-yl)-etanónu v suchom tetrahydrofurane (40 ml) a reakčná zmes sa 12 hodín mieša pri 24 °C. Reakčná zmes sa rozloží pridaním 0,5 ml

vody a tetrahydrofuran sa odparí vo vákuu. Zvyšok sa roztrepe medzi etylacetát a nasýtený vodný roztok chloridu sodného. Vodná vrstva sa dvakrát extrahuje čerstvým etylacetátom a spojené organické vrstvy sa vysušia síranom horečnatým. Po odstránení sušidla a odparení rozpúšťadla sa surový produkt chromatograficky čistí na silikagéli za elúcie zmesí 20-30 % etylacetátu v hexane za získania zlúčeniny uvedenej v názve vo forme pevnej bezfarebnej látky (61 g, 23 %).

Príklad 2

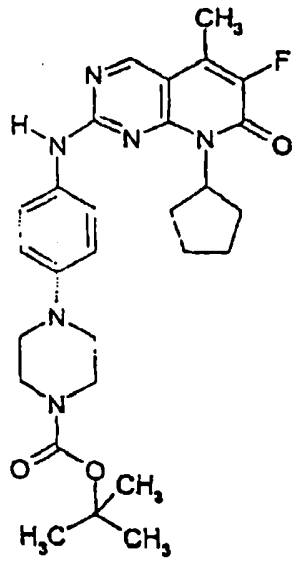
8-Cyklopentyl-6-fluór-2-metansulfinyl-5-metyl-8H-pyrido-[2,3-d]pyrimidin-7-ón



8-Cyklopentyl-6-fluór-5-metyl-2-metylsulfanyl-8H-pyrido-[2,3-d]pyrimidin-7-ón (0,61 g, 2,08 mmol) z príkladu 1 a 3-fenyl-1-p-nitrofenylsulfonyloxaziridín (0,65 g, 2,5 mmol) sa rozpustia v dichlórmetane (20 ml) a zmes sa 12 hodín mieša pri 24 °C. Po odparení rozpúšťadla sa surový produkt chromatograficky čistí na silikagéli za elúcie zmesou 80-100 % etylacetátu v hexane za získania sulfoxidového produktu vo forme bielej pevnej látky (0,55 g, 86 %).

Príklad 3

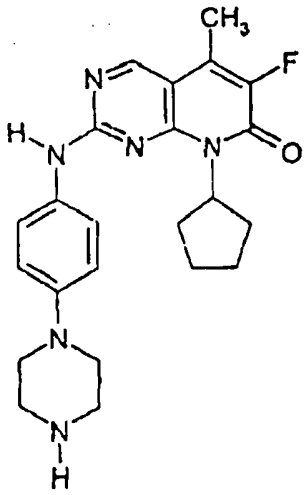
t-Butylester 4-[4-(8-cyklopentyl-6-fluór-5-metyl-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-2-ylamíno)-fenyl]-piperazín-1-karboxylovej kyseliny



4-[4-(8-Cyklopentyl-6-fluór-5-metansulfinyl-5-metyl-8H-pyrido-[1,3-d]pyrimidin-7-ón (0,3 g, 0,97 mmol) z príkladu 2 a 4-(N-Boc-piperazin-1-yl)anilín (0,548 g, 1,94 mmol) sa suspenduje v 1,4-dioxane (5 ml) a 12 hodín sa zahrieva na teplotu 80 °C. Potom sa pridá bezvodý dimetylsulfoxid (2,5 ml) a teplota sa zvýši na 100 °C. Zahrievanie potom pokračuje 24 hodín. Reakčná zmes sa potom ochladí na 24 °C a extrahuje sa medzi etylacetát a nasýtený roztok hydrogénuhličitanu sodného. Organická vrstva sa oddelí a premyje sa vodou a potom nasýteným vodným roztokom chloridu sodného. Po vysušení bezvodým síranom horečnatým sa rozpúšťadlo odparí a zvyšok sa chromatograficky čistí na silikagéli za získania zlúčeniny uvedenej v názve vo forme žltej pevnej látky (0,23 g, 45 %).

Príklad 4

8-Cyklopentyl-6-fluór-5-metyl-2-(4-piperazin-1-ylfenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón

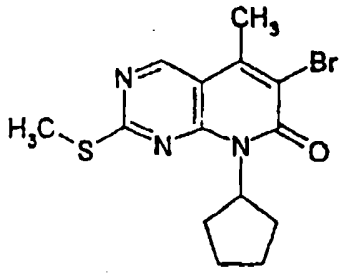


t-Butylester 4-[4-(8-cyklopentyl-6-fluór-5-metyl-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-2-ylamíno)-fenyl]-piperazín-1-karboxylovej kyseliny (0,23 g, 0,44 mmol) z príkladu 3 sa rozpustí v 20 ml zmesi 1:1 trifluóroctovej kyseliny a dichlórmetanu a 1 hodinu sa mieša pri teplote miestnosti. Potom sa odparí rozpúšťadlo a pridá sa bezvodý dietyléter, získa sa oranžová pevná látka (zlúčenina 34), ktorá sa oddelí filtráciou (0,21 g, 74 %), teplota tavenia 254-255 °C.

$C_{23}H_{27}N_6OF \cdot 1,93TFA$: vypočítané C 50,21; H 4,54; N 13,08; nájdené C 49,83; H 4,45; N 12,99.

Príklad 5

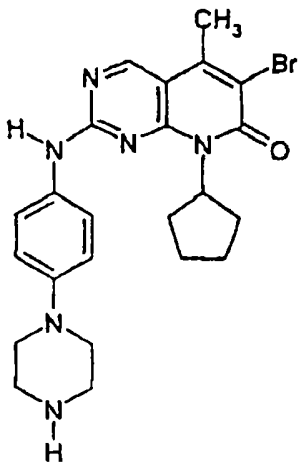
6-Bróm-8-cyklopentyl-5-metyl-2-metylsulfanyl-8H-pyridop-[2,3-d]lpyrimidin-7-ón



8-Cyklopentyl-6-fluór-5-metyl-2-(4-piperazin-1-ylfenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (1 g, 3,64 mmol) sa rozpustí v 15 ml suchého dimetylformamidu (15 ml) a pridá sa N-brómosukcinimid (0,97 g, 5,45 mmol) a potom benzoylperoxid (0,13 g, 0,5 mmol). Výsledný roztok sa 12 hodín mieša pri 24 °C a zmes sa potom extrahuje medzi etylacetát a vodu. Organická vrstva sa premyje vodou a potom nasýteným vodným roztokom chloridu sodného a potom sa vysuší bezvodým síranom horečnatým. Odstránenie sušidla a odparenie poskytne zlúčeninu uvedenú v názve (0,86 g, 66 %), ktorá sa použije bez ďalšieho čistenia.

Príklad 6

6-Bróm-8-cyklopentyl-5-metyl-2-(4-piperazin-1-ylfenyl-amíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón

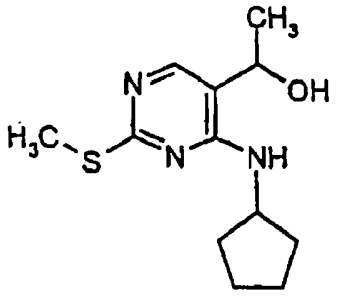


6-Bróm-8-cyklopentyl-5-metyl-2-metylsulfanyl-8H-pyrido[2,3-d]-pyrimidin-7-ón sa oxiduje postupom opísaným v príklade 2. Sulfoxid potom reaguje sa 4-(N-Boc-piperazin-1-yl)anilínom postupom opísaným v príklade 3. N-Boc chrániaca skupina sa odstráni hydrolýzou postupom opísaným vyššie u 8-cyklopentyl-6-fluór-5-metyl-2-metylsulfanyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ónu za získania 6-bróm-8-cyklopentyl-5-metyl-2-(4-piperazin-1-ylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ónu (zlúčenina 35), teplota tavenia >200 °C (rozklad).

$C_{23}H_{27}N_6OBr$ 1,9 TFA: vypočítané C 45,90; H 4,15; N 11,97, nájdené: C 45,53; H 4,09; N 11,76.

Príklad 7

1-(4-Cyklopentylamíno-2-metylsulfanylpyrimidin-5-yl)-etan-1-ol



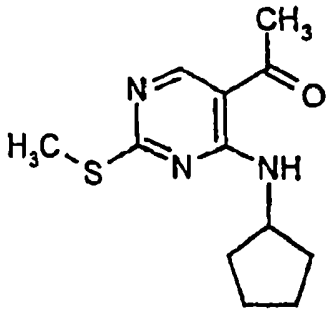
4-Cyklopentylamíno-2-metansulfanylpyrimidín-5-karboxaldehyd (1,1 g; 4,64 mmol) sa rozpustí v tetrahydrofurane (30 ml) v atmosfére dusíka a potom sa ochladí v ľadovom kúpeli. K tomuto číremu roztoku sa pomaly pridá metylmagnéziumbromid (4,4 ml, 13,2 mmol, 3M roztok v éteri). Reakčná zmes sa 1 hodinu mieša v ľadovom kúpeli a potom sa rozloží malým množstvom nasýteného roztoku chloridu amónneho a extrahuje medzi vodu a etylacetát. Vrstvy sa oddelia a vodná sa extrahuje etylacetátom. Spojené organické vrstvy sa premyjú nasýteným vodným roztokom chloridu sodného a potom vysušia bezvodým síranom horečnatým. Po filtrácii sa rozpúšťadlo

odparí vo vákuu za získania zlúčeniny uvedenej v názve vo forme oleja (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).

Príklad 8

1-(4-Cyklopentylamíno-2-metylsulfanylpyrimidin-5-yl)-etanón

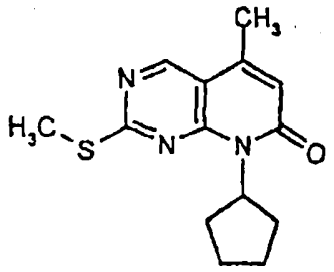


1-(4-Cyklopentylamíno-2-metylsulfanylpyrimidin-5-yl)-etan-1-ol (1,09 g, 4,3 mmol) z príkladu 7 sa rozpustí v 100 ml dichlórmetanu. Roztok sa 2 minúty prebubláva dusíkom. Do reakčnej zmesi sa potom postupne pridajú práškové molekulové sitá (4∏), N-metylmorfolinoxid (1,07 g, 8,6 g) a tetrapropylamóniumperrutenát (0,227 g, 0,645 mmol). Reakčná zmes sa 2 hodiny mieša pri 24 °C, periodicky sa pridáva malé množstvo katalyzátora. Reakčná zmes sa potom chromatograficky čistí na silikagéli (1:1, etylacetát:hexan) za získania zlúčeniny uvedenej v názve vo forme svetlo žltej pevnej látky (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.

Príklad 9

8-Cyklypentyl-5-metyl-2-metylsulfanyl-8H-pyrido[2,3-d]-pyrimidin-7-ón

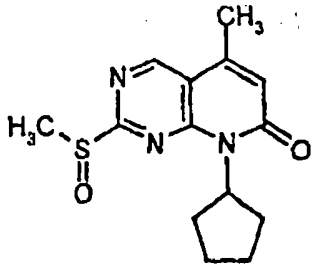


Do banky sa dá 50 ml tetrahydrofuranu a za chladenia na 5 °C sa v atmosfére pridá hydrid sodný (1,05 g, 26,3 mmol, 60% disperzia v minerálnom oleji) a potom 1,0 g trietylfosfónoacetátu. Chladiaci kúpeľ sa odstaví a zmes sa mieša pri 24 °C do získania homogénneho roztoku. Potom sa po kvapkách pridá roztok 1-(4-cyklopentylamíno-2-metylsulfanylpyrimidin-5-yl)-etanónu (3,0 g, 11,9 mmol) v tetrahydrofurane (25 ml). Reakčná zmes sa potom 2 hodiny zahrieva do varu, potom sa ochladí na 24 °C a zriedi 50 ml vody a 50 ml etylacetátu. Po oddelení vrstiev sa organická vrstva vysuší bezvodým síranom horečnatým a zahustí vo vákuu takmer do sucha. Potom sa pridá hexan a zmes sa 5 minút intenzívne mieša a potom sa filtruje za získania zlúčeniny uvedenej v názve vo forme svetlo oranžovej pevnej látky (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).

Príklad 10

8-Cyklopentyl-2-metansulfinyl-5-metyl-8H-pyrido-[2,3-d]pyrimidin-7-ón

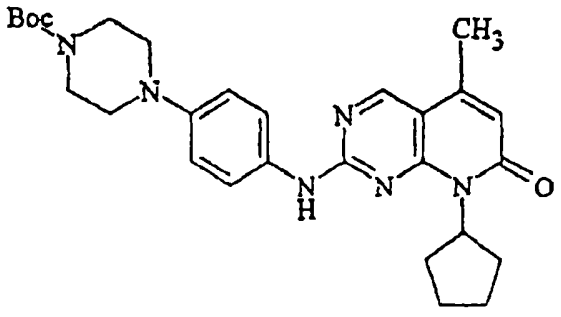


8-Cyklopentyl-5-metyl-2-metylsulfanyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (1,0 g, 3,63 mmol) z príkladu 9 sa rozpustí v dichlórmetane (15 ml) a pridá sa (±)-trans-2-(fenylsulfonyl)-3-fenyloxaziridín. Reakčná zmes sa 12 hodín mieša pri 24 °C a potom sa chromatograficky čistí na silikagéli za elúcie zmesou 2 % metanolu v dichlórmetane za získania sulfoxidu uvedeného v názve vo forme pevnej bielej látky (0,67 g, 64 %).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1,53-2,19 (m, 5H), 2,45 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 5,75-5,84 (m, 1H), 6,64 (s, 1H), 9,19 (s, 1H).

Príklad 11

t-Butylester 4-[4-(8-cyklopentyl-5-metyl-7-oxo-7,9-dihydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-ylamíno)-fenyl]-piperazín-1-karboxylovej kyseliny

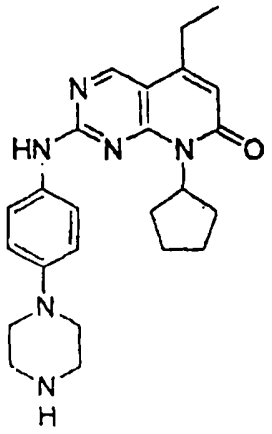


8-Cyklopentyl-2-metansulfinyl-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (0,7 g, 2,4 mmol) z príkladu 10 a 4-(4´-N-Boc-piperazinyl)-anilín sa rozpustí v dimetylsulfoxide (3 ml) a cez noc sa zahrieva na 90 °C. Reakčná zmes sa ochladí na teplotu miestnosti a extrahuje sa medzi vodu a etylacetát. Organická vrstva sa premyje nasýteným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného a potom sa vysuší bezvodým síranom horečnatým. Odstránenie sušidla a zahustenie vo vákuu poskytne zlúčeninu uvedenú v názve vo forme žltej pevnej látky, ktorá sa rekryštalizuje z vody a acetonitrilu, získa sa 0,55 g produktu (45 %).

1H 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. Chrániaca skupinan Boc sa odstráni miešaním v zmesi 1:1 trifluóroctovej kyseliny a dichlórmetanu za získania zlúčeniny 1. Teplota tavenia >215 °C (rozklad).

Príklad 12

8-Cyklopentyl-5-etyl-2-(4-piperazinyl-1-ylfenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 193)



1-(4-Cyklopentylamíno-2-metylsulfanylpyrimidin-5-yl)-propan-1-ol

4-Cyklopentylamíno-2-metylsulfanylpyrimidin-5-karbaldehyd (4,07 g, 17,1 mmol) sa v atmosfére dusíka rozpustí v 60 ml tetrahydrofuranu, zmes sa ochladí v ľadovom kúpeli a k tomuto číremu roztoku sa pomaly pridá EtMgBr (13,4 ml, 40,3 mmol, Aldrich, 3M roztok v éteri). Reakčná zmes sa 15 minút mieša v ľadovom kúpeli, potom sa rozloží malým množstvom nasýteného vodného roztoku chloridu amónneho a extrahuje sa medzi vodu a EtOAc. Vrstvy sa oddelia, organická sa vysuší $MgSO_4$, filtruje a zahustí vo vákuu. Získa sa 1-(4-cyklopentylamíno-2-metylsulfanylpyrimidin-5-yl)-propan-1-ol vo forme oleja (4,55 g, 99 %), ktorý sa použije bez ďalšieho čistenia.

1-(4-Cyklopentylamíno-2-metylsulfanylpyrimidin-5-yl)-propan-1-on

1-(4-Cyklopentylamíno-2-metylsulfanylpyrimidin-5-yl)-propan-1-ol (4,55 g, 17,1 mmol) sa rozpustí v toluéne (80 ml) a potom sa pridá aktivovaný oxid manganičitý (3,72 g, 42,8 mmol, Aldrich, <5 μm, 85 %). Reakčná zmes sa 16 hodín zahrieva do varu, potom sa ochladí na teplotu miestnosti a filtruje sa cez kremelinu. Filtrát sa potom zahustí vo vákuu za získania produktu vo forme svetlo žltého oleja (3,79 g, 84 %).

8-Cyklopentyl-5-etyl-2-metylsulfanyl-8H-pyrido[2,3-d]-pyrimidin-7-ón

V atmosfére dusíka sa do chladeného tetrahydrofuranu (50 ml) pridá NaH (1,23 g, 30,7 mmol, 60% disperzia v minerálnom oleji) a potom trietylfosfónoacetát (6,09 ml, 30,7 mmol). Chladiaci kúpeľ sa odstaví a reakčná zmes sa mieša pri teplote miestnosti do úplného rozpustenia. K pripravenému aniónu sa pomaly pridá roztok 1-(4-cyklopentylamíno-2-metylsulfanyl-pyrimidin-5-yl)-propan-1-olu (3,0 g, 11,9 mmol) v tetrahydrofurane (70 ml). Reakčná zmes sa potom 60 hodín zahrieva do varu. Zmes sa potom ochladí na teplotu miestnosti a zriedi sa vodou a EtOAc. Vrstvy sa oddelia a vodná vrstva sa

extrahuje EtOAc. Spojené organické extrakty sa premyjú nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, vysušia $MgSO_4$, filtrujú a zahustia vo vákuu za získania voskovitej látky. Produkt sa prevrství hexanom a po filtrácii sa získa biela pevná látka (2,67 g, 66 %).

8-Cyklopentyl-5-etyl-2-metylsulfanyl-8H-pyrido-[2,3-d]pyrimidin-7-ón

8-Cyklopentyl-5-etyl-2-metylsulfanyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (2,57 g, 8,88 mmol) sa rozpustí v dichlórmetane (50 ml) a pridá sa 2-benzénsulfonyl-3-fenyloxaziridin. Reakčná zmes sa 16 hodín mieša pri teplote miestnosti a roztok sa odparí za získania oranžového oleja. Potom sa pridá etylacetát a vznikne biela zrazenina. Táto zrazenina sa oddelí filtráciou a premyje sa hexanom za získania pevnej bielej látky (2,12 g, 78 %).

t-Butylester 4-[4-(8-cyklopentyl-5-etyl-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-2-ylamíno)-fenyl]-piperazín-1-karboxylovej kyseliny

8-Cyklopentyl-5-etyl-2-metansulfinyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (sulfoxid, 0,2 g, 0,654 mmol) a 4-(4´-N-Boc-piperazinyl)-anilín sa rozpustí v dimetylsulfoxide (5 ml) a zmes sa 16 hodín zahrieva na 70 °C. Reakčná zmes sa ochladí na teplotu miestnosti a extrahuje sa medzi vodu a EtOAc. Organická vrstva sa premyje nasýteným vodným roztokom chloridu sodného a potom sa vysuší $MgSO_4$. Po filtrácii a zahustení vo vákuu sa získa oranžová pevná látka, ktorá sa chromatograficky čistí na silikagéli za získania produktu vo forme žltej pevnej látky (0,160 g, 47 %).

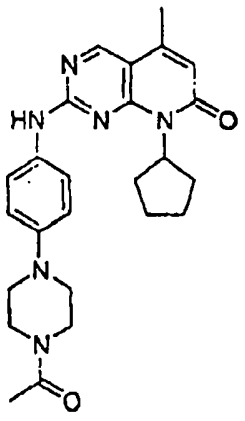
8-Cyklopentyl-5-etyl-2-(4-piperazin-1-ylfenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (235)

t-Butylester 4-[4-(8-cyklopentyl-5-etyl-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-2-ylamíno)-fenyl]-piperazín-1-karboxylovej kyseliny sa rozpustí v dichlórmetane (2 ml) a pridá sa trifluóroctová kyselina (0,5 ml). Zmes sa 15 hodín mieša pri teplote miestnosti, rozpúšťadlo sa odparí a pevná látka sa suspenduje v dietyléteri. Zmes sa filtruje za získania chumáčikov šedej pevnej látky (128 mg, 75 %).

^{1}H NN4R (400 MHz, DMSO-d6): 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 pro $C_{23}H_{30}N_6O$ + 1,21 TFA.

Príklad 13

2-[4-(4-Acetylpiperazin-1-yl)-fenylamíno]-8-cyklopentyl-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 198)

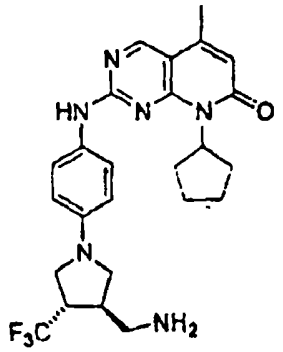


1-[4-(4-Amínofenyl)-piperazin-1-yl]-etan (0,075 g, 0,343 mmol) a 8-cyklopentyl-5-metyl-2-metansulfinyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (0,100 g, 0,343 mmol) sa rozpustí v DMSO (5ml) a zmes sa 16 hodín zahrieva na 70 °C. Potom sa pridá ďalších 20 mg anilínu a zahrievanie pokračuje ďalšie 4 hodiny. Reakčná zmes sa ochladí na teplotu miestnosti a extrahuje sa medzi vodu a EtOAc. Organická vrstva sa premyje nasýteným vodným roztokom chloridu sodného a potom sa vysuší $MgSO_4$. Filtrácia a zahustenie vo vákuu poskytne oranžovú pevnú látku, ktorá sa

chromatograficky čistí na silikagéli za získania žltej pevnej látky (0,049 g, 32 %). Teplota tavenia 261-263 °C.

Príklad 14

2-[4-((3R,4S)-Amínometyltrifluórmetylpyrrolidin-1-yl)-fenylamíno]-8-cyklopentyl-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 216)



t-Butylester [(3R,4S)-1-(4-amínofenyl)-trifluórmetylpyrrolidin-3-ylmetyl]-karbamovej kyseliny

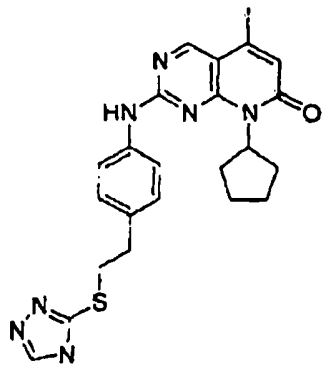
t-Butylester ((3S,4S)-4-trifluórmetylpyrrolidin-3-ylmetyl)-karbamovej kyseliny (1,0 g, 3,72 nunol), p-fluórnitrobenzén (0,36 ml, 3,38 mmol) a diizopropyletylamín (0,65 ml, 3,72 mmol) sa rozpustí v acetonitrile (10 ml) a 24 hodín sa zahrieva do varu. Rozpúšťadlo sa odstráni a zmes sa prevrství na hexane a filtruje sa za získania surovej žltej pevnej látky (1,4 g). Táto látka sa rozpustí v tetrahydrofurane a pridá sa Raneyov nikel a vodík, dokiaľ neskončí zmena tlaku. Po odstránení katalyzátora filtráciou sa získa odparením rozpúšťadla produkt anilínu, ktorý sa použije bez ďalšieho čistenia.

t-Butylester {(3R, 4S)-[4-(8-cyklopentyl-5-metyl-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-2-ylamíno)-fenyl]-trifluórmetylpyrrolidin-3-ylmetyl}-karbamovej kyseliny (222)

t-Butylester [(3R,4S)-1-(4-amínofenyl)-trifluórmetylpyrrolidin-3-ylmetyl]-karbamovej kyseliny a 8-cyklopentyl-5-metyl-2-metansulfinyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón sa spoja a odchránia podľa opisu uvedeného vyššie v príklade 11. CHN pre $C_{25}H_{29}N_6OF_3$ + 1,6 TFA; teplota tavenia >130 °C (rozklad).

Príklad 15

9-Cyklopentyl-5-metyl-2-{4-[2-(4H-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-etyl]-fenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón
(zlúčenina 222)



4-[2(4H-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-etyl]-fenylamín

Do suspenzie hexanom premytého 60% hydridu sodného (0,83 g) v dimetylformamide (5 ml) sa pri 0 °C po častiach pridá roztok 1-merkapto-1,2,4-triazolu (2,0 g) v dimetylformamide (10 ml). Po 45 minútach sa pridá 4-nitrofenetylbromid (4,1 g) a reakčná zmes sa 18 hodín mieša pri teplote miestnosti. Potom sa pridá 1M chlórovodíková kyselina (70 ml) a vodná fáza sa extrahuje dietyléterom (3 x 100 ml). Spojené organické extrakty sa zahustia do sucha a výsledná pevná látka sa oddelí, premyje sa dietyléterom (2 x 10 ml) a vysuší za získania nitrobenzénového medziproduktu (3,17 g); MS: MH^+ 251; MH^- 248,9. Roztok tohto medziproduktu (1,0 g) sa redukuje za použitia Raneyovho niklu (0,5 g) a vodíka v tetrahydrofurane (100 ml). Vzorka sa

zahustí do sucha za získania zlúčeniny uvedenej v názve (0,88 %), MS: MH^+ 221; MH^- 219.

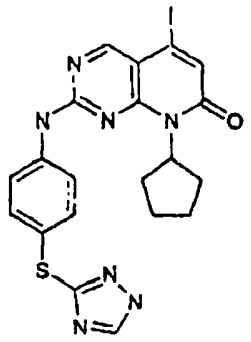
8-Cyklopentyl-5-metyl-2-{4-[2-(4H-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-etyl]-fenylamíno}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón

Roztok 8-cyklopentyl-5-metyl-2-metansulfinyl-8H-pyrido[2,3-d]-pyrimidin-7-ónu (0,02 g), 4-[2(4H-[1,2,4]triazol-3-yl-sulfanyl)-etyl)-fenylamínu (0,0166 g) a trifluóroctovej kyseliny (0,06 ml) vo 2 ml acetonitrilu sa zahrieva 18 hodiny na 80 °C. Zmes sa potom ochladí a rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu. Potom sa pridá 1M roztok hydroxidu sodného (4 ml) a vodná fáza sa extrahuje dietyléterom (3 x 4 ml); po prvej extrakcii sa pridá chlorid sodný (20 mg). Vodná vrstva sa okyslí na pH 1 a extrahuje sa zmesou etylacetát/dichlórmetan (9:1) (3 x 4 ml). Spojené organické extrakty sa zahustia do sucha a chromatograficky čistia na silikagéli za elúcie gradientom etylacetátu 60 % až 100 % v hexane. Zahustenie príslušných frakcií poskytne zlúčeninu 222 (0,014 g).

^1H NMR (d6-DMSO): δ 1,58 (2H, m), 1,7 (2H, m), 1,89 (2H, m), 2,2 (2H, m), 1,38 (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), 8,79 (1H, s).

Príklad 16

8-Cyklopentyl-5-metyl-2-[4-(1H-[1,2,4]triazol-3-yl-sulfanyl)-fenylamíno]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 223)



4-(1H-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-fenylamín

Do suspenzie hexanom premytého 60% hydridu sodného (1,16 g) v dimetylformamide (10 ml) sa pri 0 °C po kvapkách pridá roztok 3-merkapto-1,2,4-triazolu (4,0 g) v dimetylformamide (20 ml). Po 20 minútach sa pridá 1-fluór-4-nitrobenzén (5 g) v dimetylformamide (20 ml) a reakčná zmes sa 2 hodiny mieša pri teplote miestnosti a potom 18 hodín pri 60 °C. Potom sa pridá 1M chlórovodíková kyselina (100 ml) a pevná látka sa oddelí a vysuší. Druhá časť pevnej látky (2,1 g) sa získa kryštalizáciou materských lúhov. Spojené podiely pevnej látky sa rozpustia v dichlórmetane (300 ml) a pridá sa 1M hydroxid sodný (200 ml). Organická vrstva sa extrahuje 1M hydroxidom sodným (100 ml) a spojené vodné fázy sa extrahujú dichlórmetanom (2 x 300 ml) a potom sa okyslia na pH = 1. Vzniknutá pevná látka sa oddelí a vysuší za získania nitrobenzénového derivátu (1,96 g). Tento produkt sa redukuje Raneyovým niklom a vodíkom v tetrahydrofurane (100 ml). Po odstránení katalyzátora sa vzorka zahustí do sucha za získania požadovaného produktu (1,7 g), MS: MH^+ 192,9; MH^- 190,0.

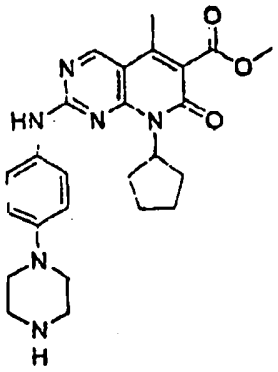
8-Cyklopentyl-5-metyl-2-[4-(1H-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-fenylamíno]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón

Táto zlúčenina sa pripraví z 4-(1H-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-fenylamínu a 8-cyklopentyl-5-metyl-2-metansulfinyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ónu postupom opísaným v príklade 15 za získania zlúčeniny 223.

^{1}H NMR (D6-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, šs), 8,82 (1H, s).

Príklad 17

Metylester 8-cyklopentyl-5-metyl-7-oxo-2-(4-piperazin-1-yl-fenylamíno)-7,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidín-6-karboxylovej kyseliny (zlúčenina 224)



t-Butylester 4-[(4-(6-Bróm-8-cyklopentyl-5-metyl-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-2-ylamíno)-fenyl]-piperazín-1-karboxylovej kyseliny (300 mg, 0,515 mmol), $Pd(OAc)_2$ (23 mg, 0,05 mmol), 1,2-bis((difenylfosfíno)-propan (64 mg, 0,155 mmol) a trietylamín (0,18 ml, 1,1,9 mmol) sa rozpustia v metanole a zavedie sa atmosféra CO (500 PSI). Reakčná zmes sa 14 hodín zahrieva na 100 °C a potom sa ochladí na 24 °C. Po odparení rozpúšťadla sa zvyšok chromatograficky čistí na silikagéli (45 % až 50 % EtOAc v hexane) za získania žltého eleja. Tento

olej sa rozpustí v dichlórmetane (10 ml) a pri teplote miestnosti sa pridá 2M HCl v dietyléteri (10 ml). Vznikne biela zrazenina, zmes sa 3 hodiny mieša pri teplote miestnosti a potom sa odparí rozpúšťadlo. Zvyšok sa suspenduje v bezvodom dietyléteri a potom sa oddelí filtráciou, získa sa zlúčenina uvedená v názve vo forme žltej pevnej látky (34 mg), teplota tavenia 195-205 °C.

^{1}H NMR (d6-DMSO): δ 1,52 (šs, 2H), 1,71 (šs, 2H), 1,82 (s, 1H), 2,14 (šs, 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), 9,85 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 9,97 (s, 1H).

Príklad 18

Postupmi opísanými v príkladoch 1 až 17 a schémach 1 a 2 sa pripravia aj nasledujúce zlúčeniny:

(a) soľ trifluóroctovej kyseliny a 8-cyklopentyl-5-metyl-2-(4-piperazin-1-ylfenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ónu (zlúčenina 1), teplota tavenia >215 °C (rozklad);

(b) 8-(1-metyletyl)-5-metyl-2-(4-piperazin-1-ylfenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 2), teplota tavenia >235 °C (rozklad);

(c) 8-cyklopentyl-5-metyl-2-(4-fluóro-3-metylfenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 3);

(d) 8-(1-metyletyl)-5-metyl-2-(4-fluór-3-metylfenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyridin-7-ón (zlúčenina 4);

(e) 9-cyklohexyl-5-metyl-2-(4-fluór-3-metylfenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 5);

(f) 8-cyklohexyl-5-metyl-2-[4-(4-propanoylpiperazin-1-yl)-fenylamíno]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 6);

(g) soľ trifluóroctovej kyseliny a 8-cyklopentyl-5-metyl-2-[4-(4-propanoylpiperazin-1-yl)fenylamíno]-8H-pyrido[2,3-d]-pyrimidin-7-ónu (Zlúčeniny 7), teplota tavenia 235-237 °C;

(h) 8-(1-metyletyl)-5-metyl-2-[4-(4-propanoylpiperazin-1-yl)fenylamíno]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 8);

(i) 8-cyklohexyl-5-metyl-2-(4-piperazin-1-ylfenylamíno)-8H-pyrido[2,3 -d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 9);

(j) 8-cyklopentyl-5-metyl-2-(4-pyridylfenylamíno)-8H-pyrido-[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 10);

(k) 8-(1-metyletyl)-5-metyl-2-(4-pyridylfenylamíno)-8H-pyrido-[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 11);

(l) soľ trifluóroctovej kyseliny a 8-cyklopentyl-5-metyl-2-[4-(3-amínopyrrolidinyl)fenylamíno]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ónu (zlúčenina 12), teplota tavenia > 195 °C (rozklad);

(m) 8-(1-metyletyl)-5-metyl-2-[4-(3-amínopyrrolidinyl)-fenylamíno]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 13), teplota tavenia >227-229 °C;

(n) N-(1-{4-[(8-cyklopentyl-5-metyl-7-oxo(8-hydropyridíno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl))amíno]fenyl)pyrrolidin-3-yl)-3,3-dimetylbutanamid (zlúčenina 14);

(o) N-(1-{4-[(5-metyl-8-(1-metyletyl)-7-oxo(8-hydropyridíno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl))amíno]fenyl]pyrrolidin-3-yl)-3,3-dimetylbutanamid (zlúčenina 15);

(p) 8-cyklopentyl-5-metyl-2-(3-chlór-4-piperazin-1-yl-fenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 16), teplota tavenia 234-237 °C;

(q) 8-cyklohexyl-5-metyl-2-(3-chlór-4-piperazin-1-ylfenyl-amíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 17);

(r) 8-(1-metyletyl)-5-metyl-2-(3-chlór-4-piperazin-1-yl-fenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 18);

(s) 8-cyklopentyl-6-fluór-5-metyl-2-(3-chlór-4-piperazin-1-yl-fenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 19);

(t) 8-cyklohexyl-6-fluór-5-metyl-2-(3-chlór-4-piperazin-1-yl-fenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 21);

(u) 8-(1-metyletyl)-6-fluór-5-metyl-2-(3-chlór-4-piperazin-1-yl- fenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 20);

(v) 8-cyklopentyl-5-metyl-2-(3-chlór-4-morfolin-4-ylfenyl-amíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 22);

(w) 8-(1-metyletyl)-5-metyl-2-(3-chlór-4-morfolin-4-ylfenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 23);

(x) 8-cyklohexyl-5-metyl-2-(3-chlór-4-morfolin-4-ylfenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 24);

(y) 2-({3-chlór[4-(3-morfolin-4-ylpropyl)piperidyl]fenyl)-amíno)-8-cyklopentyl-5-metyl-8-cyklropyridíno[2,3-d]-pyrimidin-7-ón (zlúčenina 25);

(z) 2-({3-chlór-4-[4-(3-morfolin-4-ylpropyl)piperidyl]fenyl}-amíno)-8-(1-metyletyl)-5-metyl-8-hydropyridíno[2,3-d]pyrimi-din-7-ón (zlúčenina 26);

(aa) 2-({3-chlór-4-[4-(3-morfolin-4-ylpropyl)piperidyl]-fenyl}amíno-8-cyklohexyl-5-metyl-8-hydropyridíno[2,3-d]-pyrimidin-7-ón (zlúčenina 27);

(bb) 2-({3-chlór-4-[4-(3-piperazinylpropyl)piperidyl]fenyl}-amíno)-8-cyklopentyl-6-fluór-5-metyl-8-hydropyridíno[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 28);

(cc) 2-({3-chlór-4-[4-(3-piperazinylpropyl)piperidyl)fenyl)}-amíno)-8-(1-metyletyl)-6-fluór-5-metyl-8-hydropyridíno[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 29);

(dd) 2-({3-chlór-4-[4-(3-piperazinylpropyl)piperidyl]fenyl)-amíno)-8-cyklohexyl-6-fluór-5-metyl-8-hydropyridíno[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 30), teplota tavenia >80 °C (rozklad);

(ee) 2-({3-chlór-4-[4-(3-piperazinylpropyl)piperidyl]fenyl)-amíno)-8-cyklopentyl-5-metyl-8-hydropyridíno[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 31),

(ff) 2-({3-chlór-4-[4-(3-piperazinylpropyl)piperidyl]fenyl}amíno)-8-(1-metyletyl)-5-metyl-8-hydropyridíno[2,3-d]-pyrimidin-7-ón (zlúčenina 32);

(gg) 2-({3-chlór-4-[4-(3-piperazinylpropyl)piperidyl]fenyl}-cyklohexyl-5-metyl-8-hydropyridíno[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 33),

(gg2) trifluóracetát 8-cyklopentyl-2-[4-(piperazin-1-yl)-fenylamíno]-6-fluór-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ónu (zlúčenina 34), teplota tavenia 254-255 °C;

(gg3) trifluóracetát 8-cyklopentyl-2-[4-(piperazin-1-yl)-fenylamíno]-6-bróm-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ónu (zlúčenina 35), teplota tavenia >200 °C;

(hh) hydrochlorid 9-cyklopentyl-2-[4-(3,5-dimetylpiperazin-1-yl)-fenylamíno]-6-fluór-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ónu (zlúčenina 36), teplota tavenia >220 °C;

(ii) 8-cyklopentyl-2-(3-fluór-4-piperazin-1-ylfenylamíno)-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 37);

(jj) hydrochlorid 6-bróm-8-cyklopentyl-2-[4-(3,5-dimetyl-piperazin-1-yl)-fenylamíno)-5-metyl-8H-pyrido)[2,3-d]-pyrimidin-7-ónu (zlúčenina 38), teplota tavenia >230 °C;

(kk) 8-cyklopentyl-6-fluór-2-(3-fluór-4-piperazin-1-yl-fenyl-amíno)-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 39);

(ll) 6-bróm-8-cyklopentyl-2-(3-fluór-4-piperazin-1-yl-fenyl-amíno)-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 40);

(mm) hydrochlorid 8-cyklopentyl-2-[4-(3,5-metylpiperazin-1-yl)-fenylamíno]-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ónu (zlúčenina 41);

(nn) 2-(3-chlórpiperazin-1-ylfenylamíno)4-cyklopentyl-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pirimidin-7-ón (zlúčenina 42);

(oo) 2-(3-chlór-4-piperazin-1-ylfenylamíno)-8-cyklopent-yl-6-fluór-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 43);

(pp) 6-bróm-2-(3-chlór-4-piperazin-1-ylfenylamíno)-8-cyklo-pentyl-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pirimidin-7-ón (zlúčenina 44);

(qq) trifluóracetát 8-cyklopentyl-5-metyl-2-(4-morfolin-4-ylfenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ónu (zlúčenina 45), teplota tavenia 227-229 °C;

(rr) 9-cyklopentyl-6-fluór-5-metyl-2-(4-morfolin-4-yl-fenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 46);

(ss) 6-bróm-8-cyklopentyl-5-metyl-2-(4-morforfolin-4-yl-fenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 47);

(tt) 8-cyklopentyl-2-(3-fluór-4-morfolin-4-ylfenylamíno]-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 48);

(uu) 8-cyklopentyl-6-fluór-2-(3-fluór-4-morfolin-4-ylfenylamíno)-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 49);

(vv) 6-bróm-8-cyklopentyl-2-(3-fluór-4-morfolin-4-ylfenylamíno)-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón; (zlúčenina 50);

(ww) 2-(3-chlór-4-morfolin-4-ylfenylamíno)-8-cyklopentyl- 5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 51);

(xx) 2-(3-chlór-4-morfolin-4-ylfenylamíno)-8-cyklopentyl-6-fluór-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 52);

(yy) 6-bróm-2-(3-chlór-4-morfolin-4-ylfenylamíno)-8-cyklopentyl-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 53);

(zz) 9-cyklopentyl-5-metyl-2-{4-[4-(2,2,2-trifluóretyl)-piperazin-1-yl]-fenylamíno}-8H-pyrido[2,3d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 54), teplota tavenia 198-199 °C;

9-cyklopentyl-6-fluór-5-metyl-2-{4-[4-(2,2,2-trifluóretyl)-piperazin-1-yl)-fenylamíno}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 55);

6-bróm-8-cyklopentyl-5-metyl-2-{4-[4-(2,2,2-trifluóretyl)-piperazin-1-yl)-fenylamíno}-8H-pyrido[2,3-d]-pyrimidin-7-ón (zlúčenina 56);

trifluóracetát 8-cyklopentyl-5-metyl-2-{4-[4-(3-piperazin-1-ylpropyl)-piperidin-1-yl]-fenylamíno}-8H-pyrido[2,3-d]-pyrimidin-7-ónu (zlúčenina 57), teplota tavenia >80 °C (rozklad);

8-cyklopentyl-6-fluór-5-metyl-2-{4-[4-(3-piperazin-1-yl-propyl)piperidin-1-yl]-fenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 58), teplota tavenia >230 °C;

6-bróm-8-cyklopentyl-5-metyl-2-{4[4-(3-morfolin-4-ylpropyl)-piperidin-1-yl]fenylamíno}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 59);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-{4-[4-morfolin-4-ylpropyl)piperidin-1-yl]-fenylamíno}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 60);

8-cyklopentyl-6-fluór-5-metyl-2-{4-[4-(3-morfolin-4-ylpropyl)-piperidin-1-yl]-fenylamíno}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 61);

6-bróm-8-cyklopentyl-5-metyl-2-{4-[4-(3-morolin-4-ylpropyl)-piperidin-1-yl]-fenylamíno}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 62);

6-bróm-8-cyklopentyl-5-metyl-2-{4-[4-(3-morfolin-4-ylpropyl)-piperidin-1-yl]-fenylamíno}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 63);

2-(4-{4-[3-(3-amínopyrrolidin-1-yl)-propyl]-piperidin-1-yl}-fenylamíno)-8-cyklopentyl-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 64);

2-(4-{4-[3-(3-minopyrrolidin-1-yl)-propyl]-piperidin-1-yl}-fenylamíno)-8-cyklopentyl-6-fluór-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]-pyrimidin-7-ón (zlúčenina 65);

2-(4-{4-[3-(3-amínopyrrolidin-1-yl)-propyl]-piperidin-1-yl}-fenylamíno)-6-bróm-8-cyklopentyl-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 66);

8-cyklopetyl-2-{3-fluór-4-[4-(3-piperazin-1-ylpropyl)piperidin-1-yl]-fenylamíno}-5-metyl-8H-pyrimidin-7-ón (zlúčenina 67);

8-cyklopentyl-6-fluór-2-{3-fluór-4-[4-(3-piperazin-1-ylpropy)piperidin-1-yl]fenylamíno}-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 68);

6-bróm-8-cyklopentyl-2-{3-fluór-4-piperazin-1-ylpropyl)piperidin-1-yl]fenylamíno}-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 69);

8-cyklopentyl-2-{3-fluór-4-[4-(3-morfolin-4-ylpropyl)-piperidin-1-yl]-fenylamíno}-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-om (zlúčenina 70);

8-cyklopentyl-6-fluór-2-{3-fluór-4-[4-(3-morfolin-4-ylpropyl)-piperidin-1-yl]fenylamíno}-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 71);

6-Bróm-8-cyklopentyl-2-{3-fluór-4-[4-(3-morfolin-4-ylpropyl)-piperidin-1-yl]fenylamíno}-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 72);

2-[4-(3-Amíno-pyrrolidin-1-yl)-fenylamíno]-8-cyklopentyl-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-ón (zlúčenina 73), teplota tavenia >215 °C;

2-[4-(3-amínopyrrolidin-1-yl)fenylamíno]-8-cyklpentyl-6-fluór-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 74);

2-[4-(3-amínopyrrolidin-1-yl)fenylamíno]-6-bróm-8-cyklopentyl-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 75);

2-[4-(3-amínopyrrolidin-1-yl)-3-fluórfenylamíno]-8-cyklopentyl-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 76);

2-[4-(3-Amíno-pyrrolidin-1-yl)-3-fluórfenylamíno]-8-cyklopentyl-6-fluór-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 77);

2-[4-(3-Amíno-pyrrolidin-1-yl)-3-fluórfenylamíno]-6-bróm-8-cyklopentyl-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 78);

trifluóracetát 8-cyklopentyl-5-metyl-2-{4-[3-(2,2,2-trifluóretylamíno)pyrrolidin-1-yl]fenylamíno}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ónu (zlúčenina 79), teplota tavenia vyššia ako 160 °C (za rozkladu);

8-Cyklopentyl-6-fluór-5-metyl-2-{4-[3-(2,2,2-trifluóretylamíno)pyrrolidin-1-yl]fenylamíno}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 80);

6-Bróm-8-cyklopentyl-5-metyl-2-{4-[3-(2,2,2-trifluóretylamíno)pyrrolidin-1-yl]fenylamíno}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 81);

trifluóracetát 2-[4-(3-amíno-pyrrolidin-1-yl)-3-chlórfenylamíno]-8-cyklopentyl-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ónu (zlúčenina 82), teplota tavenia >215 °C (za rozkladu);

2-[4-(3-amínopyrrolidin-1-yl)-3-chlórfenylamíno]-8-cyklopentyl-6-fluór-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 83), teplota tavenia 221 °C;

2-[4-(3-amínopyrrolidin-1-yl)-3-chlórfenylamíno]-6-bróm-8-cyklopentyl-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 84);

2-[4-(3-Amínometyl-4-trifluórmetylpyrrolidin-1-yl)fenylamíno]-8-cyklopentyl-5-metyl-8H-pyrido [2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 85);

2-[4-(3-Amínometyl-4-trifluórmetyl-pyrrolidin-1-yl)fenylamíno]-8-cyklopentyl-6-fluór-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 86);

2-[4-(3-Amínometyl-4-trifluórmetylpyrrolidin-1-yl)fenylamíno]-6-bróm-8-cyklopentyl-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 87);

2-[4-(3-Trifloretylamínometylpyrrolidin-1-yl)fenylamíno]-8-cyklopentyl-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 88);

2-[4-(3-Trifloretylamínometylpyrrolidin-1-yl)fenylamíno]-8-cyklopentyl-6-fluór-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 89);

2-[4-(3-Trifloretylamínometylpyrrolidin-1-yl)fenylamíno]-6-bróm-8-cyklopentyl-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 90;

Hydrochlorid 8-cyklopentyl-2-[4-(3,3-dimetylpiperazin-1-yl)-fenylamíno]-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ónu (zlúčenina 91), teplota tavenia > 150 °C (za rozkladu);

8-Cyklopentyl-2-[4-(3,3-dimetylpiperazin-1-yl)fenylamíno]-6-fluór-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 92);

Hydrochlorid 6-bróm-g-cyklopentyl-2-[4-(3,3-dimetylpiperazin-1-yl)fenylamíno]-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ónu (zlúčenina 93), teplota tavenia > 200 °C (za rozkladu);

8-Cyklopentyl-5-metyl-2-[4-(3,3,4-trimetylpiperazin-1-yl)fenylamíno]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 94);

8-Cyklopentyl-6-fluór-5-metyl-2-[4-(3,3,4-trimetylpiperazin-1-yl)fenylamíno]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 95);

6-Bróm-8-cyklopentyl-5-metyl-2-[4-(3,3,4-trimetylpiperazin-1-yl)fenylamíno]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 96);

2-[4-(4-Acetyl-piperazin-1-yl)-fenylamíno]-8-cyklopentyl-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 97;

2-[4-(4-acetylpiperazin-1-yl)fenylamíno]-8-cyklopentyl-6-fluór-5-metyl-8Hpyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 98), teplota tavenia 267 až 269 °C;

2-[4-(4-Acetyl-1-yl)-fenylamíno]-6-bróm-8-cyklopentyl-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 99);

8-Cyklopentyl-2-{4-[4-(2-hydroxyetyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl]fenylamíno}-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 100), teplota tavenia 156 až 159 °C;

8-Cyklopentyl-6-fluór-2-{4-[4-(2-hydroxyetyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl]fenylamíno}-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 101);

6-Bróm-8-cyklopentyl-2-{4-[4-(2-hydroxyetyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl]fenylamíno}-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 102);

Hydrochlorid 8-cyklopentyl-5-metyl-2-(4-perhydro-1,4-diazepin-1-ylfenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ónu (zlúčenina 103), teplota tavenia 172 °C (za rozkladu);

Hydrochlorid 8-cyklopentyl-6-fluór-5-metyl-2-(4-perhydro-1,4-diazepin-1-ylfenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ónu (zlúčenina 104), teplota tavenia 192 °C (za rozkladu);

6-Bróm-8-cyklopentyl-5-metyl-2-(4-perhydro-1,4-diazepin-1-ylfenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 105);

8-Cyklopentyl-5-metyl-2-[4-(4-metylpiperazin-1-yl)fenylamíno]-8H)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 106), teplota tavenia 211 až 213 °C;

8-cyklopentyl-6-fluór-5-metyl-2-[4-(4-metylpiperazin-1-yl)fenylamíno]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 107);

6-Bróm)-8-cyklopentyl-5-metyl-2-[4-(4-metylpiperazin-1-yl)fenylamíno]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 108);

8-Cyklopentyl-5-metyl-2-[4-(4-metylperhydro-1,4-diazepin-1-yl)fenylamíno]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 109), teplota tavenia vyššia ako 185 °C (za rozkladu);

8-Cyklopentyl-6-fluór-5-metyl-2-[4-(4-metylperhydro-1,4-diazepin-1-yl)fenylamíno]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 110),

6-Bróm-8-cyklopentyl-5-metyl-2-[4-(4-metylperhydro-1,4-diazepin-1-yl)fenylamíno]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 111),

{4-[4-(8-cyklopentyl-5-metyl-7-oxo-7,8-dihydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-ylamíno)fenyl]piperazin-1-yl}octová kyselina (zlúčenina 112);

{4-[4-(8-cyklopentyl-6-fluór-5-metyl-7-oxo-7,8-dihydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-ylamíno)fenyl]piperazin-1-yl}octová kyselina (zlúčenina 113);

{4-[4-(6-bróm-8-cyklopentyl-5-metyl-7-oxo-7,8-dihydro-pyrido-[2,3-d]pyrimidin-2-ylamíno)fenyl]piperazin-1-yl}octová kyselina (zlúčenina 114);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-(4-{4-[3-(1H-tetrazol-5-yl)propyl]-piperidin-1-yl}fenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 115);

8-cyklopentyl-6-fluór-5-metyl-2-(4-{4-[3-(1H-tetrazol-5-yl)-propyl]piperidin-1-yl}fenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 116);

6-bróm-8-cyklopentyl-5-metyl-2-(4-{4-[3-(1H-tetrazol-5-yl)propyl]piperidin-1-yl}fenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 117);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-(4-{4-[3-(5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-ylsulfanyl)propyl]piperidin-1-yl}fenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 118);

8-cyklopentyl-6-fluór-5-metyl-2-(4-{4-[3-(5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-ylsulfanyl)propyl]piperidin-1-yl}fenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 119);

6-bróm-8-cyklopentyl-5-metyl-2-(4-{4-[3-(5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-ylsulfanyl)propyl]piperidin-1-yl}fenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 120);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-(4-{4-[3-(5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-ylsulfanyl)propyl]piperidin-1-yl}fenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 121);

8-cyklopentyl-6-fluór-5-metyl-2-(4-{4-[3-(5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-sulfinyl)propyl]piperidin-1-yl}fenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 122);

6-bróm-8-cyklopentyl-5-metyl-2-(4-{4-[3-(5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-sulfinyl)propyl]piperidin-1-yl}fenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 123);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-(4-{4-[3-(5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-sulfonyl)propyl]piperidin-1-yl}fenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 124);

8-cyklopentyl-6-fluór-5-metyl-2-(4-{4-[3-(5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-sulfonyl)propyl]piperidin-1-yl}fenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 125);

6-bróm-8-cyklopentyl-5-metyl-2-(4-{4-[3-(5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-sulfonyl)propyl]piperidin-1-yl}fenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 126);

N-(2-{1-[4-(8-cyklopentyl-5-metyl-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-2-ylamíno)fenyl]piperidin-4-yl}etyl)-N-hydroxyacetamid (zlúčenina 127);

N-(2-{1-[4-(8-cyklopentyl-6-fluór-5-metyl-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-2-ylamíno)fenyl]piperidin-4-yl}etyl)-N-hydroxyacetamid (zlúčenina 128);

N-(2-{1-[4-(6-bróm-8-cyklopentyl-5-metyl-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-2-ylamíno)fenyl]piperidin-4-yl}etyl)-N-hydroxyacetamid (zlúčenina 129);

N-(3-{1-[4-(8-cyklopentyl-5-metyl-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-2-ylamíno)fenyl]piperidin-4-yl}propyl)-N-hydroxyacetamid (zlúčenina 130);

N-(3-{1-[4-(8-cyklopentyl-6-fluór-5-metyl-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-2-ylamíno)fenyl]piperidin-4-yl}propyl)-N-hydroxyacetamid (zlúčenina 131);

N-(3-{1-[4-(6-bróm-8-cyklopentyl-5-metyl-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-2-ylamíno)fenyl]piperidin-4-yl}propyl)-N-hydroxyacetamid (zlúčenina 132);

2-(benzofuran-5-ylamíno)-8-cyklopentyl-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 133);

8-cyklopentyl-2-(1H-indol-5-ylamíno)-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 134);

2-(benzo[b]tiofén-5-ylamíno)-8-cyklopentyl-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 135);

8-cyklopentyl-2-(2,3-dimetyl-1H-indol-5-ylamíno)-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 136);

2-(9H-karbazol-3-ylamíno)-8-cyklopentyl-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 137);

8-cyklopentyl-2-(1H-indazol-5-ylamíno)-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 138);

2-(2-acetyl-benzofuran-5-ylamíno)-8-cyklopentyl-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 139);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-(4-morfolin-4-ylfenylamíno)-8H-pyrido-[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 140);

8-cyklopentyl-2-[4-(3,5-dimetylpiperazin-1-yl)fenylamíno]-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 141);

trifluóracetát 2-(3-chlór-4-piprazin-1-ylfenylamíno)-8-cyklopentyl-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ónu (zlúčenina 142), teplota tavenia 234 až 237 °C;

8-cyklopentyl-5-metyl-2-(4-piperidin-1-ylfenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 143);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-[4-(4-metylpiperazin-1-yl)fenylamíno]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 144);

N-{1-[4-(8-cyklopentyl-5-metyl-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-pyrimidin-2-ylamíno)fenyl]piperidin-4-yl}acetamid (zlúčenina 145);

trifluóracetát 8-cyklopentyl-5-metyl-2-(4-piperazin-1-ylfenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ónu (zlúčenina 146), teplota tavenia 237 až 240 °C;

8-cyklopentyl-6-fluór-5-metyl-2-(4-piperazin-1-ylfenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 147), teplota tavenia 254 až 255 °C;

6-jód-8-cyklopentyl-5-metyl-2-(4-piperazin-1-ylfenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 148);

trifluóracetát 2-[3-chlór-4-(3-amínopyrrolidin-1-yl)fenylamíno]-8-cyklopentyl-5-metyl-8H-pyrido[2,3-

d]pyrimidin-7-ónu (zlúčenina 149), teplota tavenia vyššia ako 215 °C (za rozkladu);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-[4-(4-2,2,2-trifluóretyl)piperazin-1-ylfenylamíno]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 150), teplota tavenia 198 až 199 °C;

8-cyklopentyl-2-(4-fluórfenylamíno)-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 151), teplota tavenia 217 až 220 °C;

8-cyklopentyl-5-metyl-2-fenylamíno-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 152), teplota tavenia 180 až 183 °C;

8-cyklopentyl-2-(3,4-dichlórfenylamíno)-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 153), teplota tavenia 225 až 230 °C;

trifluóracetát 8-izopropyl-5-metyl-2-(4-piperazin-1-ylfenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ónu (zlúčenina 154), teplota tavenia 217 až 220 °C;

8-izopropyl-5-metyl-2-[4-(4-propionylpiperazin-1-yl)fenylamíno]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 155);

8-cyklohexyl-5-metyl-2-(4-piperazin-1-ylfenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 156);

2-{4-[4-(3-morfolin-4-ylpropyl)piperidin-1-yl]fenylamíno}-8-cyklohexyl-6-fluór-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 157, teplota tavenia 2,6 až 209 °C;

8-cyklopentyl-5-metyl-2-[4-(2H-1,2,4-triazol-3-ylsulfanylmetyl)fenylamíno]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 158);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-[4-(2H-1,2,4-triazol-3-ylsulfinyl-metyl)fenylamíno]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 159);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-[4-(2H-1,2,4-triazol-3-ylsulfonyl-metyl)fenylamíno]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 160);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-[4-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-ylmetyl)fenylamíno]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 161);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-{4-[2-(2H-1,2,4-triazol-3-ylsulfanyl)-etyl]fenylamíno}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 162);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-{4-[2-(2H-1,2,4-triazol-3-sulfinyl)-etyl]fenylamíno}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 163);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-{4-[2-(2H-1,2,4-triazol-3-sulfonyl)-etyl]fenylamíno}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 164);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-{4-[2-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)etyl]fenylamíno}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 165);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-[4-3H-1,2,3-triazol-4-ylsulfanyl-metyl)fenylamíno]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 166);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-{4-[2-(3H-1,2,3-triazol-4-ylsulfanyl)-etyl]fenylamíno}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 167);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-{4-[4-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)piperidin-1-yl]fenylamíno}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 168);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-{4-[4-(2H-1,2,4-triazol-3-ylsulfanyl)-piperidin-1-yl]fenylamíno}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 169);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-{4-[4-(2H-1,2,4-triazol-3-sulfinyl)-piperidin-1-yl]fenylamíno}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 170);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-{4-[4-(2H-1,2,4-triazol-3-sulfonyl)-piperidin-1-yl]fenylamíno}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 171) teplota tavenia 235 až 237 °C;

8-cyklopentyl-5-metyl-2-{4-[4-(2H-tetrazol-5-yl)piperidin-1-yl]fenylamíno}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 172);

(1H-tetrazol-5-yl)amid 1-[4-(8-cyklopentyl-5-metyl-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-2-ylamíno)fenyl]piperidín-4-karboxylovej kyseliny (zlúčenina 173);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-{4-[4-(3H-1,2,3-triazol-4-ylsulfanyl)-piperidin-1-yl]fenylamíno}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 173);

3-[4-(8-cyklopentyl-5-metyl-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-d]-pyrimidin-2-ylamíno)fenyl]-N-(1H-tetrazol-5-yl)propiónamid (zlúčenina 174);

2-[4-(8-cyklopentyl-5-metyl-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-2-ylamíno)fenoxy]-N-(1H-tetrazol-5-yl)acetamid (zlúčenina 175);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-[4-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-ylmetoxy)fenylamíno]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón

(zlúčenina 176), teplota tavenia vyššia ako 195 °C (za rozkladu);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-(4-{4-[2-(2H-1,2,4-triazol-3-sulfinyl)etyl]piperidin-1-yl}fenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 177);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-(4-{4-[2-(2H-1,2,4-triazol-3-sulfonyl)etyl]piperidin-1-yl}fenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 178);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-(4-{4-[2-(2H-1,2,3-triazol-4-ylsulfanyl)etyl]piperidin-1-yl}fenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 179);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-(4-{4-[2-(2H-1,2,4-triazol-3-ylsulfanyl)etyl]piperidin-1-yl}fenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 180) teplota tavenia 234 až 237 °C;

8-cyklopentyl-5-metyl-2-(4-{4-[2-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)etyl]piperidin-1-yl}fenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 181);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-{4-[4-(2-oxo-2,3-dihydro-1,2,3,5-oxatiadiazol-4-yl)piperidin-1-yl]fenylamíno}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 182);

8-cyklopentyl-2-{4-[4-(2,2-dioxo-2,3-dihydro-1,2,3,5-oxatiadiazol-4-yl)piperidin-1-yl]fenylamíno}-5-metyl-8H-pyrido-[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 183);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-{4-[4-(1-oxo-2,5-dihydro-1H-1,2,3,5-oxatiatriazol-4-yl)piperidin-1-yl]fenylamíno}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 184);

8-cyklopentyl-2-{4-[4-(1,1-dioxo-2,5-dihydro-1H-1,2,3,5-oxatiatriazol-4-yl)piperidin-1-yl]fenylamíno}-5-metyl-8H-pyrido-[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 185);

N-{1-[4-(8-cyklopentyl-5-metyl-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-2-ylamíno)fenyl]piperidín-4-karbonyl}metansulfonamid (zlúčenina 186);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-{4-[3-(2H-1,2,4-triazol-3-ylsulfanyl)pyrrolidin-1-yl]fenylamíno}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 187);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-{4-[3-(2H-1,2,4-triazol-3-sulfinyl)-pyrrolidin-1-yl]fenylamíno}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 188);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-{4-[3-(2H-1,2,4-triazol-3-sulfonyl)-pyrrolidin-1-yl]fenylamíno}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 189);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-{4-[3-(3H-1,2,3-triazol-4-ylsulfanyl)-pyrrolidin-1-yl]fenylamíno}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 190);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-{4-[3-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)pyrrolidin-1-yl]fenylamíno}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 191);

trifluóracetát 8-cyklopentyl-5-metyl-2-{4-[4-(3-hydroxypropyl)piperidin-1-yl]fenylamíno}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ónu (zlúčenina 192), teplota tavenia 180 až 184 °C;

trifluóracetát 8-cyklopentyl-5-propyl-2-(4-piperazin-1-ylfenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ónu (zlúčenina 193);

8-cyklopentyl-5-etyl-2-(4-piperazin-1-ylfenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 194);

8-(1-metyletyl)-5-etyl-2-(4-piperazin-1-ylfenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 195) teplota tavenia vyššia ako 235 °C (za rozkladu);

trifluóracetát 8-(1-metyletyl)-5-etyl-2-(4-piperazin-1-ylfenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ónu (zlúčenina 196) teplota tavenia vyššia ako 235 °C (za rozkladu);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-[4-(3-hydroxypyrrolidin-1-yl)fenylamíno]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 197), teplota tavenia 225 až 226 °C;

8-cyklopentyl-5-etyl-2-[4-(4-acetylpiperazin-1-yl)fenylamíno]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 198);

8-cyklopentyl-5-metyl-6-fluór-2-[4-(4-acetylpiperazin-1-yl)fenylamíno]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 199), teplota tavenia 267 až 269 °C;

8-cyklopropyl-5-metyl-2-[4-(4-acetamidopiperidin-1-yl)fenylamíno]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 200), teplota tavenia 221 °C (za rozkladu);

8-cyklopropyl-5-metyl-6-fluór-2-[4-(4-acetamidopiperidin-1-yl)fenylamíno]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 201), teplota tavenia vyššia ako 250 °C;

hydrochlorid 8-cyklopentyl-5-metyl-2-[4-(homopiperazin-1-yl)fenylamíno]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ónu (zlúčenina 202), teplota tavenia 172 °C (za rozkladu);

hydrochlorid 8-cyklopentyl-5-metyl-6-fluór-2-[4-(homopiperazin-1-yl)fenylamíno]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ónu (zlúčenina 203), teplota tavenia 192 °C (pena);

8-cyklopentyl-5-metyl-6-fluór-2-[4-(3,3-dimetyl-4-acetylpiperazin-1-yl)fenylamíno]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 204), teplota tavenia 200 až 204 °C;

8-cyklopentyl-5-metyl-2-[4-(3,3-dimetyl-4-acetylpiperazin-1-yl)fenylamíno]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 205), teplota tavenia 192 až 196 °C;

trifluóracetát 8-cyklopentyl-5-metyl-6-fluór-2-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)fenylamíno]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ónu (zlúčenina 206);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-[4-(N-metylacetamido)fenylamíno]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 207), teplota tavenia 185 až 187 °C;

8-cyklopentyl-5-metyl-2-{4-[2-(2-hydroxyetoxy)etylamíno]-fenylamíno}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 208), teplota tavenia 122 až 126 °C;

8-cyklopentyl-5-metyl-2-[4-(3-oxopiperazin-1-yl)fenylamíno]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 209), teplota tavenia vyššia ako 235 °C (za rozkladu);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-[4-(2-metoxyetoxy)fenylamíno]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 210), teplota tavenia 156 až 157 °C (za rozkladu);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-(9H-karbazol-3-ylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 211);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-(1H-indazol-5-yl)amíno-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 212);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-(2-acetylbenzofuran-5-yl)amíno-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 213);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-[(4-piperidin-1-yl)fenylamíno]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 214);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-(2,3-dimetylindol-5-yl)amíno-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 215);

8-cyklopentyl-5-izopropyl-2-[4-(3,5-dimetyl-4R-amínometyl-pyrrolidin-1-yl)fenylamíno]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 216);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-{4-[4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)]fenylamíno}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 217), teplota tavenia 171 až 173 °C;

trifluóracetát 8-cyklopentyl-5-metyl-2-{4-[4-(3-morfolino-propyl)piperidin-1-yl)]fenylamíno}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ónu (zlúčenina 217), teplota tavenia 171 až 173 °C;

8-cyklopentyl-5-metyl-2-(benzofuran-5-yl)amíno-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 219);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-(indol-5-yl)amíno-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 220);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-(tionaften-5-yl)amíno-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 221);

8-cyklopentyl-6-jód-5-metyl-2-(4-piperazin-1-ylfenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 225) teplota tavenia 185 až 198 °C (za rozkladu);

8-cyklopentyl-2-{4-[1-(3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metanoyl]fenylamíno}-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 226), teplota tavenia 181 °C (pena);

8-cyklopentyl-2-[4-(3,5-dimetylpiperazin-1-yl)fenylamíno]-5-trifluórmetyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 227), teplota tavenia 200 °C (pena);

6-bróm-8-cyklopentyl-2-[4-(3,3-dimetylpiperazin-1-yl)fenylamíno]-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 228), teplota tavenia vyššia ako 200 °C (za rozkladu);

8-cyklopentyl-2-[4-(3,5-dimetylpiperazin-1-yl)fenylamíno]-6-jód-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 229), teplota tavenia 225 až 226 °C (za rozkladu);

6-chlór-8-cyklopentyl-2-[4-(3,3-dimetylpiperazin-1-yl)fenylamíno]-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 230), teplota tavenia vyššia ako 250 °C;

8-cyklopentyl-5-metyl-2-[4-(1H-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)fenylamíno]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 231);

4-[4-(8-cyklopentyl-5-metyl-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-2-ylamíno)fenyl]piperazín-1-karbaldehyd (zlúčenina 232), teplota tavenia 244 až 247 °C;

8-cyklopentyl-2-(4-piperazin-1-ylfenylamíno)-5-trifluórmetyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 233), teplota tavenia vyššia ako 275 °C (za rozkladu);

8-(1-etylpropyl)-5-metyl-2-(4-piperazin-1-ylfenylamíno)-8Hpyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 234), teplota tavenia vyššia ako 180 °C (za rozkladu);

[4-(8-cyklopentyl-5-metyl-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-2-ylamíno)benzyl]fosfónová kyselina (zlúčenina 235), teplota tavenia vyššia ako 250 °C;

6-chlór-8-cyklopentyl-5-metyl-2-(4-piperazin-1-ylfenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 236), teplota tavenia vyššia ako 188 °C (za rozkladu);

2-[4-(3,5-dimetylpiperazin-1-yl)fenylamíno]-8-(1-etylpropyl)-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 237), teplota tavenia vyššia ako 185 °C (za rozkladu);

8-cyklopentyl-2-[4-(2-hydroxyetylamíno)fenylamíno]-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 238), teplota tavenia 197 až 200 °C;

3-[4-(8-cyklopentyl-5-metyl-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-2-ylamíno)fenyl]-N,N-dietylpropiónamid (zlúčenina 239), teplota tavenia 138 až 140 °C;

8-cyklopentyl-6-fluór-2-[4-(2-hydroxyetyl)fenylamíno]-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 240), teplota tavenia 241 až 244 °C;

8-cyklopentyl-2-[4-(2-hydroxyetyl)fenylamíno]-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 241), teplota tavenia 191 až 194 °C;

4-(8-cyklopentyl-5-metyl-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-2-ylamíno)benzoová kyselina (zlúčenina 242);

8-cyklopentyl-2-[4-(3,3-dimetylpiperazin-1-yl)fenylamíno]-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 243), teplota tavenia vyššia ako 150 °C (za rozkladu);

dietylester [4-(8-cyklopentyl-5-metyl-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-2-ylamíno)benzyl]fosfónovej kyseliny (zlúčenina 244), teplota tavenia vyššia ako 250 °C (pena);

8-cyklopentyl-6-fluór-2-[4-(2-metoxyetylamíno)fenylamíno]-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 245), teplota tavenia 147 až 149 °C (za rozkladu);

(S)-2-amíno-3-[4-(8-cyklopentyl-6-fluór-5-metyl-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-2-ylamíno)fenyl]propiónová kyselina (zlúčenina 246), teplota tavenia 238 °C (za rozkladu);

8-cyklopentyl-2-[4-(2-metoxyetoxy)fenylamíno]-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 247), teplota tavenia 156 až 157 °C;

8-cyklopentyl-2-(4-izopropylamínofenylamíno)-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 248), teplota tavenia 216 až 220 °C;

8-cyklopentyl-2-(4-hydroxy-3,5-dimetylfenylamíno)-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 249), teplota tavenia 252 až 254 °C;

8-cyklopentyl-6-fluór-2-(4-hydroxy-3,5-dimetylfenylamíno)-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 250), teplota tavenia 241 až 248 °C;

8-cyklopentyl-6-fluór-2-(4-hydroxy-3,5-dimetylfenylamíno)-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 251), teplota tavenia 240 °C (za rozkladu).

Príklad 19

Biologické testovanie

Niektoré zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu boli hodnotené štandardnými testami rutinne používanými na meranie inhibície na cyklíne závislých kinázových enzýmov a ďalších serín/treonínových proteínových kináz. Testovanie prebiehalo nasledovne:

Postup pre testy enzýmov Cdk1 a Cdk2 za stanovenia IC_{50} a kinetiky: použijú sa 96-jamkové filtračné dosky (Millipore MADVN6550), celkový objem je 0,1 ml s konečnou koncentráciou 20 mM TRIS (pH 7,4), 50 mM NaCl, 1 mM ditiotreitol, 10 mM $MgCl_2$, 12 mM ATP obsahujúci 0,25 µCi [^{32}P]ATP, 20 ng enzýmu (Cdk2/ cyklín E, Cdk2/cyklín A alebo Cdk1/cyklín B), 1 µg retinoblastomového proteínu a príslušné zriedenie danej zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu. Všetky zložky okrem ATP sa nanesú do jamiek a doska sa umiestni na 2 minúty na miešačku dosiek. Reakcia sa zahájí pridaním [^{32}P]ATP a doska sa inkubuje 15 minút pri 25 °C. Reakcia sa potom ukončí pridaním

0,1 ml 20% TCA (trichlóroctová kyselina). Doska sa aspoň 1 hodinu chladí na 4 °C za vyzrážania substrátu. Jamky sa potom päťkrát premyjú 0,2 ml 10% TCA a obsah ^{32}P sa stanoví pomocou beta počítadla dosky (Wallac Inc., Gaithersburg, MD).

Test Cdk4 enzýmu za stanovenia IC_{50} a kinetiky sa uskutoční nasledujúcim spôsobom: použijú sa 96-jamkové filtračné dosky (Millipore MADVN6550), celkový objem je 0,1 ml s konečnou koncentráciou 20 mM TRIS (tris[hydroxymetyl]amínometan; pH 7,4), 50 mM NaCl, 1 mM ditiotreitolu, 10 mM $MgCl_2$, 25 μM ATP obsahujúci 0,25 μCi [^{32}P]ATP, 20 ng Cdk4, 1 μg retinoblastomového proteínu a príslušné zriedenie danej zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu. Všetky zložky okrem ATP sa predložia do jamiek a doska sa umiestni na 2 minúty na miešačku dosiek. Reakcia sa zaháji pridaním [^{32}P]ATP a doska sa inkubuje 15 minút pri 25 °C. Reakcia sa potom ukončí pridaním 0,1 ml 20% TCA. Doska sa aspoň 1 hodinu chladí na 4 °C za vazrážania substrátu. Jamky sa potom päťkrát premyjú 0,2 ml 10% TCA a obsah ^{32}P sa stanoví pomocou beta počítadla dosky (Wallac Inc., Gaithersburg, MD).

Test PDGF receptora (PDGFr) a FGF receptora (FGFr) tyrosínovej kinázy sa uskutoční s celou dĺžkou cDNA myšacej PDGF-β a ľudskej FGF1(flg) receptorovej tyrosínovej kinázy získanej od J. Escobeda a pripravenej postupom opísaným vyššie (Escobedo a kol., J. Biol. Chem., 1988; 262: 1482-1487). PCR priméry sú formované tak, aby zosilňovali fragment DNA, ktorý kóduje intracelulárnu tyrosínovú kinázovú doménu. Fragment sa vloží do vektora bacilovírusu kotransfikovaného AcMPNPV DNA a rekombinovaný vírus sa potom izoluje. Vírusom sa potom infikujú hmyzie bunky SF9 za silnej expresie proteínu a bunkový lyzát sa použije na test.

Test enzýmov PDGFr a FGFr sa uskutočňuje v 96-jamkových doskách (100 μl/inkubácia/jamka) a podmienky sa optimalizujú na

meranie vstupu ^{32}P z [$\gamma^{32}P$]ATP do kopolymérového substrátu glutamát-tyrosín. Do každej jamky sa predloží 82,5 µl inkubačného pufru obsahujúceho 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 $MnCl_2$ a 750 µg/ml Poly (4:1) glutamát-tyrosín a potom 2,5 µl inhibítora a 5 µl enzýmového lyzátu (7,5 µg/µl FGFr alebo 6,0 µg/µl PDGFr) na zahájenie reakcie. Potom nasleduje 10 minút inkubácie pri 25 °C a potom sa do každej jamky pridá 10 ml [$\gamma^{32}P$]ATP (0,4 Ci plus 50 mM ATP) a vzorka sa inkubuje ďalších 10 minút pri 25 °C. Reakcia sa ukončí pridaním 100 µl 30% trichlóroctovej kyseliny (TCA) obsahujúcej 20 mM pyrofosfátu sodného a zrážaním materiálu na chumáčiku sklenených vlákien (Wallac). Filter sa trikrát premyje 15% TCA obsahujúcou 100 mM pyrofosfátu sodného a rádioaktivita zadržaná na filtri sa stanoví čítačkou beta Wallac 1250. Nešpecifická aktivita sa definuje ako rádioaktivita zadržaná na filtri po inkubácii vzoriek bez enzýmu (len s pufrom). Špecifická enzymatická aktivita (enzým plus pufor) sa definuje ako celková aktivita mínus nešpecifická aktivita. Koncentrácia zlúčeniny, ktorá inhibuje špecifickú aktivitu na 50 % (IC_{50}) sa stanoví z inhibičnej krivky.

Nasleduje postup na test c-Src proteínovej kinázy: c-Src kináza sa izoluje z lyzátu bacilovírusom infikovaných buniek za použitia antipeptidovej monoklonálnej protilátky zameranej proti N-koncovým amínokyselinám (amínokyseliny 2-17) c-Src. Protilátka kovalentne viazaná na na 0,65 µm latexové korálky sa pridá do suspenzie lyzátového pufru hmyzích buniek obsahujúceho 150 mM NaCl, 50 mM Tris (pH 7,5), 1 mM DTT, 1% NP-40, 2 mM EGTA, 1 mM vanadátu sodného, 1 mM PMSF, 1 µg/ml leupeptínu, 1 µg/ml pepstatínu a 1 µg/ml aprotinínu. Hmyzí bunkový lyzát obsahujúci c-Src proteín sa za otáčania 3 až 4 hodiny inkubuje pri 40 °C s uvedenými korálkami. Na konci

inkubácie lyzátu sa korálky trikrát premyjú lyzátovým pufrom, opäť sa suspendujú v lyzátovom pufre obsahujúcom 10 % glycerol a zmrazia sa. Latexové korálky sa potom rozohrejú, trikrát sa premyjú testovacím pufrom (40 mm Tris, pH 7,5, 5 mM $MgCl_2$) a suspendujú sa opäť v rovnakom pufre. Do jamiek 96-jamkovej dosky Millipore s dnom s 0,65µm vrstvou polyvinylidínovej membrány sa predložia nasledujúce reakčné zložky: 10 µl c-Src koráliek, 10 µl 2,5mg/ml polyGluTyr substrátu, 5 µM ATP obsahujúce 0,2 µCi [^{32}P]ATP, 5 µl DMSO obsahujúci inhibítor alebo len rozpúšťadlo (kontrólny pokus) a pufor za dosiahnutia finálneho objemu 125 µl. Reakcia sa zaháji pri teplote miestnosti pridaním ATP a zastaví sa po 10 minútach pridaním 125 µl 30% TCA 0,1M pyrofosfátu sodného na 5 minút na ľade. Doska sa potom filtruje a steny jamiek sa premyjú dvoma 250ml alikvótami TCA a 0,1M pymfosfátom. Filtr sa potom prederavia, zmerajú kvapalinovým scintilačným počítadlom a údaje slúžia na stanovenie inhibičnej aktivity v porovnaní so známymi inhibítormi, ako je erbstatín. Táto metóda je opísaná v publikácii Thompson a kol., J. Med. Chem. 1994; 37: 598-609.

Výsledky uvedených testov pre niektoré zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu uvádza tabuľka 1. Metabolická stabilita niektorých zlúčenín sa meria v ľudských pečeňových mikrozómoch (HLM) a je uvedená v tabuľke 1 ako čas v minútach (poločas T) potrebných na odbúranie polovice pôvodnej zlúčeniny po jej pridaní do HLM homogluátu.

TABUĽKA 1

Zlúč. č.	Teplota tavenia (°C)	CYCK1B IC_{50}	CYCK2A IC_{50}	CYCK2E IC_{50}	CYCK4 IC_{50}	FGF IC_{50}	CSRC IC_{50}	T POL HLM
		µM	µM	µM	µM	µM	µM	min
1	>215 (rozklad)	>5	>5	>5	0,007	1,077	NA	83
2	>235 (rozklad)	>5	>5	>5	0,265	NA	NA	NA
7	235-237	>1,5	>1,7	>5	NA	NA	NA	6
12	>195 (rozklad)	>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 (rozklad)	>5	>5	>5	0,151	NA	6,08	NA
58	>230	>5	>5	>5	0,154	35,7		
73	>215 (rozklad)	>1,7	>1,7	>5	0,061	>5	NA	80
79	>160 (rozklad)	>5	>5	>5	0,975	NA	34	8
82	>215 (rozklad)	>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 (rozklad)	>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

Zlúč. č.	Teplota tavenia (°C)	CYCK1B IC_{50}	CYCK2A IC_{50}	CYCK2E IC_{50}	CYCK4 IC_{50}	FGF IC_{50}	CSRC IC_{50}	T POL HLM
		µM	µM	µM	µM	µM	µM	min
157	206-209	>40	>40	NA	21,5	>50	>50	11
192	180-184	>5	>5	>5	0,114	NA	NA	NA
193		>5	>5	>5	0,655			
196	>235 (rozklad)	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 (rozklad)	>5	>5	>5	0,285	19,3		
201	>250	>5	6,94	>5	0,175			
202	172 (rozklad)	>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 (rozklad)					>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 (rozklad)	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 (rozklad)	>5	1,33	2,05	0,02			
229	225-226	1,74	0,5465	0,725	0,015			

Zlúč. č.	Teplota tavenia (°C)	CYCK1B IC_{50}	CYCK2A IC_{50}	CYCK2E IC_{50}	CYCK4 IC_{50}	FGF IC_{50}	CSRC IC_{50}	T POL HLM
		µM	µM	µM	µM	µM	µM	min
232	(rozklad) 244-247	>5	6,31	>5	0,1605			
236	188 (rozklad)	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 (rozklad)	>5	19,4	>5	1,05			
250	246-248	>5	>5	>5	>5			
251	>240 (rozklad)	>5	6,52	4,7	0,27			

NA = údaj nie je k dispozícii

Rôzne vlastnosti výhodných 5-metylpyridopyrimidin-7-ónov, ako je 8-cyklopentyl-5-metyl-2-[(4-piperazinylfenyl)amíno]-8-hydropyridíno[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 1), vrátane IC_{50}, stability a rýchlosti clearancie, sú uvedené v tabuľke 2.

Tabuľka 2

Zlúč.	5-Me	IC_{50} (μM)							T 1/2 v HLM (min)	Clearancia (ml/min/kg)
		Cdk1/ cyklín B	Cdk2/ cyklín A	Cdk2/ cyklín E	Cdk4	FGFr	c-SRC	PDGFr		
1	ano	>5	>5	>5	0,007	1,077			83	25,5 (n=2)
57	ano	>5	>5	>5	0,151		6,08			
73	ano	>1,7	>1,7	>5	0,061	>5			80	
79	ano	>5	>5	>5	0,975	NA	34		8	
152	ano	>1,7	4,91	>5	2,15	NA	>50		4	

Z výsledkov uvedených v tabuľke 2 je zrejmé, že zlúčenina 1 a ďalšie zlúčeniny podľa vynálezu špecificky inhibujú Cdk4 a majú relatívne malý vplyv na Cdk1 a Cdk2. Ďalej je zlúčenina 1 relatívne stabilnejšia a odstraňuje sa nižšou rýchlosťou v porovnaní so zlúčeninami podľa stavu techniky. Tieto výsledky ukazujú, že metylová skupina v polohe 5 prepožičiava unikátne vlastnosti na pyridopyrimidíne a je výhodným uskutočnením.

Príklady prostriedkov

Ako bolo uvedené vyššie, zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu sa budú typicky formulovať s bežnými prísadami, riedidlami a nosičmi za získania kompozícií, ktoré sú vhodné na bežné podávanie cicavcom. Nasledujúce príklady ilustrujú typické kompozície, ktoré predstavujú ďalšie uskutočnenia podľa predkladaného vynálezu.

Príklad 20

Tabletový prostriedok

Zložka	*Množstvo*
Zlúčenina 12	50 mg
Laktóza	80 mg
Kukuričný škrob (na miešanie)	10 mg
Kukuričný škrob (na miešanie)	8 mg
Stearát horečnatý (1%)	2 mg
Celkom	*150 mg*

Zlúčenina 12 sa zmieša s laktózou a kukuričným škrobom (na miešanie) a dôkladne sa premieša na prášok. Kukuričný škrob (pre pastu) sa suspenduje v 6 ml vody a zahreje sa za miešania za vzniku pasty. Pasta sa pridá k premiešanému prášku a zmes sa granuluje. Vlhké granule sa preosejú cez tvrdé sito číslo 8 a sušia sa pri 50 °C. Zmes sa lubrikuje 1% stearátom horečnatým a stlačí sa do tablety. Tablety sa podávajú pacientom v množstve 1 až 4 každý deň za účelom prevencie a liečby aterosklerózy.

Príklad 21

Parenterálny roztok

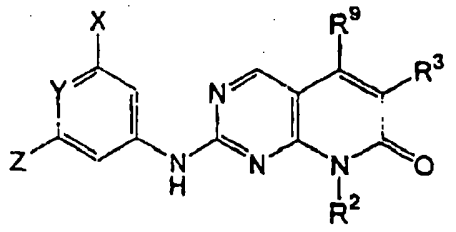
Do roztoku 700 ml propylénglykolu a 200 ml vody pre injekcie sa pridá 20,0 g zlúčeniny 38. Zmes sa mieša a pH sa upraví na

5,5 pomocou kyseliny chlórovodíkovej. Objem sa upraví na 1000 ml vodou pre injekcie. Roztok sa sterilizuje, plní sa do 5,0ml ampulí, kde každá obsahuje 2,0 ml (40 mg zlúčeniny 38) a ampule sa uzavrú pod dusíkom. Roztok sa podáva pomocou injekcie pacientovi trpiacemu rakovinou a v prípade potreby liečby.

Predkladaný vynález a spôsob a postup jeho uskutočňovania a používanie je teraz opísaný úplne, jasne, jednoducho a presne tak, aby ho mohol odborník pracujúci v odbore uskutočniť a využiť. Rozumie sa, že vyššie boli opísané výhodné uskutočnenia predkladaného vynálezu a že je možné uskutočniť modifikácie tak, aby nebol prekročený rámec predkladaného vynálezu, ktorý je uvedený v nárokoch. Ďalej bude predmet vynálezu presne opísaný pomocou patentových nárokov, ktoré zhŕňajú vyššie uvedený opis.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Zlúčenina všeobecného vzorca I



(I)

a jej farmaceuticky prijateľné soli, estery, amidy a predliečivá,

kde

R^2 je (a) atóm vodíka;

(b) nižšia alkylová skupina prípadne substituovaná jednou, dvoma alebo tromi skupinami nezávisle vybranými zo skupiny, ktorú tvorí atóm halogénu, hydroxyskupina, nižšia alkoxyskupina, amínoskupina, mono- alebo dialkylamínoskupina, karboxyskupina, alkoxykarbonylová skupina, tioalkylová skupina, nitrilová skupina, arylová skupina, heteroarylová skupina alebo karbocyklická skupina obsahujúca 3 až 7 členov a až 2 títo členovia môžu prípadne byť heteroatómy nezávisle vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm kyslíka, atóm síry a atóm dusíka; alebo

(c) karbocyklická skupina obsahujúca 3 až 7 členov a až 2 títo členovia môžu prípadne byť heteroatómy nezávisle vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm kyslíka, atóm síry a atóm dusíka, kde je karbocyklická skupina nesubstituovaná alebo substituovaná jednou, dvoma alebo tromi skupinami nezávisle vybranými zo skupiny, ktorú tvorí atóm halogénu, hydroxyskupina, nižšia alkylová skupina, nižšia alkoxyskupina,

amínoskupina, mono- alebo dialkylamínoskupina, arylová skupina a heteroarylová skupina;

R^3 je atóm vodíka, nižšia alkylová skupina, nižšia alkoxyskupina, atóm halogénu, trifluórmetylová skupina, nižšia alkynylová skupina, nižšia alkenylová skupina, nitrilová skupina, nitroskupina, skupina $-COR^4$, skupina $-CO_2R^4$, skupina $-CONR^4R^5$, skupina $-CON(R^4)_2OR^5$, skupina $-SO_2NR^4R^5$, skupina $-SO_2R^4$, skupina $-SO_3R^4$, skupina $P(O)(OR^4)(OR^5)$ alebo skupina $-NR^4R^5$;

Y je atóm dusíka alebo skupina CR^7;

R^9 je nižšia alkylová skupina, halogénalkylová skupina alebo arylová skupina;

X a Z sú nezávisle atóm vodíka, atóm halogénu, nižšia alkylová skupina, nižšia alkoxyskupina, trifluórmetylová skupina, hydroxyskupina, nitrilová skupina, nitroskupina, skupina $-NR^4R^5$, skupina $-N(O)R^4R^5$, skupina $-NR^4R^5R^6W$, skupina $-SR^4$, skupina $-C(O)R^4$, skupina $-CO_2R^4$, skupina $-CONR^4R^5$, skupina $-SO_2NR^4R^5$, skupina $-SO_2R^4$, skupina $-SO_3R^4$, skupina $P(O)(OR^4)(OR^5)$, skupina $-T(CH_2)_mQR^4$, skupina $-C(O)T(CH_2)_mQR^4$ alebo skupina $-NR^4C(O)T(CH_2)_mQR^5$;

m je číslo 1 až 6;

n je číslo 0 až 6;

T je atóm kyslíka, síry, skupina NR^4, skupina $N(O)R^4$, skupina NR^4R^5W alebo skupina CR^4R^5;

Q je atóm kyslíka, síry, skupina NR^4, skupina $N(O)R^4$, skupina NR^4R^5W, skupina CO_2 alebo karbocyklická skupina obsahujúca 3 až 7 členov, z ktorých až 4 sú prípadne heteroatómy nezávisle vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm kyslíka, síry a dusíka, kde je karbocyklická skupina nesubstituovaná alebo substituovaná jednou, dvoma alebo tromi skupinami nezávisle

vybranými zo skupiny, ktorú tvorí atóm halogénu, hydroxyskupina, hydroxyalkylová skupina, nižšia alkylová skupina, nižšia alkoxyskupina, alkoxykarbonylová skupina, alkylkarbonylová skupina, alkylkarbonylamínoskupina, amínoalkylová skupina, trifluórmetylová skupina, N-hydroxyacetamidová skupina, trifluórmetylalkylová skupina, amínoskupina alebo mono- alebo dialkylamínoskupina;

R^6 je nižšia alkylová skupina, halogénalkylová skupina alebo arylová skupina;

R^7 je skupina NR^4R^5, skupina $N(O)R^4R^5$, skupina $NR^4R^5R^9W$, skupina OH, skupina OR^4, skupina SR^4, atóm halogénu, skupina COR^4, skupina $(CH_2)_nR^4$, skupina CO_2R^4, skupina $CONR^4R^5$, skupina $C(O)NR^4SO_2R^5$, skupina $S(O)R^4$, skupina SO_2R^4, skupina $SO_2NR^4R^5$, skupina SO_3R^4, skupina $(CH_2)_nP(O)(OR^4)_2$, skupina $NR^4SO_2R^5$, aldehydová skupina, nitrilová skupina, nitroskupina, alkylová skupina, alkoxyalkylová skupina, skupina $T(CH_2)_mQR^4$, skupina $C(O)T(CH_2)_mQR^4$, skupina $NR^4C(O)T(CH_2)_mQR^5$ alebo skupina $T(CH_2)_mCO_2R^4$;

n je 0 až 6;

W je anión;

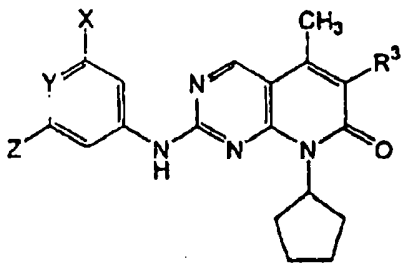
R^4 a R^5 sú nezávisle atóm vodíka, nižšia alkylová skupina, nižšia alkenylová skupina, nižšia alkynylová skupina, skupina $(CH_2)_nAr$, arylalkylová skupina, arylová skupina, heteroarylová skupina, heteroarylalkylová skupina, cykloalkylová skupina, heterocykloalkylová skupina, alebo R^4 a R^5 spolu s atómom dusíka, ku ktorému sú pripojené, tvoria karbocyklický kruh obsahujúci 3 až 8 členov, z ktorých až 4 sú prípadne karbonylové skupiny alebo heteroatómy nezávisle vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm kyslíka, síry, skupina S(O), skupina $S(O)_2$ a atóm dusíka, kde je karbocyklická skupina nesubstituovaná alebo substituovaná jednou, dvoma, tromi alebo

štyrmi skupinami nezávisle vybranými zo skupiny, ktorú tvorí atóm halogénu, hydroxyskupina, hydroxyalkylová skupina, nižšia alkylová skupina, nižšia alkoxyskupina, alkoxykarbonylová skupina, alkylkarbonylová skupina, alkylkarbonylamínoskupina, amínoalkylová skupina, amínoalkylkarbonylová skupina, trifluórmetylová skupina, trifluórmetylalkylová skupina, trifluórmetylalkylamínoalkylová skupina, amínoskupina, mono- alebo dialkylamínoskupina, N-hydroxyacetamidoskupina, arylová skupina, heteroarylová skupina, karboxyalkylová skupina, skupina $NR^{10}SO_2R^{11}$, skupina $C(O)NR^{10}R^{11}$, skupina $NR^{10}C(O)R^{11}$, skupina $C(O)OR^{10}$, skupina $C(O)NR^{10}SO_2R^{11}$, skupina $(CH_2)_nS(O)_nR^{10}$, $(CH_2)_n$-heteroarylová skupina, $O(CH_2)_n$-heteroarylová skupina, skupina $(CH_2)_nC(O)NR^{10}R^{11}$, skupina $O(CH_2)_nC(O)OR^{10}$; a

R^4 môže ďalej byť nižšia alkylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná jednou, dvoma alebo tromi skupinami nezávisle vybranými zo skupiny, ktorú tvorí atóm halogénu, 5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-ylsulfanylová skupina, 5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-ylsulfinylová skupina, 5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-ylsulfonylová skupina, alebo karbocyklická skupina obsahujúca 3 až 7 členov, z ktorých až 4 sú prípadne heteroatómy nezávisle vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm kyslíka, síry a dusíka, kde je karbocyklická skupina nesubstituovaná alebo substituovaná jednou, dvoma alebo tromi skupinami nezávisle vybranými zo skupiny, ktorú tvorí atóm halogénu, hydroxyskupina, hydroxyalkylová skupina, nižšia alkylová skupina, nižšia alkoxyskupina, alkoxykarbonylová skupina, alkylkarbonylová skupina, alkylkarbonylamínoskupina, amínoalkylová skupina, trifluórmetylová skupina, N-hydroxyacetamidoskupina, trifluórmetylalkylová skupina, amínoskupina alebo mono- alebo dialkylamínoskupina; a

R^{10} a R^{11} sú nezávisle atóm vodíka, atóm halogénu, nižšia alkylová skupina, nižšia alkoxyskupina alebo alkylkarbonylová skupina.

2. Zlúčenina vzorca II



(II)

a jej farmaceuticky prijateľné soli, estery, amidy a predliečivá,

kde

R^3 je atóm vodíka, nižšia alkylová skupina, nižšia alkoxyskupina, atóm halogénu, trifluórmetylová skupina, nižšia alkynylová skupina, nižšia alkenylová skupina, nitrilová skupina, nitroskupina, skupina $-COR^4$, skupina $-CO_2R^4$, skupina $-CONR^4R^5$, skupina $-CON(R^4)_2OR^5$, skupina $-SO_2NR^4R^5$, skupina $-SO_2R^4$, skupina $-SO_3R^4$, skupina $P(O)(OR^4)(OR^5)$ alebo skupina $-NR^4R^5$;

Y je atóm dusíka alebo skupina CR^7;

X a Z sú nezávisle atóm vodíka, atóm halogénu, nižšia alkylová skupina, nižšia alkoxyskupina, trifluórmetylová skupina, hydroxyskupina, nitrilová skupina, nitroskupina, skupina $-NR^4R^5$, skupina $-N(O)R^4R^5$, skupina $-NR^4R^5R^6W$, skupina $-SR^4$, skupina $-C(O)R^4$, skupina $-CO_2R^4$, skupina $-CONR^4R^5$, skupina $-SO_2NR^4R^5$, skupina $-SO_2R^4$, skupina $-SO_3R^4$, skupina $P(O)(OR^4)(OR^5)$, skupina $-T(CH_2)_mQR^4$, skupina $-C(O)T(CH_2)_mQR^4$ alebo skupina $-NR^4C(O)T(CH_2)_mQR^5$;

m je číslo 1 až 6;

n je číslo 0 až 6;

T je atóm kyslíka, síry, skupina NR^4, skupina $N(O)R^4$, skupina NR^4R^5W alebo skupina CR^4R^5;

Q je atóm kyslíka, síry, skupina NR^4, skupina $N(O)R^4$, skupina NR^4R^5W, skupina CO_2 alebo karbocyklická skupina obsahujúca 3 až 7 členov, z ktorých až 4 sú prípadne heteroatómy nezávisle vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm kyslíka, síry a dusíka, kde je karbocyklická skupina nesubstituovaná alebo substituovaná jednou, dvoma alebo tromi skupinami nezávisle vybranými zo skupiny, ktorú tvorí atóm halogénu, hydroxyskupina, hydroxyalkylová skupina, nižšia alkylová skupina, nižšia alkoxyskupina, alkoxykarbonylová skupina, alkylkarbonylová skupina, alkylkarbonylamínoskupina, amínoalkylová skupina, trifluórmetylová skupina, N-hydroxyacetamidová skupina, trifluórmetylalkylová skupina, amínoskupina alebo mono- alebo dialkylamínoskupina;

R^6 je nižšia alkylová skupina, halogénalkylová skupina alebo arylová skupina;

R^7 je skupina NR^4R^5, skupina $N(O)R^4R^5$, skupina $NR^4R^5R^9W$, skupina OH, skupina OR^4, skupina SR^4, atóm halogénu, skupina COR^4, skupina $(CH_2)_nR^4$, skupina CO_2R^4, skupina $CONR^4R^5$, skupina $C(O)NR^4SO_2R^5$, skupina $S(O)R^4$, skupina SO_2R^4, skupina $SO_2NR^4R^5$, skupina SO_3R^4, skupina $(CH_2)_nP(O)(OR^4)_2$, skupina $NR^4SO_2R^5$, aldehydová skupina, nitrilová skupina, nitroskupina, alkylová skupina, alkoxyalkylová skupina, skupina $T(CH_2)_mQR^4$, skupina $C(O)T(CH_2)_mQR^4$, skupina $NR^4C(O)T(CH_2)_mQR^5$ alebo skupina $T(CH_2)_mCO_2R^4$;

n je 0 až 6;

W je anión;

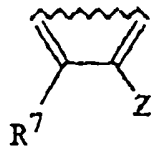
R^4 a R^5 sú nezávisle atóm vodíka, nižšia alkylová skupina, nižšia alkenylová skupina, nižšia alkynylová skupina, skupina $(CH_2)_nAr$, arylalkylová skupina, arylová skupina, heteroarylová skupina, heteroarylalkylová skupina, cykloalkylová skupina, heterocykloalkylová skupina, alebo R^4 a R^5 spolu s atómom dusíka, ku ktorému sú pripojené, tvoria karbocyklický kruh obsahujúci 3 až 8 členov, z ktorých až 4 sú prípadne karbonylové skupiny alebo heteroatómy nezávisle vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm kyslíka, síry, skupina S(O), skupina $S(O)_2$ a atóm dusíka, kde je karbocyklická skupina nesubstituovaná alebo substituovaná jednou, dvoma, tromi alebo štyrmi skupinami nezávisle vybranými zo skupiny, ktorú tvorí atóm halogénu, hydroxyskupina, hydroxyalkylová skupina, nižšia alkylová skupina, nižšia alkoxyskupina, alkoxykarbonylová skupina, alkylkarbonylová skupina, alkylkarbonylamínoskupina, amínoalkylová skupina, amínoalkylkarbonylová skupina, trifluórmetylová skupina, trifluórmetylalkylová skupina, trifluórmetylalkylamínoalkylová skupina, amínoskupina, mono- alebo dialkylamínoskupina, N-hydroxyacetamidoskupina, arylová skupina, heteroarylová skupina, karboxyalkylová skupina, skupina $NR^{10}SO_2R^{11}$, skupina $C(O)NR^{10}R^{11}$, skupina $NR^{10}C(O)R^{11}$, skupina $C(O)OR^{10}$, skupina $C(O)NR^{10}SO_2R^{11}$, skupina $(CH_2)_nS(O)_nR^{10}$, $(CH_2)_n$-heteroarylová skupina, $O(CH_2)_n$-heteroarylová skupina, skupina $(CH_2)_nC(O)NR^{10}R^{11}$, skupina $O(CH_2)_nC(O)OR^{10}$;

R^9 je nižšia alkylová skupina, halogénalkylová skupina alebo arylová skupina; a

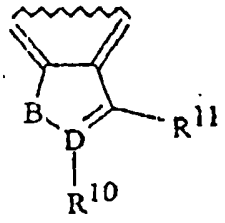
R^4 môže ďalej byť nižšia alkylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná jednou, dvoma alebo tromi skupinami nezávisle vybranými zo skupiny, ktorú tvorí atóm halogénu, 5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-ylsulfanylová skupina, 5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-ylsulfinylová skupina, 5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-ylsulfonylová skupina, alebo karbocyklická skupina obsahujúca 3 až 7 členov, z

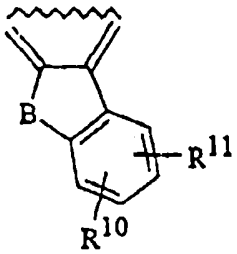
ktorých až 4 sú prípadne heteroatómy nezávisle vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm kyslíka, síry a dusíka, kde je karbocyklická skupina nesubstituovaná alebo substituovaná jednou, dvoma alebo tromi skupinami nezávisle vybranými zo skupiny, ktorú tvorí atóm halogénu, hydroxyskupina, hydroxyalkylová skupina, nižšia alkylová skupina, nižšia alkoxyskupina, alkoxykarbonylová skupina, alkylkarbonylová skupina, alkylkarbonylamínoskupina, amínoalkylová skupina, trifluórmetylová skupina, N-hydroxyacetamidoskupina, trifluórmetylalkylová skupina, amínoskupina alebo mono- alebo dialkylamínoskupina; a

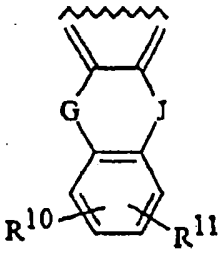
a pokiaľ Y je skupina CR^7, je to časť štruktúry



, kde R^7 a Z sú definované vyššie, alebo spolu s atómami uhlíka, ku ktorým sú pripojené, tvoria fragmenty



, 

alebo 

, kde

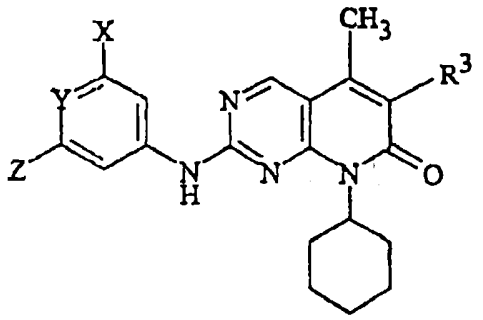
G a J sú nezávisle skupina CH_2, skupina NH alebo atóm kyslíka;

B je skupina NH, atóm síry, skupina CH_2 alebo atóm kyslíka;

D je atóm uhlíka alebo dusíka s tým, že zvyšok R^{10} nie je prítomný, pokiaľ D je atóm dusíka; a

R^{10} a R^{11} sú nezávisle atóm vodíka, atóm halogénu, nižšia alkylová skupina, nižšia alkoxyskupina alebo alkylkarbonylová skupina.

3. Zlúčenina vzorca III



(III)

a jej farmaceuticky prijateľné soli, estery, amidy a predliečivá,

kde

R^3 je atóm vodíka, nižšia alkylová skupina, nižšia alkoxyskupina, atóm halogénu, trifluórmetylová skupina, nižšia alkynylová skupina, nižšia alkenylová skupina, nitrilová skupina, nitroskupina, skupina $-COR^4$, skupina $-CO_2R^4$, skupina $-CONR^4R^5$, skupina $-CON(R^4)_2OR^5$, skupina $-SO_2NR^4R^5$, skupina $-SO_2R^4$, skupina $-SO_3R^4$, skupina $P(O)(OR^4)(OR^5)$ alebo skupina $-NR^4R^5$;

Y je atóm dusíka alebo skupina CR^7;

X a Z sú nezávisle atóm vodíka, atóm halogénu, nižšia alkylová skupina, nižšia alkoxyskupina, trifluórmetylová skupina, hydroxyskupina, nitrilová skupina, nitroskupina, skupina $-NR^4R^5$, skupina $-N(O)R^4R^5$, skupina $-NR^4R^5R^6W$, skupina $-SR^4$, skupina $-C(O)R^4$, skupina $-CO_2R^4$, skupina $-CONR^4R^5$, skupina $-SO_2NR^4R^5$, skupina $-SO_2R^4$, skupina $-SO_3R^4$, skupina $P(O)(OR^4)(OR^5)$, skupina $-T(CH_2)_mQR^4$, skupina $-C(O)T(CH_2)_mQR^4$ alebo skupina $-NR^4C(O)T(CH_2)_mQR^5$;

m je číslo 1 až 6;

n je číslo 0 až 6;

T je atóm kyslíka, síry, skupina NR^4, skupina $N(O)R^4$, skupina NR^4R^5W alebo skupina CR^4R^5;

Q je atóm kyslíka, síry, skupina NR^4, skupina $N(O)R^4$, skupina NR^4R^5W, skupina CO_2 alebo karbocyklická skupina obsahujúca 3 až 7 členov, z ktorých až 4 sú prípadne heteroatómy nezávisle vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm kyslíka, síry a dusíka, kde je karbocyklická skupina nesubstituovaná alebo substituovaná jednou, dvoma alebo tromi skupinami nezávisle vybranými zo skupiny, ktorú tvorí atóm halogénu, hydroxyskupina, hydroxyalkylová skupina, nižšia alkylová skupina, nižšia alkoxyskupina, alkoxykarbonylová skupina, alkylkarbonylová skupina, alkylkarbonylamínoskupina, amínoalkylová skupina, trifluórmetylová skupina, N-hydroxyacetamidová skupina, trifluórmetylalkylová skupina, amínoskupina alebo mono- alebo dialkylamínoskupina;

R^6 je nižšia alkylová skupina, halogénalkylová skupina alebo arylová skupina;

R^7 je skupina NR^4R^5, skupina $N(O)R^4R^5$, skupina $NR^4R^5R^9W$, skupina OH, skupina OR^4, skupina SR^4, atóm halogénu, skupina COR^4, skupina $(CH_2)_nR^4$, skupina CO_2R^4, skupina $CONR^4R^5$, skupina $C(O)NR^4SO_2R^5$, skupina $S(O)R^4$, skupina SO_2R^4, skupina $SO_2NR^4R^5$, skupina SO_3R^4, skupina $(CH_2)_nP(O)(OR^4)_2$, skupina $NR^4SO_2R^5$, aldehydová skupina, nitrilová skupina, nitroskupina, alkylová skupina, alkoxyalkylová skupina, skupina $T(CH_2)_mQR^4$, skupina $C(O)T(CH_2)_mQR^4$, skupina $NR^4C(O)T(CH_2)_mQR^5$ alebo skupina $T(CH_2)_mCO_2R^4$;

n je 0 až 6;

W je anión;

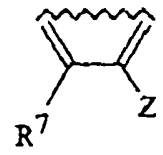
R^4 a R^5 sú nezávisle atóm vodíka, nižšia alkylová skupina, nižšia alkenylová skupina, nižšia alkynylová skupina, skupina $(CH_2)_nAr$, arylalkylová skupina, arylová skupina, heteroarylová

skupina, heteroarylalkylová skupina, cykloalkylová skupina, heterocykloalkylová skupina, alebo R^4 a R^5 spolu s atómom dusíka, ku ktorému sú pripojené, tvoria karbocyklický kruh obsahujúci 3 až 8 členov, z ktorých až 4 sú prípadne karbonylové skupiny alebo heteroatómy nezávisle vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm kyslíka, síry, skupina S(O), skupina $S(O)_2$ a atóm dusíka, kde je karbocyklická skupina nesubstituovaná alebo substituovaná jednou, dvoma, tromi alebo štyrmi skupinami nezávisle vybranými zo skupiny, ktorú tvorí atóm halogénu, hydroxyskupina, hydroxyalkylová skupina, nižšia alkylová skupina, nižšia alkoxyskupina, alkoxykarbonylová skupina, alkylkarbonylová skupina, alkylkarbonylamínoskupina, amínoalkylová skupina, amínoalkylkarbonylová skupina, trifluórmetylová skupina, trifluórmetylalkylová skupina, trifluórmetylalkylamínoalkylová skupina, amínoskupina, mono- alebo dialkylamínoskupina, N-hydroxyacetamidoskupina, arylová skupina, heteroarylová skupina, karboxyalkylová skupina, skupina $NR^{10}SO_2R^{11}$, skupina $C(O)NR^{10}R^{11}$, skupina $NR^{10}C(O)R^{11}$, skupina $C(O)OR^{10}$, skupina $C(O)NR^{10}SO_2R^{11}$, skupina $(CH_2)_nS(O)_nR^{10}$, $(CH_2)_n$-heteroarylová skupina, $O(CH_2)_n$-heteroarylová skupina, skupina $(CH_2)_nC(O)NR^{10}R^{11}$, skupina $O(CH_2)_nC(O)OR^{10}$; a

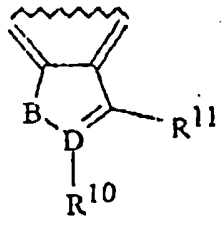
R^4 môže ďalej byť nižšia alkylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná jednou, dvoma alebo tromi skupinami nezávisle vybranými zo skupiny, ktorú tvorí atóm halogénu, 5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-ylsulfanylová skupina, 5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-ylsulfinylová skupina, 5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-ylsulfonylová skupina, alebo karbocyklická skupina obsahujúca 3 až 7 členov, z ktorých až 4 sú prípadne heteroatómy nezávisle vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm kyslíka, síry a dusíka, kde je karbocyklická skupina nesubstituovaná alebo substituovaná jednou, dvoma alebo tromi skupinami nezávisle vybranými zo skupiny, ktorú tvorí atóm halogénu, hydroxyskupina, hydroxyalkylová skupina, nižšia alkylová skupina, nižšia

alkoxyskupina, alkoxykarbonylová skupina, alkylkarbonylová skupina, alkylkarbonylamínoskupina, amínoalkylová skupina, trifluórmetylová skupina, N-hydroxyacetamidoskupina, trifluórmetylalkylová skupina, amínoskupina alebo mono- alebo dialkylamínoskupina; a

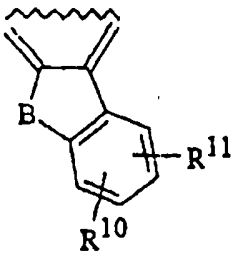
a pokiaľ Y je skupina CR^7, je to časť štruktúry



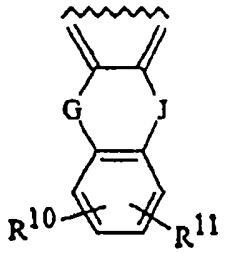
, kde R^7 a Z sú definované vyššie, alebo spolu s atómami uhlíka, ku ktorým sú pripojené, tvoria fragmenty



,



alebo



, kde

G a J sú nezávisle skupina CH_2, skupina NH alebo atóm kyslíka;

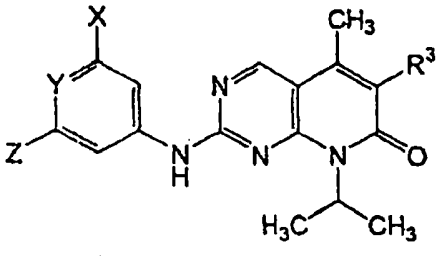
B je skupina NH, atóm síry, skupina CH_2 alebo atóm kyslíka;

D je atóm uhlíka alebo dusíka s tým, že zvyšok R^{10} nie je prítomný, pokiaľ D je atóm dusíka;

R^9 je nižšia alkylová skupina, halogénalkylová skupina alebo arylová skupina;

R^{10} a R^{11} sú nezávisle atóm vodíka, atóm halogénu, nižšia alkylová skupina, nižšia alkoxyskupina alebo alkylkarbonylová skupina.

4. Zlúčenina všeobecného vzorca IV



(IV)

a jej farmaceuticky prijateľné soli, estery, amidy a predliečivá,

kde

R^3 je atóm vodíka, nižšia alkylová skupina, nižšia alkoxyskupina, atóm halogénu, trifluórmetylová skupina, nižšia alkynylová skupina, nižšia alkenylová skupina, nitrilová skupina, nitroskupina, skupina $-COR^4$, skupina $-CO_2R^4$, skupina $-CONR^4R^5$, skupina $-CON(R^4)_2OR^5$, skupina $-SO_2NR^4R^5$, skupina $-SO_2R^4$, skupina $-SO_3R^4$, skupina $P(O)(OR^4)(OR^5)$ alebo skupina $-NR^4R^5$;

Y je atóm dusíka alebo skupina CR^7;

X a Z sú nezávisle atóm vodíka, atóm halogénu, nižšia alkylová skupina, nižšia alkoxyskupina, trifluórmetylová skupina, hydroxyskupina, nitrilová skupina, nitroskupina, skupina $-NR^4R^5$, skupina $-N(O)R^4R^5$, skupina $-NR^4R^5R^6W$, skupina $-SR^4$, skupina $-C(O)R^4$, skupina $-CO_2R^4$, skupina $-CONR^4R^5$, skupina $-SO_2NR^4R^5$, skupina $-SO_2R^4$, skupina $-SO_3R^4$, skupina $P(O)(OR^4)(OR^5)$, skupina $-T(CH_2)_mQR^4$, skupina $-C(O)T(CH_2)_mQR^4$ alebo skupina $-NR^4C(O)T(CH_2)_mQR^5$;

m je číslo 1 až 6;

T je atóm kyslíka, síry, skupina NR^4, skupina $N(O)R^4$, skupina NR^4R^5W alebo skupina CR^4R^5;

Q je atóm kyslíka, síry, skupina NR^4, skupina $N(O)R^4$, skupina NR^4R^5W, skupina CO_2 alebo karbocyklická skupina obsahujúca 3 až 7 členov, z ktorých až 4 sú prípadne heteroatómy nezávisle

vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm kyslíka, síry a dusíka, kde je karbocyklická skupina nesubstituovaná alebo substituovaná jednou, dvoma alebo tromi skupinami nezávisle vybranými zo skupiny, ktorú tvorí atóm halogénu, hydroxyskupina, hydroxyalkylová skupina, nižšia alkylová skupina, nižšia alkoxyskupina, alkoxykarbonylová skupina, alkylkarbonylová skupina, alkylkarbonylamínoskupina, amínoalkylová skupina, trifluórmetylová skupina, N-hydroxyacetamidová skupina, trifluórmetylalkylová skupina, amínoskupina alebo mono- alebo dialkylamínoskupina;

R^6 je nižšia alkylová skupina, halogénalkylová skupina alebo arylová skupina;

R^7 je skupina NR^4R^5, skupina $N(O)R^4R^5$, skupina $NR^4R^5R^9W$, skupina OH, skupina OR^4, skupina SR^4, atóm halogénu, skupina COR^4, skupina $(CH_2)_nR^4$, skupina CO_2R^4, skupina $CONR^4R^5$, skupina $C(O)NR^4SO_2R^5$, skupina $S(O)R^4$, skupina SO_2R^4, skupina $SO_2NR^4R^5$, skupina SO_3R^4, skupina $(CH_2)_nP(O)(OR^4)_2$, skupina $NR^4SO_2R^5$, aldehydová skupina, nitrilová skupina, nitroskupina, alkylová skupina, alkoxyalkylová skupina, skupina $T(CH_2)_mQR^4$, skupina $C(O)T(CH_2)_mQR^4$, skupina $NR^4C(O)T(CH_2)_mQR^5$ alebo skupina $T(CH_2)_mCO_2R^4$;

n je 0 až 6;

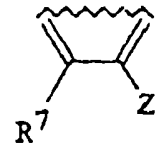
W je anión;

R^4 a R^5 sú nezávisle atóm vodíka, nižšia alkylová skupina, nižšia alkenylová skupina, nižšia alkynylová skupina, skupina $(CH_2)_nAr$, arylalkylová skupina, arylová skupina, heteroarylová skupina, heteroarylalkylová skupina, cykloalkylová skupina, heterocykloalkylová skupina, alebo R^4 a R^5 spolu s atómom dusíka, ku ktorému sú pripojené, tvoria karbocyklický kruh obsahujúci 3 až 8 členov, z ktorých až 4 sú prípadne karbonylové skupiny alebo heteroatómy nezávisle vybrané zo

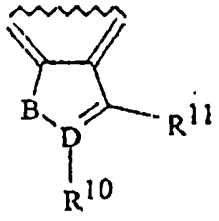
skupiny, ktorú tvorí atóm kyslíka, síry, skupina S(O), skupina $S(O)_2$ a atóm dusíka, kde je karbocyklická skupina nesubstituovaná alebo substituovaná jednou, dvoma, tromi alebo štyrmi skupinami nezávisle vybranými zo skupiny, ktorú tvorí atóm halogénu, hydroxyskupina, hydroxyalkylová skupina, nižšia alkylová skupina, nižšia alkoxyskupina, alkoxykarbonylová skupina, alkylkarbonylová skupina, alkylkarbonylamínoskupina, amínoalkylová skupina, amínoalkylkarbonylová skupina, trifluórmetylová skupina, trifluórmetylalkylová skupina, trifluórmetylalkylamínoalkylová skupina, amínoskupina, mono- alebo dialkylamínoskupina, N-hydroxyacetamidoskupina, arylová skupina, heteroarylová skupina, karboxyalkylová skupina, skupina $NR^{10}SO_2R^{11}$, skupina $C(O)NR^{10}R^{11}$, skupina $NR^{10}C(O)R^{11}$, skupina $C(O)OR^{10}$, skupina $C(O)NR^{10}SO_2R^{11}$, skupina $(CH_2)_nS(O)_nR^{10}$, $(CH_2)_n$-heteroarylová skupina, $O(CH_2)_n$-heteroarylová skupina, skupina $(CH_2)_nC(O)NR^{10}R^{11}$, skupina $O(CH_2)_nC(O)OR^{10}$; a

R^4 môže ďalej byť nižšia alkylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná jednou, dvoma alebo tromi skupinami nezávisle vybranými zo skupiny, ktorú tvorí atóm halogénu, 5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-ylsulfanylová skupina, 5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-ylsulfinylová skupina, 5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-ylsulfonylová skupina, alebo karbocyklická skupina obsahujúca 3 až 7 členov, z ktorých až 4 sú prípadne heteroatómy nezávisle vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm kyslíka, síry a dusíka, kde je karbocyklická skupina nesubstituovaná alebo substituovaná jednou, dvoma alebo tromi skupinami nezávisle vybranými zo skupiny, ktorú tvorí atóm halogénu, hydroxyskupina, hydroxyalkylová skupina, nižšia alkylová skupina, nižšia alkoxyskupina, alkoxykarbonylová skupina, alkylkarbonylová skupina, alkylkarbonylamínoskupina, amínoalkylová skupina, trifluórmetylová skupina, N-hydroxyacetamidoskupina, trifluórmetylalkylová skupina, amínoskupina alebo mono- alebo dialkylamínoskupina; a

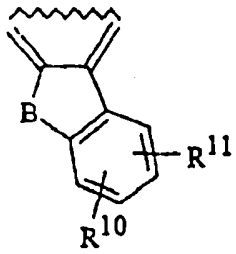
a pokiaľ Y je skupina CR^7, je to časť štruktúry



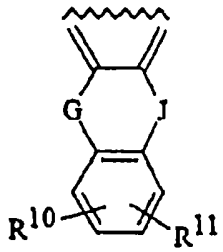
, kde R^7 a Z sú definované vyššie, alebo spolu s atómami uhlíka, ku ktorým sú pripojené, tvoria fragmenty



,



alebo



, kde

G a J sú nezávisle skupina CH_2, skupina NH alebo atóm kyslíka;

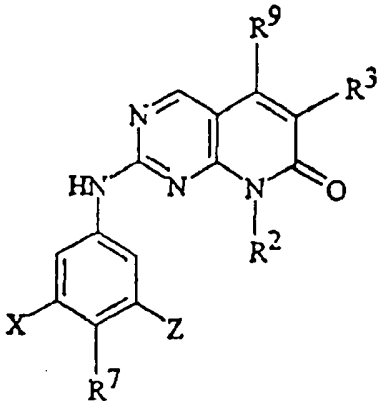
B je skupina NH, atóm síry, skupina CH_2 alebo atóm kyslíka;

D je atóm uhlíka alebo dusíka s tým, že zvyšok R^{10} nie je prítomný, pokiaľ D je atóm dusíka;

R^9 je nižšia alkylová skupina, halogénalykylová skupina alebo arylová skupina;

R^{10} a R^{11} sú nezávisle atóm vodíka, atóm halogénu, nižšia alkylová skupina, nižšia alkoxyskupina alebo alkylkarbonylová skupina.

5. Zlúčenina všeobecného vzorca V



(V)

a jej farmaceuticky prijateľné soli, estery, amidy a predliečivá,

kde

R^2 je (a) atóm vodíka;

(b) nižšia alkylová skupina prípadne substituovaná jednou, dvoma alebo tromi skupinami nezávisle vybranými zo skupiny, ktorú tvorí atóm halogénu, hydroxyskupina, nižšia alkoxyskupina, amínoskupina, mono- alebo dialkylamínoskupina, karboxyskupina, alkoxykarbonylová skupina, tioalkylová skupina, nitrilová skupina, arylová skupina, heteroarylová skupina alebo karbocyklická skupina obsahujúca 3 až 7 členov a až 2 títo členovia môžu prípadne byť heteroatómy nezávisle vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm kyslíka, atóm síry a atóm dusíka; alebo

(c) karbocyklická skupina obsahujúca 3 až 7 členov a až 2 títo členovia môžu prípadne byť heteroatómy nezávisle vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm kyslíka, atóm síry a atóm dusíka, kde je karbocyklická skupina nesubstituovaná alebo substituovaná jednou, dvoma alebo tromi skupinami nezávisle vybranými zo skupiny, ktorú tvorí atóm halogénu, hydroxyskupina, nižšia alkylová skupina, nižšia alkoxyskupina, amínoskupina, mono- alebo dialkylamínoskupina, arylová skupina a heteroarylová skupina;

R^3 je atóm vodíka, nižšia alkylová skupina, nižšia alkoxyskupina, atóm halogénu, trifluórmetylová skupina, nižšia alkynylová skupina, nižšia alkenylová skupina, nitrilová skupina, nitroskupina, skupina $-COR^4$, skupina $-CO_2R^4$, skupina $-CONR^4R^5$, skupina $-CON(R^4)_2OR^5$, skupina $-SO_2NR^4R^5$, skupina $-SO_2R^4$, skupina $-SO_3R^4$, skupina $P(O)(OR^4)(OR^5)$ alebo skupina $-NR^4R^5$;

Y je atóm dusíka alebo skupina CR^7;

R^9 je nižšia alkylová skupina, halogénalkylová skupina alebo arylová skupina;

X a Z sú nezávisle atóm vodíka, atóm halogénu, nižšia alkylová skupina, nižšia alkoxyskupina, trifluórmetylová skupina, hydroxyskupina, nitrilová skupina, nitroskupina, skupina $-NR^4R^5$, skupina $-N(O)R^4R^5$, skupina $-NR^4R^5R^6W$, skupina $-SR^4$, skupina $-C(O)R^4$, skupina $-CO_2R^4$, skupina $-CONR^4R^5$, skupina $-SO_2NR^4R^5$, skupina $-SO_2R^4$, skupina $-SO_3R^4$, skupina $P(O)(OR^4)(OR^5)$, skupina $-T(CH_2)_mQR^4$, skupina $-C(O)T(CH_2)_mQR^4$ alebo skupina $-NR^4C(O)T(CH_2)_mQR^5$;

m je číslo 1 až 6;

T je atóm kyslíka, síry, skupina NR^4, skupina $N(O)R^4$, skupina NR^4R^5W alebo skupina CR^4R^5;

Q je atóm kyslíka, síry, skupina NR^4, skupina $N(O)R^4$, skupina NR^4R^5W, skupina CO_2 alebo karbocyklická skupina obsahujúca 3 až 7 členov, z ktorých až 4 sú prípadne heteroatómy nezávisle vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm kyslíka, síry a dusíka, kde je karbocyklická skupina nesubstituovaná alebo substituovaná jednou, dvoma alebo tromi skupinami nezávisle vybranými zo skupiny, ktorú tvorí atóm halogénu, hydroxyskupina, hydroxyalkylová skupina, nižšia alkylová skupina, nižšia alkoxyskupina, alkoxykarbonylová skupina, alkylkarbonylová skupina, alkylkarbonylamínoskupina, amínoalkylová skupina, trifluórmetylová skupina, N-hydroxyacetamidová skupina, trifluórmetylalkylová skupina, amínoskupina alebo mono- alebo dialkylamínoskupina;

R^6 je nižšia alkylová skupina, halogénalkylová skupina alebo arylová skupina;

R^7 je skupina NR^4R^5, skupina $N(O)R^4R^5$, skupina $NR^4R^5R^9W$, skupina OH, skupina OR^4, skupina SR^4, atóm halogénu, skupina COR^4, skupina $(CH_2)_nR^4$, skupina CO_2R^4, skupina $CONR^4R^5$, skupina

$C(O)NR^4SO_2R^5$, skupina $S(O)R^4$, skupina SO_2R^4, skupina $SO_2NR^4R^5$, skupina SO_3R^4, skupina $(CH_2)_nP(O)(OR^4)_2$, skupina $NR^4SO_2R^5$, aldehydová skupina, nitrilová skupina, nitroskupina, alkylová skupina, alkoxyalkylová skupina, skupina $T(CH_2)_mQR^4$, skupina $C(O)T(CH_2)_mQR^4$, skupina $NR^4C(O)T(CH_2)_mQR^5$ alebo skupina $T(CH_2)_mCO_2R^4$;

n je 0 až 6;

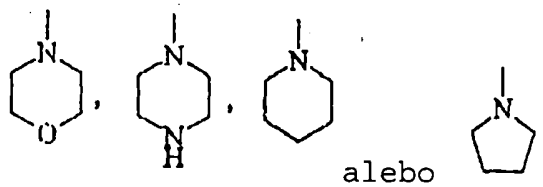
W je anión;

R^4 a R^5 sú nezávisle atóm vodíka, nižšia alkylová skupina, nižšia alkenylová skupina, nižšia alkynylová skupina, skupina $(CH_2)_nAr$, arylalkylová skupina, arylová skupina, heteroarylová skupina, heteroarylalkylová skupina, cykloalkylová skupina, heterocykloalkylová skupina, alebo R^4 a R^5 spolu s atómom dusíka, ku ktorému sú pripojené, tvoria karbocyklický kruh obsahujúci 3 až 8 členov, z ktorých až 4 sú prípadne karbonylové skupiny alebo heteroatómy nezávisle vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm kyslíka, síry, skupina S(O), skupina $S(O)_2$ a atóm dusíka, kde je karbocyklická skupina nesubstituovaná alebo substituovaná jednou, dvoma, tromi alebo štyrmi skupinami nezávisle vybranými zo skupiny, ktorú tvorí atóm halogénu, hydroxyskupina, hydroxyalkylová skupina, nižšia alkylová skupina, nižšia alkoxyskupina, alkoxykarbonylová skupina, alkylkarbonylová skupina, alkylkarbonylamínoskupina, amínoalkylová skupina, amínoalkylkarbonylová skupina, trifluórmetylová skupina, trifluórmetylalkylová skupina, trifluórmetylalkylamínoalkylová skupina, amínoskupina, mono- alebo dialkylamínoskupina, N-hydroxyacetamidoskupina, arylová skupina, heteroarylová skupina, karboxyalkylová skupina, skupina $NR^{10}SO_2R^{11}$, skupina $C(O)NR^{10}R^{11}$, skupina $NR^{10}C(O)R^{11}$, skupina $C(O)OR^{10}$, skupina $C(O)NR^{10}SO_2R^{11}$, skupina $(CH_2)_nS(O)_nR^{10}$, $(CH_2)_n$-heteroarylová skupina, $O(CH_2)_n$-heteroarylová skupina, skupina $(CH_2)_nC(O)NR^{10}R^{11}$, skupina $O(CH_2)_nC(O)OR^{10}$; a

R^4 môže ďalej byť nižšia alkylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná jednou, dvoma alebo tromi skupinami nezávisle vybranými zo skupiny, ktorú tvorí atóm halogénu, 5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-ylsulfanylová skupina, 5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-ylsulfinylová skupina, 5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-ylsulfonylová skupina, alebo karbocyklická skupina obsahujúca 3 až 7 členov, z ktorých až 4 sú prípadne heteroatómy nezávisle vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm kyslíka, síry a dusíka, kde je karbocyklická skupina nesubstituovaná alebo substituovaná jednou, dvoma alebo tromi skupinami nezávisle vybranými zo skupiny, ktorú tvorí atóm halogénu, hydroxyskupina, hydroxyalkylová skupina, nižšia alkylová skupina, nižšia alkoxyskupina, alkoxykarbonylová skupina, alkylkarbonylová skupina, alkylkarbonylamínoskupina, amínoalkylová skupina, trifluórmetylová skupina, N-hydroxyacetamidoskupina, trifluórmetylalkylová skupina, amínoskupina alebo mono- alebo dialkylamínoskupina; a

R^{10} a R^{11} sú nezávisle atóm vodíka, atóm halogénu, nižšia alkylová skupina, nižšia alkoxyskupina alebo alkylkarbonylová skupina.

6. Zlúčenina podľa nároku 5, kde R^7 je vybraná zo skupiny, ktorú tvoria skupiny



alebo

a kde tieto skupiny sú prípadne substituované alkylovou skupinou, arylovou skupinou alebo amidovou skupinou.

7. Zlúčenina vybraná zo skupiny, ktorou tvoria

8-cyklopentyl-5-metyl-2-(4-piperazin-1-ylfenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ónu (zlúčenina 1);

(b) 8-(1-metyletyl)-5-metyl-2-(4-piperazin-1-ylfenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 2);

(c) 8-cyklopentyl-5-metyl-2-(4-fluóro-3-metylfenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 3);

(d) 8-(1-metyletyl)-5-metyl-2-(4-fluór-3-metylfenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyridin-7-ón (zlúčenina 4);

(e) 9-cyklohexyl-5-metyl-2-(4-fluór-3-metylfenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 5);

(f) 8-cyklohexyl-5-metyl-2-[4-(4-propanoylpiperazin-1-yl)-fenylamíno]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 6);

(g) soľ trifluóroctovej kyseliny a 8-cyklopentyl-5-metyl-2-[4-(4-propanoylpiperazin-1-yl)fenylamíno]-8H-pyrido[2,3-d]-pyrimidin-7-ónu (zlúčenina 7);

(h) 8-(1-metyletyl)-5-metyl-2-[4-(4-propanoylpiperazin-1-yl)fenylamíno]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 8);

(i) 8-cyklohexyl-5-metyl-2-(4-piperazin-1-ylfenylamíno)-8H-pyrido[2,3 -d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 9);

(j) 8-cyklopentyl-5-metyl-2-(4-pyridylfenylamíno)-8H-pyrido-[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 10);

(k) 8-(1-metyletyl)-5-metyl-2-(4-pyridylfenylamíno)-8H-pyrido-[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 11);

(l) 8-cyklopentyl-5-metyl-2-[4-(3-amínopyrrolidinyl)fenyl-amíno]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 12);

(m) 8-(1-metyletyl)-5-metyl-2-[4-(3-amínopyrrolidinyl)-fenylamíno]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 13);

(n) N-(1-{4-[(8-cyklopentyl-5-metyl-7-oxo(8-hydropyridíno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl))amíno]fenyl)pyrrolidin-3-yl)-3,3-dimetylbutanamid (zlúčenina 14);

(o) N-(1-{4-[(5-metyl-8-(1-metyletyl)-7-oxo(8-hydropyridíno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl))amíno]fenyl]pyrrolidin-3-yl)-3,3-dimetylbutanamid (zlúčenina 15);

(p) 8-cyklopentyl-5-metyl-2-(3-chlór-4-piperazin-1-yl-fenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 16);

(q) 8-cyklohexyl-5-metyl-2-(3-chlór-4-piperazin-1-ylfenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 17);

(r) 8-(1-metyletyl)-5-metyl-2-(3-chlór-4-piperazin-1-ylfenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 18);

(s) 8-cyklopentyl-6-fluór-5-metyl-2-(3-chlór-4-piperazin-1-ylfenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 19);

(t) 8-cyklohexyl-6-fluór-5-metyl-2-(3-chlór-4-piperazin-1-ylfenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 21);

(u) 8-(1-metyletyl)-6-fluór-5-metyl-2-(3-chlór-4-piperazin-1-yl-fenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 20);

(v) 8-cyklopentyl-5-metyl-2-(3-chlór-4-morfolin-4-ylfenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 22);

(w) 8-(1-metyletyl)-5-metyl-2-(3-chlór-4-morfolin-4-ylfenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 23);

(x)
8-cyklohexyl-5-metyl-2-(3-chlór-4-morfolin-4-ylfenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 24);

(y) 2-({3-chlór[4-(3-morfolin-4-ylpropyl)piperidyl]fenyl)-amíno)-8-cyklopentyl-5-metyl-8-cyklropyridíno[2,3-d]-pyrimidin-7-ón (zlúčenina 25);

(z) 2-({3-chlór-4-[4-(3-morfolin-4-ylpropyl)piperidyl]fenyl}-amíno)-8-(1-metyletyl)-5-metyl-8-hydropyridíno[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 26);

(aa) 2-({3-chlór-4-[4-(3-morfolin-4-ylpropyl)piperidyl]-fenyl}amíno-8-cyklohexyl-5-metyl-8-hydropyridíno[2,3-d]-pyrimidin-7-ón (zlúčenina 27);

(bb) 2-({3-chlór-4-[4-(3-piperazinylpropyl)piperidyl]fenyl}-amíno)-8-cyklopentyl-6-fluór-5-metyl-8-hydropyridíno[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 28);

(cc) 2-({3-chlór-4-[4-(3-piperazinylpropyl)piperidyl)fenyl)}-amíno)-8-(1-metyletyl)-6-fluór-5-metyl-8-hydropyridíno[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 29);

(dd) 2-({3-chlór-4-[4-(3-piperazinylpropyl)piperidyl]fenyl)-amíno)-8-cyklohexyl-6-fluór-5-metyl-8-hydropyridíno[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 30);

(ee) 2-({3-chlór-4-[4-(3-piperazinylpropyl)piperidyl]fenyl)-amíno)-8-cyklopentyl-5-metyl-8-hydropyridíno[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 31),

(ff) 2-({3-chlór-4-[4-(3-piperazinylpropyl)piperidyl]fenyl}amíno)-8-(1-metyletyl)-5-metyl-8-hydropyridíno[2,3-d]-pyrimidin-7-ón (zlúčenina 32);

(gg) 2-({3-chlór-4-[4-(3-piperazinylpropyl)piperidyl]fenyl}-cyklohexyl-5-metyl-8-hydropyridíno[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 33),

(gg2) trifluóracetát 8-cyklopentyl-2-[4-(piperazin-1-yl)-fenylamíno]-6-fluór-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ónu (zlúčenina 34);

(gg3) trifluóracetát 8-cyklopentyl-2-[4-(piperazin-1-yl)-fenylamíno]-6-bróm-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ónu (zlúčenina 35);

(hh) hydrochlorid 9-cyklopentyl-2-[4-(3,5-dimetylpiperazin-1-yl)-fenylamíno]-6-fluór-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ónu (zlúčenina 36);

(ii) 8-cyklopentyl-2-(3-fluór-4-piperazin-1-ylfenylamíno)-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 37);

(jj) hydrochlorid 6-bróm-8-cyklopentyl-2-[4-(3,5-dimetyl-piperazin-1-yl)-fenylamíno)-5-metyl-8H-pyrido)[2,3-d]pyrimidin-7-ónu (zlúčenina 38);

(kk) 8-cyklopentyl-6-fluór-2-(3-fluór-4-piperazin-1-yl-fenylamíno)-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 39);

(ll) 6-bróm-8-cyklopentyl-2-(3-fluór-4-piperazin-1-yl-fenylamíno)-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 40);

(mm) 8-cyklopentyl-2-[4-(3,5-metylpiperazin-1-yl)-fenylamíno]-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 41);

(nn) 2-(3-chlórpiperazin-1-ylfenylamíno)4-cyklopentyl-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pirimidin-7-ón (zlúčenina 42);

(oo) 2-(3-chlór-4-piperazin-1-ylfenylamíno)-8-cyklopent-yl-6-fluór-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 43);

(pp) 6-bróm-2-(3-chlór-4-piperazin-1-ylfenylamíno)-8-cyklopentyl-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pirimidin-7-ón (zlúčenina 44);

(qq) trifluóracetát 8-cyklopentyl-5-metyl-2-(4-morfolin-4-ylfenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ónu (zlúčenina 45), teplota tavenia 227-229 °C;

(rr) 9-cyklopentyl-6-fluór-5-metyl-2-(4-morfolin-4-yl-fenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 46);

(ss) 6-bróm-8-cyklopentyl-5-metyl-2-(4-morforfolin-4-yl-fenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 47);

(tt) 8-cyklopentyl-2-(3-fluór-4-morfolin-4-ylfenylamíno]-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 48);

(uu) 8-cyklopentyl-6-fluór-2-(3-fluór-4-morfolin-4-ylfenylamíno)-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 49);

(vv) 6-bróm-8-cyklopentyl-2-(3-fluór-4-morfolin-4-ylfenylamíno)-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 50);

(ww) 2-(3-chlór-4-morfolin-4-ylfenylamíno)-8-cyklopentyl- 5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 51);

(xx) 2-(3-chlór-4-morfolin-4-ylfenylamíno)-8-cyklopentyl-6-fluór-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 52);

(yy) 6-bróm-2-(3-chlór-4-morfolin-4-ylfenylamíno)-8-cyklopentyl-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 53);

(zz) 9-cyklopentyl-5-metyl-2-{4-[4-(2,2,2-trifluóretyl)-piperazin-1-yl]-fenylamíno}-8H-pyrido[2,3d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 54);

8-cyklopentyl-6-fluór-5-metyl-2-{4-[4-(2,2,2-trifluóretyl)-piperazin-1-yl)-fenylamíno}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 55);

6-bróm-8-cyklopentyl-5-metyl-2-{4-[4-(2,2,2-trifluóretyl)-piperazin-1-yl)-fenylamíno}-8H-pyrido[2,3-d]-pyrimidin-7-ón (zlúčenina 56);

trifluóracetát 8-cyklopentyl-5-metyl-2-{4-[4-(3-piperazin-1-ylpropyl)-piperidin-1-yl]-fenylamíno}-8H-pyrido[2,3-d]-pyrimidin-7-ónu (zlúčenina 57);

8-cyklopentyl-6-fluór-5-metyl-2-{4-[4-(3-piperazin-1-ylpropyl)piperidin-1-yl]-fenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 58);

6-bróm-8-cyklopentyl-5-metyl-2-{4[4-(3-morfolin-4-ylpropyl)-piperidin-1-yl]fenylamíno}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 59);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-{4-[4-morfolin-4-ylpropyl)piperidin-1-yl]-fenylamíno}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 60);

8-cyklopentyl-6-fluór-5-metyl-2-{4-[4-(3-morfolin-4-ylpropyl)-piperidin-1-yl]-fenylamíno}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 61);

6-bróm-8-cyklopentyl-5-metyl-2-{4-[4-(3-morolin-4-ylpropyl)-piperidin-1-yl]-fenylamíno}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 62);

6-bróm-8-cyklopentyl-5-metyl-2-{4-[4-(3-morfolin-4-ylpropyl)-piperidin-1-yl]-fenylamíno}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 63);

2-(4-{4-[3-(3-amínopyrrolidin-1-yl)-propyl]-piperidin-1-yl}-fenylamíno)-8-cyklopentyl-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 64);

2-(4-{4-[3-(3-minopyrrolidin-1-yl)-propyl]-piperidin-1-yl}-fenylamíno)-8-cyklopentyl-6-fluór-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]-pyrimidin-7-ón (zlúčenina 65);

2-(4-{4-[3-(3-amínopyrrolidin-1-yl)-propyl]-piperidin-1-yl}-fenylamíno)-6-bróm-8-cyklopentyl-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 66);

8-cyklopetyl-2-{3-fluór-4-[4-(3-piperazin-1-ylpropyl)piperidin-1-yl]-fenylamíno}-5-metyl-8H-pyrimidin-7-ón (zlúčenina 67);

8-cyklopentyl-6-fluór-2-{3-fluór-4-[4-(3-piperazin-1-ylpropyl)piperidin-1-yl]fenylamíno}-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 68);

6-bróm-8-cyklopentyl-2-{3-fluór-4-piperazin-1-ylpropyl)piperidin-1-yl]fenylamíno}-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 69);

8-cyklopentyl-2-{3-fluór-4-[4-(3-morfolin-4-ylpropyl)-piperidin-1-yl]-fenylamíno}-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-om (zlúčenina 70);

8-cyklopentyl-6-fluór-2-{3-fluór-4-[4-(3-morfolin-4-ylpropyl)-piperidin-1-yl]fenylamíno}-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 71);

6-Bróm-8-cyklopentyl-2-{3-fluór-4-[4-(3-morfolin-4-ylpropyl)-piperidin-1-yl]fenylamíno}-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 72);

2-[4-(3-Amíno-pyrrolidin-1-yl)-fenylamíno]-8-cyklopentyl-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-ón (zlúčenina 73);

2-[4-(3-amínopyrrolidin-1-yl)fenylamíno]-8-cyklpentyl-6-fluór-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 74);

2-[4-(3-amínopyrrolidin-1-yl)fenylamíno]-6-bróm-8-cyklopentyl-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 75);

2-[4-(3-amínopyrrolidin-1-yl)-3-fluórfenylamíno]-8-cyklopentyl-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 76);

2-[4-(3-Amíno-pyrrolidin-1-yl)-3-fluórfenylamíno]-8-cyklopentyl-6-fluór-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 77);

2-[4-(3-Amíno-pyrrolidin-1-yl)-3-fluórfenylamíno]-6-bróm-8-cyklopentyl-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 78);

trifluóracetát 8-cyklopentyl-5-metyl-2-{4-[3-(2,2,2-trifluóretylamíno)pyrrolidin-1-yl]fenylamíno}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ónu (zlúčenina 79);

8-Cyklopentyl-6-fluór-5-metyl-2-{4-[3-(2,2,2-trifluóretylamíno)pyrrolidin-1-yl]fenylamíno}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 80);

6-Bróm-8-cyklopentyl-5-metyl-2-{4-[3-(2,2,2-trifluóretylamíno)pyrrolidin-1-yl]fenylamíno}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 81);

trifluóracetát 2-[4-(3-amíno-pyrrolidin-1-yl)-3-chlórfenylamíno]-8-cyklopentyl-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ónu (zlúčenina 82);

2-[4-(3-amínopyrrolidin-1-yl)-3-chlórfenylamíno]-8-cyklopentyl-6-fluór-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 83);

2-[4-(3-amínopyrrolidin-1-yl)-3-chlórfenylamíno]-6-bróm-8-cyklopentyl-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 84);

2-[4-(3-Amínometyl-4-trifluórmetylpyrrolidin-1-yl)fenylamíno]-8-cyklopentyl-5-metyl-8H-pyrido [2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 85);

2-[4-(3-Amínometyl-4-trifluórmetyl-pyrrolidin-1-yl)fenylamíno]-8-cyklopentyl-6-fluór-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 86);

2-[4-(3-Amínometyl-4-trifluórmetylpyrrolidin-1-yl)fenylamíno]-6-bróm-8-cyklopentyl-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 87);

2-[4-(3-Trifloretylamínometylpyrrolidin-1-yl)fenylamíno]-8-cyklopentyl-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 88;

2-[4-(3-Trifluóretylamínometylpyrrolidin-1-yl)fenylamíno]-8-cyklopentyl-6-fluór-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 89);

2-[4-(3-Trifloretylamínometylpyrrolidin-1-yl)fenylamíno]-6-bróm-8-cyklopentyl-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 90);

Hydrochlorid 8-cyklopentyl-2-[4-(3,3-dimetylpiperazin-1-yl)fenylamíno]-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ónu (zlúčenina 91);

8-Cyklopentyl-2-[4-(3,3-dimetylpiperazin-1-yl)fenylamíno]-6-fluór-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 92);

Hydrochlorid 6-bróm-g-cyklopentyl-2-[4-(3,3-dimetylpiperazin-1-yl)fenylamíno]-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ónu (zlúčenina 93);

8-Cyklopentyl-5-metyl-2-[4-(3,3,4-trimetylpiperazin-1-yl)fenylamíno]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 94);

8-Cyklopentyl-6-fluór-5-metyl-2-[4-(3,3,4-trimetylpiperazin-1-yl)fenylamíno]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 95);

6-Bróm-8-cyklopentyl-5-metyl-2-[4-(3,3,4-trimetylpiperazin-1-yl)fenylamíno]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 96);

2-[4-(4-Acetyl-piperazin-1-yl)-fenylamíno]-8-cyklopentyl-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 97;

2-[4-(4-acetylpiperazin-1-yl)fenylamíno]-8-cyklopentyl-6-fluór-5-metyl-8Hpyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 98);

2-[4-(4-Acetyl-1-yl)-fenylamíno]-6-bróm-8-cyklopentyl-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 99);

8-Cyklopentyl-2-{4-[4-(2-hydroxyetyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl]fenylamíno}-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 100);

8-Cyklopentyl-6-fluór-2-{4-[4-(2-hydroxyetyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl]fenylamíno}-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 101);

6-Bróm-8-cyklopentyl-2-{4-[4-(2-hydroxyetyl)-3,5-dimetylpiperazin-1-yl]fenylamíno}-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 102);

Hydrochlorid 8-cyklopentyl-5-metyl-2-(4-perhydro-1,4-diazepin-1-ylfenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ónu (zlúčenina 103);

Hydrochlorid 8-cyklopentyl-6-fluór-5-metyl-2-(4-perhydro-1,4-diazepin-1-ylfenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ónu (zlúčenina 104);

6-Bróm-8-cyklopentyl-5-metyl-2-(4-perhydro-1,4-diazepin-1-ylfenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 105);

8-Cyklopentyl-5-metyl-2-[4-(4-metylpiperazin-1-yl)fenylamíno]-8H)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 106);

8-cyklopentyl-6-fluór-5-metyl-2-[4-(4-metylpiperazin-1-yl)fenylamíno]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 107);

6-Bróm)-8-cyklopentyl-5-metyl-2-[4-(4-metylpiperazin-1-yl)-fenylamíno]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 108);

8-Cyklopentyl-5-metyl-2-[4-(4-metylperhydro-1,4-diazepin-1-yl)fenylamíno]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 109);

8-Cyklopentyl-6-fluór-5-metyl-2-[4-(4-metylperhydro-1,4-diazepin-1-yl)fenylamíno]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 110);

6-Bróm-8-cyklopentyl-5-metyl-2-[4-(4-metylperhydro-1,4-diazepin-1-yl)fenylamíno]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 111);

{4-[4-(8-cyklopentyl-5-metyl-7-oxo-7,8-dihydro-pyrido[2,3-d]-pyrimidin-2-ylamíno)fenyl]piperazin-1-yl}octová kyselina (zlúčenina 112);

{4-[4-(8-cyklopentyl-6-fluór-5-metyl-7-oxo-7,8-dihydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-ylamíno)fenyl]piperazin-1-yl}octová kyselina (zlúčenina 113);

{4-[4-(6-bróm-8-cyklopentyl-5-metyl-7-oxo-7,8-dihydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-ylamíno)fenyl]piperazin-1-yl}octová kyselina (zlúčenina 114);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-(4-{4-[3-(1H-tetrazol-5-yl)propyl]-piperidin-1-yl}fenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 115);

8-cyklopentyl-6-fluór-5-metyl-2-(4-{4-[3-(1H-tetrazol-5-yl)-propyl]piperidin-1-yl}fenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 116);

6-bróm-8-cyklopentyl-5-metyl-2-(4-{4-[3-(1H-tetrazol-5-yl)propyl]piperidin-1-yl}fenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 117);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-(4-{4-[3-(5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-ylsulfanyl)propyl]piperidin-1-yl}fenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 118);

8-cyklopentyl-6-fluór-5-metyl-2-(4-{4-[3-(5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-ylsulfanyl)propyl]piperidin-1-yl}fenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 119);

6-bróm-8-cyklopentyl-5-metyl-2-(4-{4-[3-(5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-ylsulfanyl)propyl]piperidin-1-yl}fenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 120);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-(4-{4-[3-(5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-ylsulfanyl)propyl]piperidin-1-yl}fenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 121);

8-cyklopentyl-6-fluór-5-metyl-2-(4-{4-[3-(5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-sulfinyl)propyl]piperidin-1-yl}fenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 122);

6-bróm-8-cyklopentyl-5-metyl-2-(4-{4-[3-(5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-sulfinyl)propyl]piperidin-1-yl}fenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 123);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-(4-{4-[3-(5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-sulfonyl)propyl]piperidin-1-yl}fenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 124);

8-cyklopentyl-6-fluór-5-metyl-2-(4-{4-[3-(5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-sulfonyl)propyl]piperidin-1-yl}fenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 125);

6-bróm-8-cyklopentyl-5-metyl-2-(4-{4-[3-(5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-sulfonyl)propyl]piperidin-1-yl}fenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 126);

N-(2-{1-[4-(8-cyklopentyl-5-metyl-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-2-ylamíno)fenyl]piperidin-4-yl}etyl)-N-hydroxy-acetamid (zlúčenina 127);

N-(2-{1-[4-(8-cyklopentyl-6-fluór-5-metyl-7-oxo-7,8-dihydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-ylamíno)fenyl]piperidin-4-yl}etyl)-N-hydroxyacetamid (zlúčenina 128);

N-(2-{1-[4-(6-bróm-8-cyklopentyl-5-metyl-7-oxo-7,8-dihydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-ylamíno)fenyl]piperidin-4-yl}etyl)-N-hydroxyacetamid (zlúčenina 129);

N-(3-{1-[4-(8-cyklopentyl-5-metyl-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-2-ylamíno)fenyl]piperidin-4-yl}propyl)-N-hydroxy-acetamid (zlúčenina 130);

N-(3-{1-[4-(8-cyklopentyl-6-fluór-5-metyl-7-oxo-7,8-dihydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-ylamíno)fenyl]piperidin-4-yl}propyl)-N-hydroxyacetamid (zlúčenina 131);

N-(3-{1-[4-(6-bróm-8-cyklopentyl-5-metyl-7-oxo-7,8-dihydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-ylamíno)fenyl]piperidin-4-yl}propyl)-N-hydroxyacetamid (zlúčenina 132);

2-(benzofuran-5-ylamíno)-8-cyklopentyl-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 133);

8-cyklopentyl-2-(1H-indol-5-ylamíno)-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 134);

2-(benzo[b]tiofén-5-ylamíno)-8-cyklopentyl-5-metyl-8H-pyrido-[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 135);

8-cyklopentyl-2-(2,3-dimetyl-1H-indol-5-ylamíno)-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 136);

2-(9H-karbazol-3-ylamíno)-8-cyklopentyl-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 137);

8-cyklopentyl-2-(1H-indazol-5-ylamíno)-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 138);

2-(2-acetyl-benzofuran-5-ylamíno)-8-cyklopentyl-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 139);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-(4-morfolin-4-ylfenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 140);

8-cyklopentyl-2-[4-(3,5-dimetylpiperazin-1-yl)fenylamíno]-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 141);

trifluóracetát 2-(3-chlór-4-piprazin-1-ylfenylamíno)-8-cyklo-pentyl-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ónu (zlúčenina 142);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-(4-piperidin-1-ylfenylamíno)-8H-pyri-do[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 143);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-[4-(4-metylpiperazin-1-yl)fenylamíno]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 144);

N-{1-[4-(8-cyklopentyl-5-metyl-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-pyrimidin-2-ylamíno)fenyl]piperidin-4-yl}acetamid (zlúčenina 145);

trifluóracetát 8-cyklopentyl-5-metyl-2-(4-piperazin-1-ylfenyl-amíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ónu (zlúčenina 146);

8-cyklopentyl-6-fluór-5-metyl-2-(4-piperazin-1-ylfenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 147);

6-jód-8-cyklopentyl-5-metyl-2-(4-piperazin-1-ylfenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 148);

trifluóracetát 2-[3-chlór-4-(3-amínopyrrolidin-1-yl)fenylamíno]-8-cyklopentyl-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ónu (zlúčenina 149);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-[4-(4-2,2,2-trifluóretyl)piperazin-1-ylfenylamíno]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 150);

8-cyklopentyl-2-(4-fluórfenylamíno)-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]-pyrimidin-7-ón (zlúčenina 151);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-fenylamíno-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 152);

8-cyklopentyl-2-(3,4-dichlórfenylamíno)-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 153);

trifluóracetát 8-izopropyl-5-metyl-2-(4-piperazin-1-ylfenyl-amíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ónu (zlúčenina 154);

8-izopropyl-5-metyl-2-[4-(4-propionylpiperazin-1-yl)fenyl-amíno]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 155);

8-cyklohexyl-5-metyl-2-(4-piperazin-1-ylfenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 156);

2-{4-[4-(3-morfolin-4-ylpropyl)piperidin-1-yl]fenylamíno}-8-cyklohexyl-6-fluór-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 157);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-[4-(2H-1,2,4-triazol-3-ylsulfanyl-metyl)fenylamíno]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 158);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-[4-(2H-1,2,4-triazol-3-ylsulfinyl-metyl)fenylamíno]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 159);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-[4-(2H-1,2,4-triazol-3-ylsulfonyl-metyl)fenylamíno]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 160);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-[4-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-ylmetyl)fenylamíno]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 161);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-{4-[2-(2H-1,2,4-triazol-3-ylsulfanyl)-etyl]fenylamíno}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 162);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-{4-[2-(2H-1,2,4-triazol-3-sulfinyl)-etyl]fenylamíno}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 163);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-{4-[2-(2H-1,2,4-triazol-3-sulfonyl)-etyl]fenylamíno}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 164);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-{4-[2-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)etyl]fenylamíno}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 165);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-[4-3H-1,2,3-triazol-4-ylsulfanyl-metyl)fenylamíno]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 166);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-{4-[2-(3H-1,2,3-triazol-4-ylsulfanyl)etyl]fenylamíno}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 167);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-{4-[4-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)piperidin-1-yl]fenylamíno}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 168);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-{4-[4-(2H-1,2,4-triazol-3-ylsulfanyl)piperidin-1-yl]fenylamíno}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 169);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-{4-[4-(2H-1,2,4-triazol-3-sulfinyl)-piperidin-1-yl]fenylamíno}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 170);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-{4-[4-(2H-1,2,4-triazol-3-sulfonyl)-piperidin-1-yl]fenylamíno}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 171);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-{4-[4-(2H-tetrazol-5-yl)piperidin-1-yl]fenylamíno}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 172);

(1H-tetrazol-5-yl)amid 1-[4-(8-cyklopentyl-5-metyl-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-2-ylamíno)fenyl]piperidín-4-karboxylovej kyseliny (zlúčenina 173);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-{4-[4-(3H-1,2,3-triazol-4-ylsulfanyl)-piperidin-1-yl]fenylamíno}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 173);

3-[4-(8-cyklopentyl-5-metyl-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-d]-pyrimidin-2-ylamíno)fenyl]-N-(1H-tetrazol-5-yl)propiónamid (zlúčenina 174);

2-[4-(8-cyklopentyl-5-metyl-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-d]-pyrimidin-2-ylamíno)fenoxy]-N-(1H-tetrazol-5-yl)acetamid (zlúčenina 175);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-[4-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-ylmetoxy)fenylamíno]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 176);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-(4-{4-[2-(2H-1,2,4-triazol-3-sulfinyl)etyl]piperidin-1-yl}fenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 177);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-(4-{4-[2-(2H-1,2,4-triazol-3-sulfonyl)etyl]piperidin-1-yl}fenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 178);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-(4-{4-[2-(2H-1,2,3-triazol-4-ylsulfanyl)etyl]piperidin-1-yl}fenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]-pyrimidin-7-ón (zlúčenina 179);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-(4-{4-[2-(2H-1,2,4-triazol-3-ylsulfanyl)etyl]piperidin-1-yl}fenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 180);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-(4-{4-[2-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)etyl]piperidin-1-yl}fenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 181);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-{4-[4-(2-oxo-2,3-dihydro-1,2,3,5-oxatiadiazol-4-yl)piperidin-1-yl]fenylamíno}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 182);

8-cyklopentyl-2-{4-[4-(2,2-dioxo-2,3-dihydro-1,2,3,5-oxatiadiazol-4-yl)piperidin-1-yl]fenylamíno}-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 183);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-{4-[4-(1-oxo-2,5-dihydro-1H-1,2,3,5-oxatiatriazol-4-yl)piperidin-1-yl]fenylamíno}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 184);

8-cyklopentyl-2-{4-[4-(1,1-dioxo-2,5-dihydro-1H-1,2,3,5-oxatiatriazol-4-yl)piperidin-1-yl]fenylamíno}-5-metyl-8H-pyrido-[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 185);

N-{1-[4-(8-cyklopentyl-5-metyl-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-d]-pyrimidin-2-ylamíno)fenyl]piperidín-4-karbonyl}metansulfonamid (zlúčenina 186);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-{4-[3-(2H-1,2,4-triazol-3-ylsulfanyl)-pyrrolidin-1-yl]fenylamíno}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 187);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-{4-[3-(2H-1,2,4-triazol-3-sulfinyl)-pyrrolidin-1-yl]fenylamíno}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 188);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-{4-[3-(2H-1,2,4-triazol-3-sulfonyl)-pyrrolidin-1-yl]fenylamíno}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 189);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-{4-[3-(3H-1,2,3-triazol-4-ylsulfanyl)-pyrrolidin-1-yl]fenylamíno}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 190);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-{4-[3-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)pyrrolidin-1-yl]fenylamíno}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 191);

trifluóracetát 8-cyklopentyl-5-metyl-2-{4-[4-(3-hydroxypropyl)piperidin-1-yl]fenylamíno}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ónu (zlúčenina 192), teplota tavenia 180 až 184 °C;

trifluóracetát 8-cyklopentyl-5-propyl-2-(4-piperazin-1-ylfenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ónu (zlúčenina 193);

8-cyklopentyl-5-etyl-2-(4-piperazin-1-ylfenylamíno)-8H-pyrido-[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 194);

8-(1-metyletyl)-5-etyl-2-(4-piperazin-1-ylfenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 195);

trifluóracetát 8-(1-metyletyl)-5-etyl-2-(4-piperazin-1-yl-fenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ónu (zlúčenina 196);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-[4-(3-hydroxypyrrolidin-1-yl)fenylamíno]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 197);

8-cyklopentyl-5-etyl-2-[4-(4-acetylpiperazin-1-yl)fenylamíno]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 198);

8-cyklopentyl-5-metyl-6-fluór-2-[4-(4-acetylpiperazin-1-yl)fenylamíno]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 199);

8-cyklopropyl-5-metyl-2-[4-(4-acetamidopiperidin-1-yl)fenylamíno]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 200);

8-cyklopropyl-5-metyl-6-fluór-2-[4-(4-acetamidopiperidin-1-yl)fenylamíno]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 201);

hydrochlorid 8-cyklopentyl-5-metyl-2-[4-(homopiperazin-1-yl)-fenylamíno]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ónu (zlúčenina 202);

hydrochlorid 8-cyklopentyl-5-metyl-6-fluór-2-[4-(homopiperazin-1-yl)fenylamíno]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ónu (zlúčenina 203);

8-cyklopentyl-5-metyl-6-fluór-2-[4-(3,3-dimetyl-4-acetylpiperazin-1-yl)fenylamíno]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 204);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-[4-(3,3-dimetyl-4-acetylpiperazin-1-yl)fenylamíno]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 205);

trifluóracetát 8-cyklopentyl-5-metyl-6-fluór-2-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)fenylamíno]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ónu (zlúčenina 206);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-[4-(N-metylacetamido)fenylamíno]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 207);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-{4-[2-(2-hydroxyetoxy)etylamíno]-fenylamíno}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 208);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-[4-(3-oxopiperazin-1-yl)fenylamíno]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 209);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-[4-(2-metoxyetoxy)fenylamíno]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 210);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-(9H-karbazol-3-ylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 211);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-(1H-indazol-5-yl)amíno-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 212);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-(2-acetylbenzofuran-5-yl)amíno-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 213);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-[(4-piperidin-1-yl)fenylamíno]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 214);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-(2,3-dimetylindol-5-yl)amíno-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 215);

8-cyklopentyl-5-izopropyl-2-[4-(3,5-dimetyl-4R-amínometyl-pyrrolidin-1-yl)fenylamíno]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 216);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-{4-[4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)]fenylamíno}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 217);

trifluóracetát 8-cyklopentyl-5-metyl-2-{4-[4-(3-morfolino-propyl)piperidin-1-yl)]fenylamíno}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ónu (zlúčenina 217);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-(benzofuran-5-yl)amíno-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 219);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-(indol-5-yl)amíno-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 220);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-(tionaften-5-yl)amíno-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 221);

8-cyklopentyl-6-jód-5-metyl-2-(4-piperazin-1-ylfenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 225);

8-cyklopentyl-2-{4-[1-(3,5-dimetylpiperazin-1-yl)metanoyl]fenylamíno}-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 226);

8-cyklopentyl-2-[4-(3,5-dimetylpiperazin-1-yl)fenylamíno]-5-trifluórmetyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 227);

6-bróm-8-cyklopentyl-2-[4-(3,3-dimetylpiperazin-1-yl)fenylamíno]-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 228);

8-cyklopentyl-2-[4-(3,5-dimetylpiperazin-1-yl)fenylamíno]-6-jód-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 229);

6-chlór-8-cyklopentyl-2-[4-(3,3-dimetylpiperazin-1-yl)fenylamíno]-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 230);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-[4-(1H-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-fenylamíno]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 231);

4-[4-(8-cyklopentyl-5-metyl-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-d]-pyrimidin-2-ylamíno)fenyl]piperazín-1-karbaldehyd (zlúčenina 232);

8-cyklopentyl-2-(4-piperazin-1-ylfenylamíno)-5-trifluórmetyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 233);

8-(1-etylpropyl)-5-metyl-2-(4-piperazin-1-ylfenylamíno)-8Hpyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 234);

[4-(8-cyklopentyl-5-metyl-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-2-ylamíno)benzyl]fosfónová kyselina (zlúčenina 235);

6-chlór-8-cyklopentyl-5-metyl-2-(4-piperazin-1-ylfenylamíno)-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 236);

2-[4-(3,5-dimetylpiperazin-1-yl)fenylamíno]-8-(1-etylpropyl)-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 237);

8-cyklopentyl-2-[4-(2-hydroxyetylamíno)fenylamíno]-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 238);

3-[4-(8-cyklopentyl-5-metyl-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-d]-pyrimidin-2-ylamíno)fenyl]-N,N-dietylpropiónamid (zlúčenina 239);

8-cyklopentyl-6-fluór-2-[4-(2-hydroxyetyl)fenylamíno]-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 240);

8-cyklopentyl-2-[4-(2-hydroxyetyl)fenylamíno]-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 241);

4-(8-cyklopentyl-5-metyl-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-2-ylamíno)benzoová kyselina (zlúčenina 242);

8-cyklopentyl-2-[4-(3,3-dimetylpiperazin-1-yl)fenylamíno]-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 243);

dietylester [4-(8-cyklopentyl-5-metyl-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-2-ylamíno)benzyl]fosfónovej kyseliny (zlúčenina 244);

8-cyklopentyl-6-fluór-2-[4-(2-metoxyetylamíno)fenylamíno]-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 245);

(S)-2-amíno-3-[4-(8-cyklopentyl-6-fluór-5-metyl-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-2-ylamíno)fenyl]propiónová kyselina (zlúčenina 246);

8-cyklopentyl-2-[4-(2-metoxyetoxy)fenylamíno]-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 247);

8-cyklopentyl-2-(4-izopropylamínofenylamíno)-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 248);

8-cyklopentyl-2-(4-hydroxy-3,5-dimetylfenylamíno)-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 249);

8-cyklopentyl-6-fluór-2-(4-hydroxy-3,5-dimetylfenylamíno)-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 250);

8-cyklopentyl-6-fluór-2-(4-hydroxy-3,5-dimetylfenylamíno)-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 251).

9. Farmaceutická kompozícia, v y z n a č u j ú c a s a t ý m , že obsahuje zlúčeninu podľa nároku 1 v kombinácii s farmaceuticky prijateľným nosičom, riedidlom alebo prísadou.

10. Spôsob kontroly proliferatívnych ochorení vybraných zo skupiny, ktorú tvorí rakovina, psoriáza, proliferácia vaskulárnej hladkej svaloviny spojená s ochorením vybraným zo skupiny, ktorú tvorí ateroskleróza, vaskulárna stenóza po chirurgickom zákroku a restenóza cicavcov, v y z n a č u j ú c a s a t ý m , že zahŕňa podávanie terapeuticky účinného množstva zlúčeniny podľa nároku 1 menovanému cicavcovi.

11. Spôsob inhibície kinázy závislej na cyklíne, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že sa uvedie do styku kináza závislá na cyklíne so zlúčeninou podľa nároku 1.

12. Spôsob podľa nároku 11, , v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že kinázou závislou na cyklíne je cdk4.

13. Spôsob inhibície tyrosínovej kinázy sprostredkovanej rastovým faktorom, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že sa

uvedie do styku kináza sprostredkovaná rastovým faktorom so zlúčeninou podľa nároku 1.

14. Spôsob podľa nároku 13, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že menovanou tyrosínovou kinázou sprostredkovanou rastovým faktorom je rastový faktor odvodený od krvných doštičiek (PDGF).

15. Spôsob podľa nároku 13, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že menovanou tyrosínovou kinázou sprostredkovanou rastovým faktorom je fibroblastový rastový faktor (FGF).

16. Spôsob liečenia pacienta trpiaceho ochorením spôsobeným proliferáciou buniek vaskulárnej hladkej svaloviny, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zahŕňa podávanie terapeuticky účinného množstva zlúčeniny podľa nároku 1 pacientovi.

17. Spôsob liečenia pacienta trpiaceho rakovinou, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zahŕňa podávanie terapeuticky účinného množstva zlúčeniny podľa nároku 1 pacientovi.

18. 6-Bróm-8-cyklopentyl-2[4-(3,5-dimetylpiperazin-1-yl)fenylamíno]-5-metyl-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón.

19. 8-Cyklopentyl-6-fluór-5-metyl-2-[4-(piperazin-1-yl)fenylamíno]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón.

20. 8-Cyklopentyl-5-metyl-2-(karbazol-3-yl)-8H-pyrido[2,3-d]-pyrimidin-7-ón.

21. Zlúčenina vybraná zo skupiny, ktorú tvorí

8-cyklopentyl-5-metyl-2-(karbazol-3-yl)amíno-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 211);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-(izoindazol-5-yl)amíno-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 212);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-(2-acetylbenzofuran-5-yl)amíno-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 213);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-[(4-piperidin-1-yl)fenylamíno]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 214);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-(2,3-dimetylindol-5-yl)amíno-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 215);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-[4-(3,5-dimetyl-4R-amínometyl-pyrrolidin-1-yl)fenylamíno]-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 216);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-{4-[4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)]fenylamíno}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 217);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-{4-[4-(3-morfolinopropyl)piperidin-1-yl)]fenylamíno}-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 218);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-(benzofuran-5-yl)amíno-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 219);

8-cyklopentyl-5-metyl-2-(indol-5-yl)amíno-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 220); a

8-cyklopentyl-5-metyl-2-(tionaften-5-yl)amíno-8H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ón (zlúčenina 221).