

P03 00 136

75.329/SZE

54088

AR

Tirozin-kináz-gátló 5-alkil-pirido[2,3-d]pirimidinek, ezeket
tartalmazó gyógyszerkészítmények és alkalmazásuk

KIVONAT

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány tárgyát az (I) általános képletű vegyületek alkotják, amelyek képletében R^2 jelentése hidrogénatom, alkil-, vagy cikloalkilcsoport; R^3 jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-, halogén-, trifluor-metil-, kis szénatomszámú alkinil-, kis szénatomszámú alkenil-, nitril-, nitro-, $-COR^4$, $-CO_2R^4$, $-CONR^4R^5$, $-CONR^4OR^5$, $-SO_2NR^4R^5$, $-SO_2R^4$, $-SO_3R^4$, (II) képletű csoport, vagy $-NR^4R^5$ csoport; Y jelentése N vagy CR^7 ; R^9 jelentése kis szénatomszámú alkil-, halo-alkil- vagy arilcsoport; X és Z jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogén- kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-, trifluor-metil-, hidroxil-, nitril-, nitro-, $-NR^4R^5$, $-N(O)R^4R^5$, $-NR^4R^5R^6W$, $-SR^4$, $-C(O)R^4$, $-CO_2R^4$, $-CONR^4R^5$, $SO_2NR^4R^5$, $-SO_2R^4$, $-SO_3R^4$, $-P(O)(OR^4)(OR^5)$, $-T(CH_2)_mQR^4$, $-C(O)T(CH_2)_mQR^4$, vagy $-NR^4C(O)T(CH_2)_mQR^4$ csoport; és m értéke 1-6. Ezek a vegyületek alkalmasak sejtproliferatív rendellenességek, úgymint daganat, atherosclerosis és restenosis kezelésére. Ezek a vegyületek hatékonyan gátolják a ciklin-függő kinázokat (cdks) és a növekedési faktor által közvetített kinázokat. A találmány kiterjed a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre és alkalmazásukra.

PK

P0300136

S. B. G. & K.
Szabadalmi Ügyvivői Iroda
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 461-1000, Fax: 461-1099



75.329/SZE

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

**Tirozin-kináz-gátló 5-alkil-pirido[2,3-d]pirimidinek, ezeket
tartalmazó gyógyszerkészítmények és alkalmazásuk**

A találmány tárgya ciklin-függő kinázok, különösen ciklin-függő kináz-4 gátlására alkalmas 5-alkil-pirido-pirimidinek. A találmány szerinti vegyületek gyulladás, sejtproliferatív betegségek, úgymint daganat és restenosis, valamint idegrendszeri betegségek, úgymint Alzheimer-kór kezelésére használhatóak.

A ciklin-függő kinázok és az ezekkel rokon szerin/treonin protein-kinázok sejtenzimek, amelyeknek nélkülözhetetlen szerepük van a sejtosztódásban és a sejtburjánzásban. A ciklin-függő kináz katalitikus egységek – amelyek közül kilencet azonosítottak – a ciklinként elnevezett egységek szabályozása alatt állnak. Ciklin-függő kinázok közé tartozik a (Cdk) Cdk1, Cdk2, Cdk4, Cdk5, Cdk6 és a Wee-1-kináz. Ezeknek a kinázoknak a fokozott aktivitása vagy az időnkénti abnormális működése emberben daganatok kifejlődését és más sejtproliferatív rendellenességeket úgymint restenosist idéz elő. A vegyületek gátolják a Cdk-kat vagy úgy, hogy blokkolják a kölcsönhatást valamely ciklin és annak kináz-partnere között, vagy azáltal, hogy a kinázhoz kötődnek és inaktiválják azt, és ennek következtében a sejtproliferáció gátlódik, ily módon alkalmasak daganatok és más rendellenesen osztódó sejtek kezelésére. Számos Cdk-gátló vegyület esetében mutattak ki mind preklinikai, mind klinikai daganatellenes aktivitást. Például a flavipiridol estében, amely egy flavonoid vegyület, és hatásosan gátolja a Cdk2-t és a Cdk4-t, többféle emlő- és tüdődaganatos sejtek gátló hatásáról számolnak be (Kauer és munkatársai, *J. Natl. Cancer Inst.*, 1992; 84:1736-1740; Kauer és munkatársai, *Int. J.*

Oncol., 1996; 9:1143-1168). Ezenkívül a Cdk2-t és a Cdk5-t hatásosan gátló olomoucine [2-(hidroxi-etil-amin)-6-benzil-amin-9-metil-purin] (Vesely és munkatársai, *Eur. J. Biochem.* 1994; 224:771-786) a Nemzeti Onkológiai Intézet (NCI) által az új daganatellenes terápiák tanulmányozására használt kb. 60 különböző humán daganatsejt-vonalra fejtett ki gátló hatást (Abraham és munkatársai, *Biol. Cell*, 1995; 83:105-120).

A daganatok kezelésén túl, a Cdk-gátlók alkalmasnak mutatkoztak szív- és érrendszeri megbetegedések, úgymint restenosis és atherosclerosis kezelésére. Egyéb, Cdk-gátlókkal kezelhető betegségek közé tartoznak azok, amelyeket különböző vírusfertőzések okoznak, mint például a DNS- és az RNS-vírusok, és a gyulladásos rendellenességek, úgymint reumás ízületi gyulladás.

A találmány célja, hogy olyan kis molekulású szerves vegyületeket szolgáltasson, amelyek hatásos Cdk-gátlók és ily módon alkalmasak rendellenesen osztódó sejtek következtében kialakuló betegségek megelőzésére és kezelésére.

A találmány tárgyát 5-alkil-pirido-pirimidinek alkotják, amelyek alkalmasak sejtproliferatív betegségek, úgymint daganat és restenosis valamint idegrendszeri betegségek, úgymint Alzheimer-kór kezelésére. A találmány szerinti vegyületek meglepő módon jobb farmakokinetikai tulajdonságokkal rendelkeznek, mint a technika állása szerinti vegyületek, beleértve az előre nem várt metabolikus stabilitást és az alacsony clearance rátát. A találmány szerinti vegyületek ezenkívül, nem várt módon szelektív gátlói a Cdk4-nek. A találmány szerinti vegyületek könnyen előállíthatók és különféle módon adagolhatók a betegeknek. A találmány szerinti vegyületek az (I) általános képlettel leírt vegyületek és ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói, észterei, amidjai és

elővegyületei (prodrug), amelyben

✓ R^2 jelentése (a) hidrogénatom;

(b) kis szénatomszámú alkilcsoport, amely adott esetben halogén-, hidrox-, kis szénatomszámú alkoxi-, amino-, mono- vagy dialkil-amino-, karboxi-, alkil-karbonil-, tio-alkil-, nitril-, aril-, heteroarilcsoport vagy 3-7 tagból álló karbociklusos csoport – amelyben a tagok közül legfeljebb kettő adott esetben oxigén-, kén- és nitrogénatom közül egymástól függetlenül választott heteroatom – közül egymástól függetlenül választott 1, 2 vagy 3 csoporttal van helyettesítve; vagy

(c) 3-7 tagból álló karbociklusos csoport, amelyben a tagok közül legfeljebb kettő adott esetben oxigén, kén és nitrogén közül egymástól függetlenül választott heteroatom, és amelyben a karbociklusos csoport helyettesítetlen vagy halogén-, hidrox-, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-, amino-, mono- vagy dialkil-amino-, aril- és heteroarilcsoport közül egymástól függetlenül választott 1, 2 vagy 3 csoporttal van helyettesítve;

R^3 jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-, halogén-, trifluor-metil-, kis szénatomszámú alkinil-, kis szénatomszámú alkenil-, nitril-, nitro-, $-COR^4$, $-CO_2R^4$, $-CONR^4R^5$, $-CONR^4OR^5$, $-SO_2NR^4R^5$, $-SO_2R^4$, $-SO_3R^4$, $-P(O)(OR^4)(OR^5)$, vagy $-NR^4R^5$ csoport;

Y jelentése N vagy CR^7

R^9 jelentése kis szénatomszámú alkil-, halo-alkil- vagy arilcsoport;

X és Z jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogén- kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-, trifluor-metil-, hidrox-, nitril-, nitro-, $-NR^4R^5$, $-N(O)R^4R^5$, $-NR^4R^5R^6W$, $-SR^4$, $-C(O)R^4$, $-CO_2R^4$, $-CONR^4R^5$, $SO_2NR^4R^5$,

$-\text{SO}_2\text{R}^4$, $-\text{SO}_3\text{R}^4$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^4)(\text{OR}^5)$, $-\text{T}(\text{CH}_2)_m\text{QR}^4$,

$-\text{C}(\text{O})\text{T}(\text{CH}_2)_m\text{QR}^4$, vagy $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{T}(\text{CH}_2)_m\text{QR}^4$ csoport;

m értéke 1-6

n értéke 0-6;

T jelentése O , S , NR^4 , $\text{N}(\text{O})\text{R}^4$, $\text{NR}^4\text{R}^5\text{W}$ vagy CR^4R^5 ;

Q jelentése O , S , NR^4 , $\text{N}(\text{O})\text{R}^4$, $\text{NR}^4\text{R}^5\text{W}$, CO_2 vagy 3-7 tagból

álló karbociklusos csoport, amelyben a tagok közül

legfeljebb négy adott esetben oxigén, kén és nitrogén

közül egymástól függetlenül választott heteroatom, és

amelyben a karbociklusos csoport helyettesíthetetlen vagy

halogén-, hidroxil-, hidroxil-alkil-, alkoxi-karbonil-, alkil-

-karbonil-, alkil-karbonil-amino-, amino-alkil-, trifluor-

-metil-, N -hidroxil-acetamid, trifluor-metil-alkil-, kis

szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-,

amino-, mono- vagy dialkil-amino-csoport közül egymás-

tól függetlenül választott 1, 2 vagy 3 csoporttal van he-

lyettesítve;

R^6 jelentése kis szénatomszámú alkil-, halo-alkil- vagy

arilcsoport;

R^7 jelentése $-\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{N}(\text{O})\text{R}^4\text{R}^5$, $-\text{NR}^4\text{R}^5\text{R}^9\text{X}$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^4$,

$-\text{SR}^4$, halo-, $-\text{COR}^4$, $-(\text{CH}_2)_n\text{R}^4$, $-\text{CO}_2\text{R}^4$, CONR^4R^5 ,

$-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{CO}_2\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^4$, $-\text{SO}_2\text{R}^4$, $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{SO}_3\text{R}^4$,

$-(\text{CH}_2)\text{NP}(\text{O})(\text{OR}^4)_2$, $-\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^5$, aldehyd-, nitril-, nitro-,

alkil-, alkoxi-alkil-, $-\text{T}(\text{CH}_2)_m\text{QR}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{T}(\text{CH}_2)_m\text{QR}^9$

$-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{T}(\text{CH}_2)_m\text{QR}^{10}$, vagy $-\text{T}(\text{CH}_2)_m\text{CO}_2\text{R}^4$;

W jelentése egy anion;

R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, kis

szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkenil-, kis

szénatomszámú alkinil-, $-(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$, aril-alkil-, aril-, he-

teroaril-, heteroaril-alkil-, cikloalkil-, hetero-cikloalkil-,
 vagy heteroalkil-, vagy R^4 és R^5 együtt azzal a nitro-
 génatommal, amelyhez kapcsolódnak egy 3-8 tagból álló
 karbociklusos gyűrűt alkot, amelyben a tagok közül leg-
 feljebb négy adott esetben karbonilcsoport vagy oxigén,
 kén, $S(O)$, $S(O)_2$ és nitrogén közül egymástól függetle-
 nül választott heteroatom, és amelyben a karbocik-
 lusos csoport helyettesítetlen vagy halogén-, hidroxil-, hidroxil-
 alkil-, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatom-számú
 alkoxi-, alkoxi-karbonil-, alkil-karbonil-, alkil-kar-bonil-
 amino-, amino-alkil-, trifluor-metil-, trifluor-metil-
 -alkil-, trifluor-metil-alkil-amino-alkil-, amino-, mono-
 vagy dialkil-amino-csoport, N-hidroxil-acetamid-aril-,
 heteroaril-, karboxi-alkil-, $-NR^{10}SO_2R^{11}$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$,
 $-NR^{10}C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)NR^{10}SO_2R^{11}$,
 $-(CH_2)_nS(O)_nR^{10}$, $-(CH_2)_n$ -heteroaril-, $-O(CH_2)_n$ -hetero-
 aril-, $-(CH_2)_nC(O)NR^{10}R^{11}$, $-O(CH_2)_nC(O)OR^{10}$ közül egy-
 mástól függetlenül választott 1, 2, 3 vagy 4 csoporttal
 van helyettesítve; és ezenkívül R^4 jelentése lehet kis
 szénatomszámú alkilcsoport, amely helyettesítetlen
 vagy halogén-, 5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il-
 -szulfinil-, 5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il-szulfo-
 nil-csoport közül egymástól függetlenül választott cso-
 porttal van helyettesítve, vagy 3-7 tagból álló
 karbociklusos csoport, amelyben a tagok közül legfel-
 jebb négy adott esetben oxigén, kén és nitrogén közül
 egymástól függetlenül választott heteroatom, és amely-
 ben a karbociklusos csoport helyettesítetlen vagy halo-
 gén-, hidroxil-, hidroxil-alkil-, kis szénatomszámú alkil-,

kis szénatomszámú alkoxi-, alkoxi-karbonil-, alkil-karbonil-, alkil-karbonil-amino-, amino-alkil-, trifluor-metil-, N-hidroxi-acetamid-, trifluor-metil-alkil-, amino-, vagy mono- vagy dialkil-amino-csoport közül egymástól függetlenül választott 1, 2 vagy 3 csoporttal van helyettesítve; és amennyiben Y jelentése CR^7 , ez része egy (A) általános képletű vegyületrészletnek, amelyben R^7 és Z jelentése a fent megadottak szerinti, vagy együtt azzal a szénatommal, amelyhez kapcsolódnak egy (B), (C) vagy (D) általános képletű vegyületrészletet alkotnak, amelyben

G és J jelentése egymástól függetlenül CH_2 , NH vagy O;
B jelentése NH, S, CH_2 vagy O;

D jelentése C vagy N, azzal a feltétellel, hogy R_{10} -nek nincs jelentése abban az esetben, ha D jelentése N; és

R^{10} és R^{11} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogén-, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi- vagy alkil-karbonil-csoport.

Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében Y jelentése CR^7 . Ebből a csoportból előnyös vegyületek azok, amelyek képletében R^7 jelentése NR^4R^5 , és R^4 és R^5 együtt azzal a nitrogénatommal, amelyhez kapcsolódik egy gyűrűt, úgymint piperazin-, pirrolidin-, morfolin-gyűrűt alkot, amely gyűrű adott esetben helyettesítve lehet.

A találmány gyógyszerkészítményekről is gondoskodik, amelyek valamely (I) általános képletű vegyületet tartalmaznak egy gyógyszerészetileg elfogadható hígító-, vivő- vagy kötőanyaggal együtt.

A találmány olyan eljárásokat is szolgáltat, amelyek a ciklin-függő kinázok és a növekedési faktor által közvetített kináz enzimek gátlására alkalmasak.

A találmány tárgyához tartozik továbbá egy eljárás sejtproliferáció által előidézett betegségekben szenvedő betegek kezelésére. Az eljárás maga után vonja a hámszövet eredetű daganatsejtek és a vaszkuláris simaizom burjánzásának és/vagy a sejtvándorlásnak a gátlását oly módon, hogy a kezelendő betegnek valamely (I) általános képletű vegyület terápiásan hatékony mennyiségét adagoljuk.

Szintén a találmány tárgyához tartozik a vegyületek alkalmazása daganat, pikkelysömör, atherosclerosis-hoz kapcsolódó érrendszeri simaizomsejt-burjánzás és sebészeti beavatkozások után fellépő érszűkület és restenosis diagnosztizálására és kezelésére emlősök esetében.

A találmány tárgyához tartozik továbbá egy eljárás DNS daganat-vírusok, úgymint herpesz vírusok által okozott betegségekben szenvedő betegek kezelésére.

A találmány szerinti új vegyületek körébe tartoznak azok, amelyek a fent megadott (I) általános képlettel írhatók le, valamint ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói, észterei, amidjai és elővegyületei (prodrug).

Az (I) általános képletű vegyületeken túlmenően, a találmány előnyös megvalósítási módját képezik a (II) általános képletű vegyületeket, amely képletben X, Y, Z és R^3 jelentése a (I) általános képlet esetében megadottak szerinti.

Előnyösek azok a (II) általános képletű vegyületek, amelyek képletében X és Z jelentése egymástól függetlenül hidrogén-, klór- vagy fluoratom; Y jelentése CR^7 ; és R^3 jelentése hidrogén-, klór-,

fluor-, brómatom vagy cianocsoport.

Ezenkívül szintén a találmány előnyös vegyületei közé tartoznak a (III) általános képletű vegyületek.

Különösen előnyösek azok a (III) általános képletű vegyületek, amelyek képletében X és Z jelentése egymástól függetlenül hidrogén-, klór- vagy fluoratom; Y jelentése CR^7 ; és R^3 jelentése hidrogén-, klór-, brómatom vagy cianocsoport.

A találmány további előnyös megvalósítási módja szerint magába foglalja a (IV) általános képletű vegyületeket is. Előnyösek azok a (IV) általános képletű vegyületek, amelyek képletében X és Z jelentése egymástól függetlenül hidrogén-, klór- vagy fluoratom; Y jelentése CR^7 ; és R^3 jelentése hidrogén-, klór-, brómatom vagy cianocsoport.

A legelőnyösebb találmány szerinti vegyületek az (V) általános képletű vegyületek, amelyek képletében R^2 jelentése alkil- vagy cikloalkilcsoport; R^3 jelentése hidrogén- vagy halogénatom; R^9 jelentése alkilcsoport; X és Z jelentése egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatom; R^7 jelentése $-NR^7R^8$ képletű csoport; és R^4 és R^5 jelentése együtt azzal a nitrogénatommal, amelyhez kapcsolódnak 5 vagy 6 tagból álló karbociklusos gyűrűt alkot, amely adott esetben egy oxigén, nitrogén vagy kén heteroatomot tartalmaz és adott esetben alkil- vagy helyettesített alkilcsoportokkal van helyettesítve.

Különösen előnyösek azok az (V) általános képletű vegyületek, amelyek képletében R^7 jelentése (E), (F), (G), vagy (H) képletű csoport és ezek a csoportok adott esetben alkil-, acil-, amid-, stb. csoportokkal vannak helyettesítve.

Hacsak nincs más meghatározás megadva, az alábbi definíciókat alkalmazzuk a leírásban.

Az „alkilcsoport”, „kis szénatomszámú alkilcsoport” és az „1-10 szénatomszámú alkilcsoport” kifejezés a találmány szerint 1-10 szénatomszámú egyenes vagy elágazó szénhidrogéngyököket jelent és idetartozik, pl. a metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butil-, szek-butil-, izobutil-, terc-butil-, n-pentil-, izopentil-, n-hexil-csoport, stb.

A „halogénatom” kifejezés a találmány szerint fluor-, bróm-, klór- és jódatomot jelent.

Az „alkenilcsoport” 2-6 szénatomszámú, egy kettős kötéssel rendelkező egyenes vagy elágazó láncú szénhidrogéngyököket jelent, melyek közé tartozik, pl. az etenil-, 3-buten-1-il-, 2-etenil-butil-, 3-hexen-1-il-csoport és ehhez hasonló csoportok.

Az „alkinilcsoport” egyenes vagy elágazó láncú, 2-6 szénatomszámú és egy hármas kötéssel rendelkező szénhidrogéngyököket jelent, melyek közé tartozik az etinil-, 3-butin-1-il-, propinil-, 2-butin-1-il-, 3-pentil-1-il-csoport és ehhez hasonló csoportok.

A „cikloalkilcsoport” monociklusos vagy policikus szénhidrogéncsoportot jelent, mint például ciklopropil-, cikloheptil-, ciklooktil-, ciklodecil-, ciklobutil-, adamantil-, norpinanil-, dekalinil-, norbonil-, ciklohexil- és ciklopentilcsoport. Az ilyen csoportok különböző csoportokkal lehetnek helyettesítve, mint például hidroxil-, keto-, amino-, alkil- és dialkil-amino-csoport, stb. Szintén idetartoznak azok a gyűrűk is, amelyben a szénatomok 1-3 heteroatommal vannak kicserélve. Ezeket a csoportokat „heterociklilcsoport”-ként nevezzük, amely alatt olyan cikloalkilcsoportot értünk, amely legalább egy oxigén, kén, vagy nitrogén közül választott heteroatomot visel, pl. ilyen az oxiranil-, pirrolidinil-, piperinil-, tetrahidropiranil-, és morfolincsoport.

Az „alkoxicsoport”, „kis szénatomszámú alkoxicsoport” és az „1-10 szénatomszámú alkoxicsoport” 1-10 szénatomszámú egyenes vagy elágazó alkoxicsoportot jelent, úgymint pl. metoxi-, etoxi-, propoxi-, izopropoxi-, n-butoxi-, szek-butoxi-, terc-butoxi-, pentoxi-, 2-pentil-oxi-, izopentoxi-, neopentoxi-, hexil-oxi-, 2-hexil-oxi-, 3-hexil-oxi-, és 3-metil-pentoxi-csoport. Ezenkívül az alkoxicsoport kifejezés poliéterekre is vonatkozik, úgymint $-O-(CH_2)_2-O-CH_3$, stb.

Az „alkanoilcsoport” olyan alkilcsoportot jelent, amely egy karbonilcsoporton keresztül kapcsolódik, vagyis (1-5 szénatomszámú alkil)-C(O)-csoport. Ilyen csoportok körébe tartozik a formil-, acetil-, propionil-, butiril- és az izobutirilcsoport.

Az „acilcsoport” olyan alkil- vagy arilcsoportot (Ar) jelent, amely egy karbonilcsoporton keresztül kapcsolódik, vagyis R-C(O)-csoport. Acilcsoport pl. az 1-6 szénatomszámú alkanoilcsoport, beleértve a helyettesített alkanoilcsoportot is, amelyben az alkilrész $-NR^4R^5$, vagy karboxil- vagy heterociklus csoporttal lehet helyettesítve. Jellegzetes acilcsoport pl. az acetil-, benzoil- és az ezekhez hasonló csoportok.

Az „amid” jelentése amino-karbonil-csoport, úgymint $-CONR^4R^5$ csoport.

A fent leírt alkil-, alkenil-, alkoxi- és alkinilcsoportok adott esetben helyettesítve vannak, előnyösen $-NR^4R^5$, fenil-, helyettesített fenil-, tio-, 1-6 szénatomszámú alkil-, 1-6 szénatomszámú alkoxi-, hidroxil-, karboxil-, (1-6 szénatomszámú alkoxi)-karbonil-, halogén-, nitril-, cikloalkilcsoport és nitrogén, helyettesített nitrogén, oxigén és kén közül választott heteroatommal rendelkező 5 vagy 6 tagból álló karbociklusos vagy heterociklus gyűrű közül választott 1-3 csoporttal. A „helyettesített nitrogén” olyan nitrogén-

atomot jelent, amely 1-6 szénatomszámú alkil-, vagy $-(CH_2)_nPh$ képletű csoporttal rendelkezik, amelyben n értéke 1,2 vagy 3. A kifejezés a perhalo- és a polihalo-helyettesítést szintén magában foglalja.

Helyettesített alkilcsoportok közé tartozik például a 2-amino-etil-, 2-hidroxi-etil-, pentaklór-etil-, trifluor-metil-, 2-dietil-amino-etil-, 2-dimetil-amino-propil-, etoxi-karbonil-metil-, 3-fenil-butyl-, metanil-szulfanil-metil-, metoxi-metil-, 3-hidroxi-pentil-, 2-karboxi-butyl-, 4-klór-butyl-, 3-ciklopropil-propil-, pentán-fluor-etil-, 3-morfolino-propil-, piperazinil-metil- és a 2-(4-metil-piperazinil)-etil-csoport.

Helyettesített alkinilcsoportok közé tartozik például a 2-metoxi-etinil-, 2-etil-szulfanil-etinil-, 4-(1-piperazinil)-3-(butinil)-, 3-fenil-5-hexinil-, 3-dietil-amino-3-butinil-, 4-klór-3-butinil-, 4-klór-butyl-4-hexinil-csoport, stb.

Jellemző helyettesített alkoxics csoportok közé tartoznak az amino-etoxi-, trifluor-metoxi-, 2-dietil-amino-etoxi-, 2-etoxi-karbonil-etoxi-, 3-hidroxi-propoxi-, 6-karboxi-hexil-oxi-csoport, stb.

További helyettesített alkil-, alkenil- és alkinilcsoportok például a dimetil-amino-metil-, karboxi-metil-, 4-dimetil-amino-metil-3-buten-1-il-, 5-etil-metil-amino-3-pentin-1-il-, 4-morfolino-butyl-4-tetrahidropiridinil-butyl-, 3-imidazolidinil-1-il-propil-, 4-tetrahidrotiazol-3-il-butyl-, fenil-metil-, 3-klór-fenil-metil-csoport, stb.

Az „anion” kifejezés negatív töltésű iont jelent, úgymint klorid-, bromid-, trifluor-acetát, és trietil-ammónium-ion.

A „heteroarilcsoport” kifejezés a találmány szerint egy vagy több 5, 6 vagy 7 tagból álló aromás gyűrűrendszert jelent, amely nitrogén, oxigén vagy kén közül választott 1-4 heteroatomot tartalmaz. Ilyen heteroarilcsoport például a tienil-, furanil-, tiazolil-,

triazolil-, imi-dazolil-, (iz)oxazolil-, oxadiazolil-, tetrazolil-, piridil-, tiadiazolil-, oxadiazolil-, oxadiatiazolil-, tiatriazolil-, pirimidinil-, (iz)kinolinil-, naftiridinil-, ftálimidinil-, benzimidazolil- és a benzoxazolilcsoport. Előnyös heteroarilcsoport a piridilcsoport.

Az „arilcsoport” jelentése olyan aromás karbociklusos csoport, amely egy-gyűrűs (pl. fenil-csoport), több-gyűrűs (pl. bifenilcsoport) vagy több kondenzált gyűrűt tartalmazó, amelyben legalább egy gyűrű aromás (pl. 1,2,3,4-tetrahidronaftil-, naftil-, antril-, vagy fenantrilcsoport) és amely halogénatommal, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-, kis szénatomszámú alkil-tio-, trifluor-metil-, kis szénatomszámú acil-oxi-, aril-, heteroaril- és hidroxicsoporttal lehet egyszeresen, kétszeresen vagy háromszorosan helyettesítve. Előnyös arilcsoport a fenilcsoport.

A „daganat” kifejezés magában foglalja, de nem korlátozó jelleggel, a következő daganatokat: emlő-, petefészek-, méhnyak-, prosztata-, here-, nyelőcsődaganat, glioblastoma, neuroblastoma, gyomor-, bőrdaganat, keratocanthoma, tüdő-, szarudaganat, nagy sejttes karcinóma, csont-, vastagbél-, mirigyrák, mirigydaganat, hasnyálmirigy-, pajzsmirigy-, tüsződaganat, differenciálatlan karcinóma, papilláris karcinóma, csírahámrák, melanóma, szarkóma, hólyag-, máj- és epeúti daganat, vesedaganat, mieloid rendellenességek, limfoid rendellenességek, Hodgkin-kór, szőrsejt-, szájüreg- és garat (orális), ajak-, nyelv-, száj-, vékonybél-, vastag- és végbél-, vastagbél-, végbél-, agy -és központi idegrendszeri daganat és leukémia.

A „gyógyszerészetileg elfogadható sók, észterek, amidok és elővegyületek (prodrug)” kifejezés a találmány szerinti vegyületek olyan sóit, aminosav-addíciós sóit, észtereit, amidjait és elővegyü-

leteit jelenti, amelyek eleget tesznek az orvosi előírásoknak, a páciens szöveteire nézve nem toxikusak, nem váltanak ki irritációt, allergiás reakciókat, stb., az elérhető előny/kockázat arány megfelelő, és az ajánlott alkalmazás esetében hatékonyak a találmány szerinti vegyület belső sójaként is, amely vegyületeknél ez lehetséges. A „sók” kifejezés a találmány szerinti vegyületek relatíve nem toxikus, szervesetlen és szerves savaddíciós sóira vonatkozik. Ezek a sók *in situ* előállíthatók az utolsó izoláció során és a vegyületek tisztításakor vagy elkülönítve reagáltatjuk a tisztított vegyületet szabad bázis formájában egy megfelelő szerves vagy szervesetlen savval, majd az így keletkezett sót izoláljuk. Jellemzőes sók közé tartoznak a hidrobomid-, hidroklorid-, szulfát-, biszulfát-, nitrát-, acetát-, oxalát-, valeriát-, oleát-, palmitát-, sztea-rát-, laurát-, borát-, benzoát-, laktát-, foszfát-, tozilát-, citrát-, maleát-, fumarát-, szucinát-, tartarát-, naftilát-, mezilát-, flukohep-tonát-, laktobionát- és lauril-szulfonát-sók, stb. Ezek magukban foglalnak alkálifém és alkáliföldfém alapú kationokat, úgymint nátrium-, lítium-, kálium-, kalcium-, magnézium-ionok, stb., valamint nem toxikus ammónium-, kvaterner ammónium-, és amin-kationokat, melyek közé tartozik, de nem korlátozó jelleggel, az ammónium, tetrametil-ammónium, tetraetil-ammónium, metil-amin, dimetil-amin, trietil-amin, etil-amin, stb. (Ld. pl. Berge S. M. és munkatársai, „*J. Pharm. Sci.*, 1977; 66:1-19, amelyre referenciaként hivatkozunk).

A találmány szerinti vegyületek nem toxikus, gyógyszerészetiileg elfogadható észterei például azok az 1-6 szénatomszámú alkil-észterek, amelyekben az alkilcsoport egyenes vagy elágazó láncú. Elfogadható észterek közé tartoznak az 5-7 szénatomszámú cikoalkil-észterek, valamint az aril-alkil-észterek, úgymint – de

nem korlátozó jelleggel – a benzil-észterek. Előnyösek az 1-4 szénatomszámú alkil-észterek. A találmány szerinti vegyületek észtereit szokásos eljárásokkal állíthatjuk elő.

A találmány szerinti vegyületek nem toxikus, gyógyszerészetileg elfogadható amidjai ammónia, primer 1-6 szénatomszámú alkil-aminok és szekunder 1-6 szénatomszámú dialkil-aminok amid-származékait foglalják magukban, amelyekben az alkil-csoportok egyenes vagy elágazó láncúak. Szekunder aminok esetében az amin lehet 5- vagy 6-tagú heterociklusos szerkezetű, amely egy nitrogénatomot tartalmaz. Előnyösek az ammóniából, 1-3 szénatomszámú primer alkil-aminokból és az 1-2 szénatomszámú szekunder dialkil-aminokból származó amidok. A találmány szerinti vegyületek amidjai szokásos módszerekkel állíthatók elő.

Az „elővegyület (prodrug)” kifejezés olyan vegyületekre vonatkozik, amelyek a szervezetben *in vivo* gyorsan átalakulnak a fent megadott képletű vegyületekké, pl. vérben hidrolízis útján. Ezzel kapcsolatban részletes kitanítás található T. Higuchi és V. Stella „Pro-drugs as Novel Delivery Systems” c. publikációjában az A. C. S. Symposium sorozatok 14. kötetében és a Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, publikációban, mindkettő a technika állásához tartozik.

Jellegzetes találmány szerinti vegyületek láthatók az 1. képlettáblázatban.

A találmány szerinti vegyületek alkalmasak daganat, (pl. leukémia és tüdő-, emlő-, prosztaták, valamint bőrdaganat, úgymint melanóma) és más proliferatív megbetegedések, melyek közé tartozik, de nem korlátozó jelleggel, a pikkelysömör, HSV, HIV, restenosis és az atherosclerosis kezelésére. A daganat kezelése

esetében a betegnek a találmány szerinti vegyületet tartalmazó gyógyszerészetileg elfogadható készítmény hatékony mennyiségét adagoljuk.

A találmány egy további megvalósítási módja érfal simaizomzat sejtproliferációja miatti betegségben szenvedő betegek kezelési eljárása. A találmány szerinti vegyületek hatékonyan gátolják az érrendszer simaizomzatának proliferációját és migrációját. Az érrendszer simaizomzatának proliferációjának és/vagy migrációjának a gátlására alkalmas eljárás során a kezelendő betegnek valamely (I) általános képletű vegyület hatékony mennyiségét adagoljuk. A találmány szerinti vegyületek sokféle orális és parenterális adagolási formában elkészíthetők, beleértve a transzdermális és a rektális adagolást is. Szakember számára kézenfekvő, hogy az alábbi adagolási formák a hatóanyagot az (I) általános képletű vegyületként vagy ennek megfelelő gyógyszerészetileg elfogadható sója, észtere, amidja, elővegyülete (prodrug) vagy szolvátjaként egyaránt tartalmazhatják.

A találmány másik megvalósítási módja az (I) általános képletű vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre vonatkozik, amelyek a hatóanyagot gyógyszerészetileg elfogadható hordozó-, hígító- vagy kötőanyaggal együtt tartalmazzák. A találmány szerinti vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállításakor a hordozóanyag egyaránt lehet folyékony vagy szilárd. Szilárd gyógyszerkészítmények közé tartoznak a porok, tabletták, pirulák, kapszulák, ostyák, kúpok, és diszpergálható granulátumok. A szilárd hordozóanyag lehet egy vagy több anyag, amelyek hígító-, ízjavító-, kötő-, konzerváló-, tablettá-szétesést elősegítő-, vagy kapszulázó-anyagként is kifejtik hatásukat. A porokban a hordozóanyag egy pontosan osztott szilárd anyag, úgymint talkum

vagy keményítő, amely a pontosan szétmért hatóanyaggal együtt van elkeverve. A tabletták esetében a hatóanyaghoz hozzákeverjük a megfelelő adagokban kimért, szükség szerint kötő tulajdonságokkal rendelkező hordozóanyagot és kívánt alakra és méretre préseljük.

A találmány szerinti készítmények előnyösen kb. 5% és kb. 70% közötti mennyiségben tartalmazzák a hatóanyagot. Alkalmas hordozóanyagok körébe tartozik a magnézium-karbonát, magnézium-sztearát, talkum, cukor, laktóz, pektin, dextrin, keményítő, zselatin, tragakanta, metil-cellulóz, nátrium-karboxi-metil-cellulóz, alacsony olvadáspontú viaszok, kakaóvaj, stb. Orális alkalmazás céljára előnyös gyógyszerforma a kapszula, amely a hatóanyagot a kapszulázószerrel, mint hordozóanyaggal, együtt tartalmazza más hordozóanyagokkal együtt vagy azok nélkül, előbbi esetben a hordozóanyag bevonja a hatóanyagot, ezáltal kapcsolatba lép vele. Hasonlóan idetartoznak az ostyatokba zárt készítmények és a szögletes tabletták is. A tabletták, porok, kapszulák, pirulák, ostyatoka zárt készítmények és szögletes tabletták orális alkalmazás céljára megfelelő dózisformák.

Kúpok előállításakor egy alacsony olvadáspontú viaszt, mint pl. zsírsav-gliceridek keverékét vagy kakaóvaját először megolvasztjuk, majd a hatóanyagot keveréssel homogénen eldiszpergáljuk benne. A megolvadt homogén keveréket ezt követően szokásos kúpköntő formákba töltjük, és hagyjuk kihűlni, minek következtében a kúpok megszilárdulnak.

A folyékony gyógyszerkészítmények oldatokat, szuszpenziókat és emulziókat, úgymint víz vagy víz/propilén-glikol oldatokat foglalnak magukban. Parenterális injekciók céljára a folyékony készítményeket előállíthatjuk oldatként polietilén-glikol-, izotóniás

só-, és 5%-os vizes glükóz-oldat, stb. formájában. Az orálisan alkalmazható oldatokat oly módon készíthetjük el, hogy a hatóanyagot feloldjuk vízben és kívánt esetben megfelelő színező-, ízesítő-, stabilizáló- és sűrítőanyagokat adunk hozzá. Az orális célra alkalmas vizes szuszpenziókat oly módon állíthatjuk elő, hogy a pontosan szétosztott hatóanyagot vízben eldiszpergáljuk és viszkózus anyaggal, úgymint természetes és szintetikus gumikkal, gyantákkal, metil-cellulózzal, nátrium-karboxi-metil-cellulózzal vagy más közismert szuszpendálószerrel keverjük el.

A találmány céljára alkalmas gyógyszerkészítmények körébe tartoznak azok a szilárd készítmények is, amelyek közvetlenül a használat előtt alakítandók át orális alkalmazásra szolgáló folyékony készítménnyé. Az ilyen folyékony készítmények oldatokat, szuszpenziókat és emulziókat foglalnak magukban. Ezek a készítmények a hatóanyagon kívül tartalmazhatnak még színező-, ízesítő-, stabilizáló-anyagokat, puffereket, mesterséges és természetes édesítőszereket, diszpergáló-, sűrítő- és szolubilizáló anyagokat, stb. a nyújtott hatású adagolási formák készítéséhez felhasználhatók viaszok, polimerek, mikrorészecskék és ehhez hasonló anyagok. Ozmózisnyomást szabályozó anyagok szintén felhasználhatók arra, hogy a hatóanyag egy nyújtott időtartamon belül egyenletesen szabaduljon fel.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények előnyösen egységdózis formájúak. Az ilyen formák esetében a készítmény egységdózisokra van szétosztva, amelyek a hatóanyag megfelelő adagjait tartalmazzák. Az egységdózisforma egy kiszerelt készítmény lehet, amely kiszerelés a készítmény különálló mennyiségeit tartalmazza, mint pl. tabletták, kapszulák, és porok kiszerelve fiolákban vagy ampullákban. Az egységdózisformák lehetnek kapszu-

lák, tabletták, ostyátokba zárt készítmények, vagy szögletes tabletták is, vagy megfelelő számban ezek bármelyike ki lehet szerelve egy csomagolási formába.

Az (I) általános képletű vegyületek terápiásan hatékony mennyisége általában kb. 1 mg/testsúly kg és kb. 100 mg/testsúly kg közötti lehet naponta. A jellemző felnőtt dózis kb. 50 mg és kb. 800 mg naponta. Az egységdózisban lévő hatóanyag mennyisége kb. 0,1 mg és kb. 500 mg, előnyösen kb. 0,5 mg és kb. 100 mg között változhat a hatóanyag hatásereőségének és az adott alkalmazásának megfelelően. A készítmény kívánt esetben tartalmazhat más, kompatibilis terápiás szereket. A kezelendő betegnek az (I) általános képletű vegyületet kb. 1 mg és kb. 500 mg közötti dózisban adagoljuk naponta, amely történhet a 24-órás időtartam alatt egyszeri adagban vagy több adagban elosztva.

A találmány szerinti vegyületek hozzá tudnak kötődni azokhoz a proteinekhez és egyúttal működésükben gátolni képesek azokat, amelyek foszforilálnak más fehérjéket, úgymint cdks, kPDGFr, c-Src, és EGFr-FL. A Cdks komplexet képez a ciklinekkel és ezek a komplexek foszforilálják azokat a kulcsfehérjéket, amelyek lehetőséget teremtenek a sejteknek a teljes sejtciklus végbe menetelére (Meijer I., *Progress in Cell Cycle Research*, 1995; 1: 351-363). A találmány szerinti vegyületek ezt a foszforilációt gátolják és ezért alkalmazhatók anti-proliferatív szerekként daganat és/vagy restenosis és más proliferatív betegség kezelésére.

Mivel a találmány szerinti vegyületek gátló hatása a cdks és más kinázok ellen irányul, ezért ezek a vegyületek felhasználhatók kutatási eszközként is, ezen kinázok hatásmechanizmusának a tanulmányozására *in vitro* és *in vivo* egyaránt.

Az alábbiakban bemutatásra kerülő példák a találmány egyes

megvalósítási módjainak illusztrálására szolgálnak, és semmilyen módon nem korlátozzák a leírás és az igénypontok körét.

A találmány szerinti vegyületek előállításának illusztrálása az 1. és a 2. reakcióvázlatokon látható.

Szakember számára felismerhető, hogy a kiindulási anyagok különbözőek lehetnek és további lépések alkalmazásával a találmány szerinti vegyületek előállíthatók, miként azt az alábbi példák mutatják.

Az 1. és a 2. reakcióvázlatban látható, hogy egy 4-helyettesített-amino-2-metánszulfanil-pirimidin-5-karboxaldehidet reagáltatunk egy szerves fémvegyülettel, úgymint pl. Grignard reagenssel, és így a megfelelő szekunder alkoholhoz jutunk. Az alkoholt ezután ketonná oxidáljuk. A ketont ezt követően bázis jelenlétében trialkil-foszf-onacetáttal reagáltatjuk és így a megfelelő 8-helyettesített-5-alkil-2-metil-szulfanil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ont kapjuk. A pirido-pirimidint a 6-os helyzetben szokásos halogénezőszerrel, úgymint N-bróm-szukcinimiddel (NBS) halogénezzük. A 2-metil-szulfanil-származékot oxidáljuk a megfelelő szulfoxiddá, amelyet ezt követően a kellő anilinnel kezeljük, így kapjuk meg a 2-fenil-amino-csoportot tartalmazó találmány szerinti vegyületet. A találmány szerinti vegyületen különféle reakciókat végrehatva, kívánatos lehet a különböző reaktív csoportokat, úgymint aminokat alkoholokat és savakat, védőcsoporttal ellátni, amely kívánt esetben gyorsan eltávolítható. Az ilyen védőcsoportok egyszerűen kivédik a nem kívánt mellékreakciókat. Védőcsoportok alkalmazása megszokott a szerves kémiában, amint az Greeve és Wutz a *Protective Group in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, New York (2. kiadás, 1991) publikációjából is megismerhető. Jellegzetes hidrox-i-védőcsoportok közé tartoznak a

formil-csoportok, úgymint benzil- és acilcsoport, mint pl. terc-but-oxi-karbonil(Boc)-, formil- és acetilcsoport. Amino-védőcsoportok körébe tartozik a benzil-, acilcsoport, úgymint acetil- és trialkilszilicssoport. A karboxilsav-csoportok jellemzően úgy védhetők, hogy átalakítjuk egy észterré, amely könnyen hidrolizálódik, pl. triklór-etil-, terc-butil-, benzilcsoporttal, stb., látjuk el. Néhány találmány szerinti vegyület egy vagy több királis centrummal rendelkezik és így jellegzetes optikai izomerek, és ezek elegyei formájában fordulnak elő. A (246) képletű vegyület, (1. táblázat) például RS racémát alakban van jelen, vagy különálló R vagy S izomer. Minden egyes izomer és ezek elegyei beletartoznak a találmány körébe. Az egyes izomerek a szakirodalomban jól ismert királis szintézisekkel vagy szokásos rezolválási módszerekkel könnyedén előállíthatók.

A találmányt a következő részletes példákkal tovább szemléltetjük, amely példák a találmányt körét vagy lényegét az adott eljárásokra nem korlátozzák. A találmány szerinti vegyületek előállítása során alkalmazott kiindulási anyagok és intermedierek a kereskedelemben beszerezhetők, előállíthatók a kereskedelmi forgalomban kapható szerves vegyületekből, vagy ismert szintézis-eljárások felhasználásával. E leírásban közölt valamennyi hivatkozás és referencia, beleértve a szabadalmi leírásokat is, a technika állását képezi.

1. példa

8-Ciklopentil-6-fluor-5-metil-2-metil-szulfanil-8H- -pirido[2,3-d]pirimidin-7-on

NaH-t (771 mg; 19,3 mmól) szár(20 ml) az THF-ben elszuszpendálunk, és az elegyet jégfürdőn 0°C-ra hűtjük. Keverés közben cseppenként trietil-2-fluor-2-foszfónacetátot (3,9 ml; 19,3 mmól)

adunk hozzá és az oldatot szobahőmérsékleten 30 percig keverjük. Az oldathoz egy csövön keresztül 1-(4-ciklopentil-amino-2-metil-szulfanil-pirimidin-5-il)-etanon és száraz THF oldatát (40 ml) adjuk, és a reakcióelegyet 24°C-on 12 óra hosszat keverjük. A reakciót víz (0,5 ml) hozzáadásával leállítjuk, és a THF-et vákuumban elpárologtatjuk. A maradékot etilacetát és telített vizes nátrium-klorid között szétoszlatjuk. A vizes fázist tiszta etilacetáttal kétszer extraháljuk és az egyesített szerves fázisokat magnézium-szulfáton megszárítjuk. A szárítószer eltávolítása és az oldószer elpárologtatása után kapott nyersterméket szilikagélen kromatografáljuk (elulálás 20%-30% etilacetát-tartalmú hexánban) és így módon a cím szerinti vegyülethez jutunk szintelen szilárd anyag formájában (0,61 g; 23%).

2. példa

8-Ciklopentil-6-fluor-2-metánszulfonil-5-metil-8*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-7-on

Az 1. példa szerinti 8-ciklopentil-6-fluor-5-metil-2-metil-szulfanil-8*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-7-ont (0,61 g; 2,08 mmól) és 3-fenil-1-*p*-nitro-fenil-szulfonil-oxaziridint (0,65 g; 2,5 mmól) feloldunk CH₂Cl₂-ben (20 ml) és 12 órán keresztül 24°C-on keverjük. Az oldószer elpárologtatását követően a nyersterméket szilikagél-kromatográfián tisztítjuk (eluálás 80%-100% etilacetát-hexán elegyben) és így módon a szulfoxid-vegyületet kapjuk meg fehér szilárd anyag formájában (0,55 g; 86%).

3. példa

4-/4-(8-Ciklopentil-6-fluor-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin- 2-il-amino)-fenil/-piperazin-1-karboxilsav-terc-butyl-észter

A 2. példában kapott 8-ciklopentil-6-fluor-2-metánszulfonil-5-metil-8*H*-pirido[2,3-d]pirimidin- 7-ont (0,3 g; 0,97 mmól) és 4-(*N*-Boc-piperazin-1-il)-anilint (0,548 g; 1,94 mmól) 1,4-dioxánban (5 ml) elszuszpendálunk, és 80°C-on 12 óra hosszat melegítjük. Vízzmentes DMSO-t (2,5 ml) adunk a reakcióelegyhez és a hőmérsékletet 100°C-ra emeljük. A melegítést 24 órán keresztül folytatjuk, majd a reakcióelegyet 24°C-ra hűtjük, és ezután etilacetát és telített vizes nátrium-bikarbonát között szétoszlatjuk. A szerves fázist elkülönítjük és vízzel, majd telített vizes nátrium-kloriddal mossuk. Vízzmentes magnézium-szulfáton megszárítjuk, majd az oldószert elpárologtatjuk, és a maradékot szilikagél-kromatográfiásan tisztítjuk, így módon a cím szerinti vegyületet kapjuk sárga szilárd anyag formájában (0,23 g; 45%).

4. példa

8-Ciklopentil-6-fluor-5-metil-2-(4-piperazin-1-il-fenil-amino)-8*H*-pirido[2,3-d]pirimidin- 7-on

A 3. példában kapott 4-/4-(8-ciklopentil-6-fluor-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il-amino)-fenil/-piperazin-1-karboxilsav-terc-butyl-észtert (0,23 g; 0,44 mmól) feloldjuk trifluor-ecetsav (TFA) és CH₂Cl₂ 1:1 arányú elegyében (20 ml) és szobahőmérsékleten keverjük egy órán keresztül. Az oldószert elpárologtatjuk, majd vízzmentes dietil-éter hozzáadása után narancs színű szilárd anyagot /(34) vegyület/ kapunk, amelyet szűrővel gyűjtünk össze (0,21 g; 74%). Op.: 254-255°C.

$C_{23}H_{27}N_6OF \cdot 1,93 \text{ TFA}$:

Számított: C 50,21; H 4,54; N 13,08.

Talált: C 49,83; H 4,45; N 12,99.

5. példa

6-bróm-8-ciklopentil-5-metil-2-metil-szulfanil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on

8-Ciklopentil-5-metil-2-metil-szulfanil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ont (1 g; 3,64 mmól) feloldunk száraz DMF-ben (15 ml) és N-bróm-szukcinimidet (0,97 g; 5,45 mmól), majd benzoil-peroxidot adunk hozzá. A keletkezett oldatot 12 óra hosszat 24°C-on keverjük. A reakcióelegyet etilacetát és víz között szétoszlatjuk. A szerves fázist vízzel, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk és magnézium-szulfáton megszárítjuk. A szárítószer eltávolítása és az oldószer elpárologtatása után a ívánt cím szerinti terméket (0,86 g; 66%) kapjuk, amelyet további tisztítás nélkül felhasználunk.

6. példa

6-Bróm-8-ciklopentil-5-metil-2-(4-piperazin-1-il-fenil-amino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on

A 2. példában kapott 8-ciklopentil-6-fluor-2-metánszulfanil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ont oxidáljuk a szulfoxidot 4-(N-Boc-piperazin-1-il)-anilinnel reagáltatjuk a 3. példában leírt módon. Az N-Boc-csoportot hidrolízissel eltávolítjuk, amint azt a 8-ciklopentil-6-fluor-5-metil-2-metil-szulfanil-8H-pirido[2,3d]pirimidin-7-on 6-bróm-8-ciklopentil-5-metil-2-(4-piperazin-1-il-fenil-amino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-onná [(35) képletű vegyület] történő átalakításakor fentebb leírtunk. Op.>200°C (dec).

$C_{23}H_{27}N_6OBr \cdot 1,9 \text{ TFA}$:

Számított: C 45,90; H 4,15; N 11,97.

Talált: C 45,53; H 4,09; N 11,76.

7. példa

1-(4-Ciklopentil-amino-2-metil-szulfanil-pirimi- din-5-il)-etán-1-ol

4-Ciklopentil-amino-2-metánszulanil-pirimidin-5-karboxaldehidet (1,1 g; 4,64 mmól) tetrahidrofuránban (30 ml) feloldunk nitrogén alatt, majd jégfürdőn lehűtjük. Ehhez a tiszta oldathoz lassan metil-magnézium-bromidot (4,4 ml; 13,2 mmól, 3 M éterben) adunk. A reakcióelegyet a jégfürdőn egy óra hosszat keverjük. A reakciót kis mennyiségű telített vizes ammónium-kloriddal elfojtjuk, majd az elegyet víz és etilacetát között szétoszlatjuk. A fázisokat elkülönítjük és a vizes fázist etilacetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat sóoldattal mossuk és magnézium-szulfáton megszárítjuk. Szűrést követően az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és így a cím szerinti vegyületet kapjuk olaj formájában (1,09 g; 90%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1,42-1,59 (m, 5H); 1,60-1,76 (m 4H); 2,04-2,06 (m, 2H); 2,49 (s, 3H); 4,38-4,43 (m, 1H); 4,69-4,74 (m, 1H); 6,28-6,30 (d 1H); 7,57 (s, 1H).

8. példa

1-(4-Ciklopentil-amino-2-metil-szulfanil-pirimidin-5-il)-etanon

A 7. példában kapott 1-(4-ciklopentil-amino-2-metil-szulfanil-pirimidin-5-il)-etán-1-olt (1,09 g; 4,3 mmól) feloldunk 10 ml diklórmetánban. Az oldaton nitrogéngázt buborékoltatunk át 2 percen keresztül. A reakcióoldathoz sorrendben a következőket adjuk: mo-

lekulaszűrőn (4 A⁰) porított *N*-metil-morfolin-oxid (1,07 g; 8,6 g) és terapropil-ammónium-perrutenát (0,227 g; 0,645 mmól). A reakcióelegyet 2 óra hosszat 24°C-on keverjük, és időnként kis mennyiségű katalizátort adunk hozzá. Ezt követően a reakcióelegyet szilikagél oszlopon futtatjuk (1:1 arányú etilacett:hexán) és így módon jutunk a cím szerinti vegyülethez világossárga szilárd anyag formájában (0,74 g; 70%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1,50-1,78 (m, 6H); 2,0-2,08 (m, H); 2,49 (s, 3H); 2,53 (s, 3H); 4,47-4,5 (m, 1H); 8,53 (s, 1H); Ms (M+1): 252,2.

9. példa

8-Ciklopentil-5-metil-2-metil-szulfanil-8*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-7-on

Tetrahidrofuránt (50 ml) tartalmazó hideg (5°C-os) lombikba nátrium-hidridet (1,05 g; 26,3 mmól; 60%-os diszperzió ásványi olajban) töltünk nitrogén alatt, és 1,0 g trietil-foszfónacetátot adunk hozzá. A hűtőfürdőt eltávolítjuk, és az elegyet 24°C-on keverjük, míg az oldat homogénné válik. Az oldatot cseppenként adagolt 1-(4-ciklopentil-amino-2-metil-szulfanil-pirimidin-5-il)-etanon-tartalmú (3 g; 11,9 mmól) tetrahidrofurán (25 ml) oldattal hígítjuk. A reakcióelegyet refluxálással, majd 50 ml vízzel és 50 ml etilacetáttal hígítjuk. Ezt a fázisok szétválasztása követi, majd a szerves fázist magnézium-szulfáton megszáritjuk, és vákuumban megközelítőleg szárazra besűritjük. hexánt adunk hozzá és a szilárd anyagot élénken keverjük 5 percig, majd leszűrjük. Így módon a cím szerinti vegyületet kapjuk világos, fakó narancsszínű szilárd anyag formájában (3,01 g; 92).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1,63-2,36 (m, 8H); 2,38 (s, 3H); 2,59

(s, 3H); 5,84.5,93 (m 1H); 6,39 (s, 1H); 8,66 (s, 1H).

10. példa

8-Ciklopentil-metánszulfonil-5-metil-8*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-7-on

A 9. példában kapott 8-ciklopentil-5-metil-2-metil-szulfonil-8*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-7ont (1,0 g; 3,63 mól) diklórmétánban (15 ml) feloldunk és (±)-*transz*-2-(fenil-szulfonil)-3-fenil-oxaziridint adunk hozzá. A reakcióelegyet 24°C-on 12 óra hosszat keverjük, majd az oldatot szilikagél oszlopon (2% MeOH CH₂Cl₂-ben) eresztjük át és ily módon a cím szerinti szulfoxid-vegyületet kapjuk fehér szilárd anyag formájában 80,67 g; 64%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,53-2,19 (m, 8H); 2,45 (s, 3H); 2,87 (s, 3H); 5,75-5,84 (m, 1H); 6,64 (s, 1H); 9,19 (s, 1H).

11. példa

4-/4-(8-Ciklopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-*d*]pirimidin-2-il-amino)-fenil/-piperazin-1-karboxilsav-terc-butil-észter

A 10. példában kapott 8-ciklopentil-2-metánszulfonil-5-metil-8*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-7ont (0,7 g; 2,4 mmól) és 4-(4'-*N*-*boc*-piperazinil)-anilint dimetil-szulfoxidban (8 ml) feloldunk, és 90°C-on melegítjük egy éjszakán keresztül. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, és szétosztatjuk víz és etilacetát között. A szerves fázist nátrium-hidrogénkarbonáttal, sóoldattal mossuk, majd magnézium-szulfáton megszárítjuk. A szárítószeret eltávolítjuk és vákuumban besűrítjük, ily módon a cím szerinti vegyületet kapjuk sárga szilárd anyag formájában, amely vízből és acetonitrilből átkristályosítható. (0,55 g; 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: 505,1 (M+1)

A Boc-védőcsoportot trifluor-ecetsav/diklórometán 1:1 arányú elegyének hozzákeverésével eltávolítjuk és így az (1) vegyületet kapjuk. Op.>215°C (dec).

12. példa

8-Ciklopentil-5-etil-2-(4-piperazinil-1-il-fenil-amino)-8H- -pirido[2,3-d]pirimidin-7-on (193) képletű vegyület

*1-(4-Ciklopentil-amino-2-metil-szulfanil-pirimidin-5-il)-pro-
pán-1-ol.*

4-Ciklopentil-amino-2-metil-szulfanil-pirimidin-5-karbalde-
hidet (4,07 g; 17,1 mmól) THF-ben feloldunk (60 ml) nitrogén alatt,
majd jégfürdőn lehűtjük. A tiszta oldathoz lassan EtMgBr -t (13,4
ml; 40,3 mmól; Aldrich 3M éterben) adunk. A reakcióelegyet a jég-
fürdőn hagyva 15 percig keverjük. A reakciót kis mennyiségű telí-
tett vizes NH_4Cl -al elfojtjuk, majd szétosztatjuk az elegyet víz és
 EtOAc között. A fázisokat elkülönítjük, a szerves fázist magnézi-
um-szulfáton megszárítjuk, és a szűrést követően az oldószert vá-
kuumban elpárologtatjuk. Ily módon 1-(4-ciklopentil-amino-2-metil-
szulfanil-pirimidin-5-il)-pro-pán-1-olt kapunk olaj formájában (4,55
g; 99%), amelyet további tisztítás nélkül felhasználunk.

*1-(4-Ciklopentil-amino-2-metil-szulfanil-pirimidin-5-il)-pro-
pán-1-on.*

Az 1-(4-ciklopentil-amino-2-metil-szulfanil-pirimidin-5-il)-propán-1-olt (4,55 g; 17,1 mmól) toluolban (80 ml) feloldunk, majd mangán (IV)-oxidot (3,72 g; 42,8 mmól; Aldrich <5 mikron, aktivált, ~85%) adunk hozzá. A reakcióelegyet 16 óra hosszat refluxáljuk. Ezt követően az elegyet szobahőmérsékletre hűtjük és celit párnán átszűrjük. A szüredéket vákuumban besűrítjük, és így a vegyületet világossárga olaj formájában kapjuk meg (3,79 g; 84%).

8-Ciklopentil-5-etil-2-metánszulfanil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on.

THF-et (50 ml) tartalmazó hűtött lombikba nitrogén alatt NaNH-t töltünk (1,23 g; 30,7 mmól, 60%-os diszperzió ásványi olajban), és trietil-foszfónátot (6,09 g; 30,7 mmól) adunk hozzá. A hűtőfürdőt eltávolítjuk, és a reakcióelegyet környezeti hőmérsékleten oldódásig keverjük. Az 1-(4-ciklopentil-amino-2-metil-szulfanil-pirimidin-5-il)-propán-1-ont (3,0 g; 11,9 mmól) tartalmazó THF (70 ml) oldatot lassan hozzáadagoljuk az előzőleg elkészített anionhoz. A reakcióelegyet 60 órán keresztül refluxáljuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük és vízzel valamint EtOAc-val hígítjuk. A szerves fázisokat elkülönítjük, és a vizes fázist EtOAc-val extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat sóoldattal mosuk, magnézium-szulfáton megszáritjuk, és vákuumban besűrítve egy viasszerű szilárd anyagot kapunk. A szilárd maradékot tritúráljuk hexánnal, majd leszűrjük és ily módon fehér szilárd anyagot kapunk. (2,67 g; 6%).

8-Ciklopentil-5-etil-2-metánszulfanil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on.

A 8-ciklopentil-5-etil-2-metánszulfanil-8H-pirido[2,3-d]pirimi-

din-7-ont (2,57 g; 8,88 mmól) CH_2Cl_2 -ben (50 ml) feloldjuk, és 2-benzol-szulfonil-3-fenil-oxaziridint adunk hozzá. A reakcióelegyet 16 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük. Ezt követően az oldatot vákuumban bepároljuk és ily módon narancssárga olajat kapunk, amelyhez EtOAc-t adva fehér csapadék keletkezik. Ezt a csapadékot átszűrjük és hexánnal mossuk és így fehér szilárd anyagot kapunk (2,12 g; 78%).

4-/4-(8-Ciklopentil-5-etil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il-amino)-fenil/-piperazin-1-karboxilsav-terc-butyl-észter.

A szulfoxid 8-ciklopentil-5-etil-2-metánszulfonil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ont (0,2 g; 0,654 mmól) és 4-(4'-N-Boc-piperazinil)-anilint DMSO-ban (5 ml) feloldunk és 70°C-on, 16 óra hosszat melegítjük. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük és víz valamint EtOAc között szétosztatjuk. A szerves fázist sóoldattal mossuk, majd magnézium-szulfáton megszáritjuk. Leszűrjük, majd vákuumban bepároljuk és ily módon narancssárga szilárd anyagot kapunk, amelyet oszlopkromatográfiásan tisztítva nyerjük e vegyületet sárga szilárd anyag formájában (0,160 g; 47%).

8-Ciklopentil-5-etil-2-(4-piperazinil-1-il-fenil-amino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on

(235)-/4-(8-Ciklopentil-5-etil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il-amino)-fenil/-piperazin-1-karboxilsav-terc-butyl-észtert feloldunk diklórmétánban (2 ml), és trifluor-ecetsavat (0,5 ml)) adunk hozzá. Ezt az elegyet szobahőmérsékleten 15 óra hosszat keverjük. Az oldószert elpárologtatjuk, majd dietil-éterben elszuszpendáljuk és leszűrjük. Ily módon egy pelyhes, szürke szilárd anyagot kapunk (128 mg, 72%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,17 (m, 3H); 1,52-1,83 (m, 6H); 2,20 (m, 2H); 2,75 (m, 2H); 3,22 (m, 4H); 5,78 (m, 1H); 6,10 (s, 1H); 6,95 (d, 2H); 7,53 (d, 2H); 8,73 (s, 2H); 8,79 (s, 1H); 9,79 (s, 1H).

$\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O} + 1,21 \text{ TFA}$

13. példa

2-/4-(4-Acetil-piperazin-1-il)-fenil-amino/-8-ciklopentil- -5-metil-8*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-7-on

(198) képletű vegyület

1-/4-(4-Amino-fenil)-piperazin-1-il/-etánt (0,075 g; 0,343 mmól) és 8-ciklopentil-5-metil-2-metánszulfonil-8*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-7-on (0,100 g; 0,343 mmól) DMSO-ban (5 ml) feloldunk, és 70°C-on melegítjük 16 órán keresztül. Ekkor 20 mg-nál több anilint adunk hozzá és folyamatosan keverjük még 4 óra hosszat. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre lehűtjük és szétosztatjuk víz és EtOAc között. A szerves fázist sóoldattal mossuk, majd magnézium-szulfáton megszáritjuk. Szűrés és vákuumban történő bepárlás után narancssárga szilárd anyagot kapunk, amelyet oszlopkromatográfiásan tisztítunk. Ily módon sárga szilárd anyaghoz jutunk (0,049 g, 32%). Op.: 261-263°C.

14. példa

2-/4-((3*R*,4*S*)-Amino-metil-trifluor-metil-pirrolidin-1-il)-fenil- amino/-8-ciklopentil-5-metil-8*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-7-on

(216) képletű vegyület

*/((3*R*,4*S*)-1-(4-Amino-fenil)-trifluor-metil-pirrolidin-3-il-metil/-
-karbaminsav-terc-butyl-észter.*

*((3*R*,4*S*)-4-Trifluor-metil-pirrolidin-3-il-metil/-karbaminsav-*

terc-butil-észtert (1,0 g; 3,72 mmól), *p*-fluor-nitrobenzolt (0,36 ml; 3,38 mmól) és diizopropil-etil-amint (0,65 ml; 3,72 mmól) feloldunk acetonitrilben (10 ml) és 24 órán keresztül refluxáljuk. Az oldószert eltávolítjuk és a reakcióelegyet hexánnal trituráljuk, majd leszűrjük, ily módon nyers, sárga szilárd anyagot (1,4 g) kapunk. Ezt a terméket THF-ben feloldjuk és Raney-Nickel-el kezeljük hidrogén atmoszféra alatt mindaddig, amíg nyomásváltozás már nem tapasztalható. Ezután a katalizátort szűrővel eltávolítjuk, majd az oldószer elpárologtatásával megkapjuk az anilin-vegyületet, amelyet további tisztítás nélkül felhasználunk.

[(3R,4S)-/4-(8-Ciklopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3- α]pirimidin-2-il-amino)-fenil/-trifluor-metil-pirrolidin-3-il-metil]-karbaminsav-terc-butil-észter (222).

*/[(3R,4S)-1-(4-Amino-fenil)-trifluor-metil-pirrolidin-3-il-metil/-karbaminsav-terc-butil-észtert és 8-ciklopentil-5-metil-2-metán-szulfenil-8-*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-7-ont összekapcsolunk és a 11. példában leírtak szerint a védőcsoportot eltávolítjuk.*

$C_{25}H_{29}N_6O_1F_3 + 1,6 \text{ TFA. Op.} > 130^\circ\text{C (dec).}$

15. példa

8-Ciklopentil- 5-metil-2-[4-/2-(4*H*-[1,2,4]triazol-3-il-szulfenil)-etil/-fenil-amino]-8*H*-pirido[2,3-*d*]pirimidin-7-on

(222) képletű vegyület

*4-/2-(4*H*-[1,2,4]triazol-3-il-szulfenil-etil/-fenil-amin.*

Hexánnal felvett 60% nátrium-hidridet (0,83 g) és dimetilformamidot (5 ml) tartalmazó szuszpenzióhoz 0°C-on 3-merkaptó-1,2,4-triazol-tartalmú (2,0 g) dimetil-formamid (10 ml) oldatot adunk részletekben. 45 perccel később 4-nitro-fenetil-bromidot

(4,1 g) adunk az elegyhez és szobahőmérsékleten 18 óra hosszat keverjük. A reakcióelegyhez 1M sósavat (70 ml) adunk és a vizes fázist dietil-éterrel (3x100 ml) extraháljuk, majd az egyesített szerves kivonatokat szárazra pároljuk. A kapott szilárd anyagot összegyűjtjük, dietil-éterrel mossuk (2x 10 ml) és megszáritjuk, ily módon nyerjük a nitro-benzol-köztiterméket (3,17 g). Ms: MH-, 251; MH-248,9. E köztitermék (1,0 g) oldatát Raney-Nickel (0,5 g) és hidrogén-tartalmú THF (100 ml) felhasználásával redukáljuk. A mintát szárazra pároljuk, és ily módon a cím szerinti vegyületet (0,88 g) kapjuk.

Ms: MH+, 221; MH-, 219.

8-Ciklopentil-5-metil-2-[4-/2-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-szulfanil)-etil/-fenil-amino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on.

8-Ciklopentil-5-metil-2-metán-szulfonil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ont (0,02 g), 4-/2-(4H-[1,2,4]triazol-3-il-szulfanil-etil/-fenil-amint, trifluor-ecetsavat (0,06 ml) és acetonitrilt (2 ml) tartalmazó oldatot 80°C-on 18 óra hosszat melegítünk. A reakcióelegyet lehűtjük és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. 1 M nátrium-hidridet (4 ml) adunk hozzá és a vizes fázist dietil-éterrel (3x4 ml) extraháljuk; nátrium-kloridot (2 mg) adunk az első extrakció után. A vizes fázist megsavanyítjuk pH=1-re, és etilacetát/diklórmétán (9:1) eleggyel extraháljuk (3x4 ml). Az egyesített etilacetát/diklórmétán extraktumokat szárazra pároljuk és oszlopkromatográfiásan tisztítjuk 60%-100% etilacetát-grádiens alkalmazásával hexánban. A megfelelő frakciókat besűrítjük és ily módon a cím szerinti (222) vegyületet kapjuk (0,014 g).

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1,58 (2H, m); 1,7 (2H, m); 1,88 (2H, m); 2,2 (2H, m); 2,38 (3H, s); 2,9 (2H, m); 3,4 (2H, m); 5,7 (1H, s);

5,8 (1h, m); 7,18 (2H, d, J=9); 7,6 (2H, d, J=9); 8,78 (1H, s).

16. példa

8-Ciklopentil- 5-metil-2-/4-(1H-[1,2,4]triazol-3-il-szulfanil)-fenil- -amino/-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on

(223) képletű vegyület

4-(1H-[1,2,4]triazol-3-il-szulfanil)-fenil-amin.

Hexánnal felvett 60%-os nátrium-hidridet (1,16 g) és dimetil-formamidot (10 ml) tartalmazó szuszpenzióhoz 0°C-on 3-merkaptó-1,2,4-triazol-tartalmú (4,0 g) dimetil-formamid (10 ml) oldatot adunk részletekben. Húsz perccel később 1-fluor-4-nitro-benzolt (5 g) adunk hozzá dimetil-formamidban (20 l), és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2 óra hosszát, majd 60°C-on 18 óra hosszát keverjük. 1M sósavat (100 ml) hozzáadva szilárd anyag képződik, amelyet összegyűjtünk és megszáritunk. A szilárd anyag második hozamát az anyalúgból történő kikristályosítással nyerjük ki. Az egyesített szilárd anyaghoz diklór-metánt (300 ml) és 1 M nátrium-hidroxidot (200 ml) adunk. A diklór-metánt tovább extraháljuk 1 M nátrium-hidroxiddal (100 ml). Az egyesített vizes fázisokat diklór-metánnal (2x300 ml) extraháljuk, majd pH=1-re savanyítjuk. A képződött szilárd anyagot összegyűjtjük és megszáritva azt, a nitro-benzol-származékhoz jutunk (1,96 g). Ezt a terméket Raney Nickel és hidrogén-tartalmú tetrahidrofurán (100 ml) felhasználásával redukáljuk. A katalizátor eltávolítása után a mintát szárazra pároljuk és így megkapjuk a kívánt vegyületet (1,7 g).

Ms.: MH+, 192,9; MH-, 190,0.

8-Ciklopentil-5-metil-2-/4-(1H-[1,2,4]triazol-3-il-szulfanil)-fenil-amino/-8H-pirido[2,3-d]pirimidin- 7-on.

Ezt a vegyületet 4-(1H-[1,2,4]triazol-3-il-szulfanil)-fenil-aminból és 8-ciklopentil-5-metil-2-metánszulfonil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-onból állítjuk elő a 15. példa szerinti eljárással és így módon a (223) képletű vegyületet kapjuk.

^1H NMR (DMSO- d_6): 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, széles); 8,82 (1H, s).

17. példa

8-Ciklopentil-5-metil-7-oxo-2-(4-piperazin-1-il-fenil-amino)-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-6-karboxilsav-metil-észter (224) képletű vegyület

4-/6-Bróm-8-ciklopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il-amino)-fenil/-piperazin-1-il-karboxilsav-terc-butil-észtert (300 mg, 0,515 mmól), 1,2-bisz(difenil-foszfino)-propánt (64 mg; 0,155 mmól), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ -t (23 mg; 0,05 mmól) és trietilamint (0,18 mg; 1,29 mmól) metanolban egyesítünk, és szén-monoxid-gázban 354,32 kPa (500 psi) nyomás alá helyezzük. A reakcióelegyet 100°C-on melegítjük és 14 órán keresztül keverjük, majd 24°C-ra hagyjuk lehűlni. Az oldószert elpárologtatjuk, majd SiO_2 -n (45%-50% EtOAc hexánban) kromatografáljuk és így egy sárga olajat kapunk. Ezt az olajat CH_2Cl_2 -ben (10 ml) feloldjuk és 2M sósavat tartalmazó dietil-éterrel kezeljük szobahőmérsékleten. Fehér csapadék képződik. Három órával ezután szobahőmérsékleten az oldószert elpárologtatjuk. A maradékot újrászuszpendáljuk vízmentes dietil-éterben és leszűrjük, így módon a cím szerinti vegyületet kapjuk sárga szilárd anyag formájában (34 g). Op.: 195-205°C.

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1,52 (széles s, 2H); 1,71 (széles s, 2H);

1,82 (széles s, 2H); 2,14 (széles s, 2H); 2,30 (s, 3H); 3,18 (s, 4H); 3,27 (s, 4H); 3,76 (s, 3H); 5,8 (s, 1H); 5,8 (s, 1H); 6,96 (d, J=8 Hz, 2H); 7,53 (d, J=8 Hz, 2H); 8,85 (s, 1H); 9,04 (s, 1H); 9,94 (s, 1H).

18. példa

A következő vegyületeket lényegében az 1-17. példák eljárásai szerint állítjuk elő, amelyeket az 1. és a 2. reakcióvázlatok szemléltetnek:

(a) 8-ciklopentil-5-metil-2-(4-piperazin-1-il-fenil-amino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on-trifluor-ecetsav-só, **(1) képletű vegyület**, Op.>215°C (dec);

(b) 8-(1-metil-etil)-5-metil-2-(4-piperazin-1-il-fenil-amino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(2) képletű vegyület**, Op.>235°C (dec);

(c) 8-ciklopentil-5-metil-2-(4-fluor-3-metil-fenil-amino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(3) képletű vegyület**;

(d) 8-(1-metil-etil)-5-metil-2-(4-fluor-3-metil-fenil-amino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(4) képletű vegyület**;

(e) 8-ciklopentil-5-metil-2-(4-fluor-3-metil-fenil-amino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on **(5) képletű vegyület**;

(f) 8-ciklohexil-5-metil-2-/4-(4-propanoil-piperazin-1-il)-fenil-amino/-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on **(6) képletű vegyület**;

(g) 8-ciklopentil-5-metil-2-/4-(4-propanoil-piperazin-1-il)-fenil-amino/-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on-trifluor-ecetsav-só **(7) képletű vegyület**, Op.: 2235-237°C;

(h) 8-(1-metil-etil)-5-metil-2-/4-(4-propanoil-piperazin-1-il)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(8) képletű vegyület**;

(i) 8-ciklohexil-5-metil-2-(4-piperazin-1-il-fenil-amino)-8H-pi-

rido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(9) képletű vegyület;**

(j) 8-ciklopentil-5-metil-2-(4-piridil-fenil-amino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(10) képletű vegyület;**

(k) 8-(1-metil-etil)-5-metil-2-(4-piridil-fenil-amino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(11) képletű vegyület);**

(l) 8-ciklopentil-5-metil-2-/4-(3-amino-pirrolidinil)-fenil-amino/-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on-trifluor-ecetsav-só, **(12) képletű vegyület, Op.>195°C (dec);**

(m) 8-(1-metil-etil)-5-metil-2-/4-(3-amino-pirrolidinil)-fenil-amino/-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(132) képletű vegyület, Op.>227-229°C (dec);**

(n) N-(1-{4-[/8-ciklopentil-5-metil-7-oxo-(8-hidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)/-amino]-fenil}-pirrolidin-3-il)-3,3-dimetil-butánamid, **(14) képletű vegyület;**

(o) N-(1-{4-[/5-metil-8-(1-metil-etil)-7-oxo-(8-hidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)/-amino]-fenil}-pirrolidin-3-il)-3,3-dimetil-butánamid, **(15) képletű vegyület;**

(p) 8-ciklopentil-5-metil-2-(3-klór-4-piperazin-1-il-fenil-amino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(16) képletű vegyület, Op.>234-237°C;**

(q) 8-ciklohexil-5-metil-2-(3-klór-4-piperazin-1-il-fenil-amino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(17) képletű vegyület;**

(r) 8-(1-metil-etil)-5-metil-2-(3-klór-4-piperazin-1-il-fenil-amino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on **(18) képletű vegyület;**

(s) 8-ciklopentil-6-fluor-5-metil-2-(3-klór-4-piperazin-1-il-fenil-amino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(19) képletű vegyület;**

(t) 8-ciklohexil-6-fluor-5-metil-2-(3-klór-4-piperazin-1-il-fenil-amino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(21) képletű vegyület;**

(u) 8-(1-metil-etil)-6-fluor-5-metil-2-(3-klór-4-piperazin-1-il-fenil-amino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(22) képletű vegyület;**

(v) 8-ciklopentil-5-metil-2-(3-klór-4-morfolin-4-il-fenil-amino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(22) képletű vegyület;**

(w) 8-(1-metil-etil)-5-metil-2-(3-klór-4-morfolin-4-il-fenil-amino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(23) képletű vegyület;**

(x) 8-ciklohexil-5-metil-2-(3-klór-4-morfolin-4-il-fenil-amino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(24) képletű vegyület;**

(y) 2-{{[3-klór-4-/4-(3-morfolin-4-il-propil)-piperidil/-fenil]-amino}-8-ciklopentil-5-metil-8-hidropirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(25) képletű vegyület;**

(z) 2-{{[3-klór-4-/4-(3-morfolin-4-il-propil)-piperidil/-fenil]-amino}-8-(1-metil-etil)-5-metil-8-hidropirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(26) képletű vegyület;**

(aa) 2-{{[3-klór-4-/4-(3-morfolin-4-il-propil)-piperidil/-fenil]-amino}-8-ciklohexil-5-metil-8-hidropirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(27) képletű vegyület;**

(bb) 2-{{[3-klór-4-/4-(3-piperazinil-propil)-piperidil/-fenil]-amino}-8-ciklopentil-6-fluor-5-metil-8-hidropirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(28) képletű vegyület;**

(cc) 2-{{[3-klór-4-/4-(3-piperazinil-propil)-piperidil/-fenil]-amino}-8-(1-metil-etil)-6-fluor-5-metil-8-hidropirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(29) képletű vegyület;**

(dd) 2-{{[3-klór-4-/4-(3-piperazinil-propil)-piperidil/-fenil]-amino}-8-ciklohexil-6-fluor-5-metil-8-hidropirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(30) képletű vegyület, Op.>80°C (dec);**

(ee) 2-{{[3-klór-4-/4-(3-piperazinil-propil)-piperidil/-fenil]-amino}-8-ciklopentil-5-metil-8-hidropirido[2,3-d]pirimidin-7-on,

(31) képletű vegyület;

(ff) 2-{[3-klór-4-/4-(3-piperazinil-propil)-piperidil/-fenil]-amino}-8-(1-metil-etil)-5-metil-8-hidropirido[2,3-d]pirimidin-7-on,

(32) képletű vegyület;

(gg) 2-{[3-klór-4-/4-(3-piperazinil-propil)-piperidil/-fenil]-amino}-8-ciklohexil-5-metil-6-fluor-5-metil-8-hidropirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(33) képletű vegyület;**

(gg2) 8-ciklopentil-2-/4-(piperazin-1-il)-fenil-amino/-6-fluor-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on-trifluor-acetát **(34) képletű vegyület, Op.:254-255°C;**

(gg3) 8-ciklopentil-2-/4-(piperazin-1-il)-fenil-amino/-6-bróm-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on-trifluor-acetát **(35) képletű vegyület, Op.>200°C;**

(hh) 8-ciklopentil-2-/4-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-fenil-amino/-6-fluor-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on-hidroklorid, **(36) képletű vegyület, Op.>220°C;**

(ii) 8-ciklopentil-2-(3-fluor-4-piperazin-1-il-fenil-amino)-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(37) képletű vegyület;**

(jj) 6-bróm-8-ciklopentil-2-/4-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-fenil-amino/-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on. **(38) képletű vegyület, Op.>230°C;**

(kk) 8-ciklopentil-6-fluor-2-(3-fluor-4-piperazin-1-il-fenil-amino)-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(39) képletű vegyület;**

(ll) 6-bróm-8-ciklopentil-2-(3-fluor-4-piperazin-1-il-fenil-amino)-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(40) képletű vegyület;**

(mm) 8-ciklopentil-2-/4-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-fenil-amino/-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-in-hidroklorid, **(41) képletű vegyület;**

(nn) 2-(3-klór-4-piperazin-1-il-fenil-amino)-8-ciklopentil-5-

-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(42) képletű vegyület;**

(oo) 2-(3-klór-4-piperazin-1-il-fenil-amino)-8-ciklopentil-6-fluor-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(43) képletű vegyület;**

(pp) 6-bróm-2-(3-klór-4-piperazin-1-il-fenil-amino)-8-ciklopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(44) képletű vegyület;**

(qq) 8-ciklopentil-5-metil-2-(4-morfolin-4-il-fenil-amino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on-trifluor-ecetát, **(45) képletű vegyület,**
Op.:227-229°C;

(rr) 8-ciklopentil-6-fluor-5-metil-2-(4-morfolin-4-il-fenil-amino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(46) képletű vegyület,**
Op.:227-229°C;

(ss) 6-bróm-8-ciklopentil-5-metil-2-(4-morfolin-4-il-fenil-amino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(47) képletű vegyület;**

(tt) 8-ciklopentil-2-(3-fluor-4-morfolin-4-il-fenil-amino)-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(48) képletű vegyület;**

(uu) 8-ciklopentil-6-fluor-2-(3-fluor-4-morfolin-4-il-fenil-amino)-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(49) képletű vegyület;**

(vv) 6-bróm-8-ciklopentil-2-(3-fluor-4-morfolin-4-il-fenil-amino)-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(50) képletű vegyület;**

(ww) 2-(3-klór-4-morfolin-4-il-fenil-amino)-8-ciklopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(51) képletű vegyület;**

(xx) 2-(3-klór-4-morfolin-4-il-fenil-amino)-8-ciklopentil-6-fluor-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(52) képletű vegyület;**

(yy) 6-bróm-2-(3-klór-4-morfolin-4-il-fenil-amino)-8-ciklopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(53) képletű vegyület;**

(zz) 8-ciklopentil-5-metil-2-([4-/4-(2,2,2-trifluor-etil)-piperazin-1-il/-fenil-amino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(54) képletű vegyület,** Op.:198-199°C;

(aaa) 8-ciklopentil-6-fluor-5-metil-2-([4-/4-(2,2,2-trifluor-etil)-piperazin-1-il/-fenil-amino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on,

(55) képletű vegyület;

(bbb) 6-bróm-8-ciklopentil-5-metil-2-([4-/4-(2,2,2-trifluor-etil)-piperazin-1-il/-fenil-amino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on,

(56) képletű vegyület;

(ccc) 8-ciklopentil-5-metil-2-[4-/4-(3-piperazin-1-il-propil)-piperidin-1-il/-fenil-amino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on-trifluor-acetát, **(57) képletű vegyület**, Op.>80°C (dec);

(ddd) 8-ciklopentil-6-fluor-5-metil-2-[4-/4-(3-piperazin-1-il-propil)-piperidin-1-il/-fenil-amino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on,

(58) képletű vegyület, Op.>230°C;

(eee) 6-bróm-8-ciklopentil-5-metil-2-[4-/4-(3-piperazin-1-il-propil)-piperidin-1-il/-fenil-amino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on,

(59) képletű vegyület;

(fff) 8-ciklopentil-5-metil-2-[4-/4-(3-morfolin-4-il-propil)-piperidin-1-il/-fenil-amino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on,

(60) képletű vegyület;

(ggg) 8-ciklopentil-6-fluor-5-metil-2-[4-/4-(3-morfolin-4-il-propil)-piperidin-1-il/-fenil-amino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on,

(61) képletű vegyület;

(hhh) 6-bróm-8-ciklopentil-5-metil-2-[4-/4-(3-morfolin-4-il-propil)-piperidin-1-il/-fenil-amino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on,

(62) képletű vegyület;

(iii) 6-bróm-8-ciklopentil-5-metil-2-[4-/4-(3-morfolin-4-il-propil)-piperidin-1-il/-fenil-amino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on,

(63) képletű vegyület;

(jjj) 2-{4-[4-/3-(3-amino-pirrolidin-1-il)-propil/-piperidin-1il]-fenil-amino}-8-ciklopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on,

(64) képletű vegyület;

(kkk) 2-{4-[4-/3-(3-amino-pirrolidin-1-il)-propil/-piperidin-1il]-fenil-amino}-8-ciklopentil-6-fluor-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(65) képletű vegyület;**

(lll) 2-{4-[4-/3-(3-amino-pirrolidin-1-il)-propil/-piperidin-1il]-fenil-amino}-6-bróm-8-ciklopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(66) képletű vegyület;**

(mmm) 8-ciklopentil-2-[3-fluor-4-/4-(3-piperazin-1-il-propil)-piperidin-1-il/-fenil-amino]-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(67) képletű vegyület;**

(nnn) 8-ciklopentil-6-fluor-2-[3-fluor-4-/4-(3-piperazin-1-il-propil)-piperidin-1-il/-fenil-amino]-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(68) képletű vegyület;**

(ooo) 6-bróm-8-ciklopentil-2-[3-fluor-4-/4-(3-piperazin-1-il-propil)-piperidin-1-il/-fenil-amino]-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(69) képletű vegyület;**

(ppp) 8-ciklopentil-2-[3-fluor-4-/4-(3-morfolin-4-il-propil)-piperidin-1-il/-fenil-amino]-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(70) képletű vegyület;**

(qqq) 8-ciklopentil-6-fluor-2-[3-fluor-4-/4-(3-morfolin-4-il-propil)-piperidin-1-il/-fenil-amino]-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(71) képletű vegyület;**

(rrr) 6-bróm-8-ciklopentil-2-[3-fluor-4-/4-(3-morfolin-4-il-propil)-piperidin-1-il/-fenil-amino]-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(72) képletű vegyület;**

(sss) 2-/4-(3-amino-pirrolidin-1-il)-fenil-amino/-8-ciklopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(73) képletű vegyület,**
Op.>215°C;

(ttt) 2-/4-(3-amino-pirrolidin-1-il)-fenil-amino/-8-ciklopentil-

-6-fluor-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, (74) képletű vegyület;

(uuu) 2-/4-(3-amino-pirrolidin-1-il)-fenil-amino/-6-bróm-8-ciklopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, (75) képletű vegyület;

(vvv) 2-/4-(3-amino-pirrolidin-1-il)-3-fluor-fenil-amino/-8-ciklopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, (76) képletű vegyület;

(www) 2-/4-(3-amino-pirrolidin-1-il)-3-fluor-fenil-amino/-8-ciklopentil-6-fluor-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, (77) képletű vegyület;

(xxx) 2-/4-(3-amino-pirrolidin-1-il)-3-fluor-fenil-amino/-6-bróm-8-ciklopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, (78) képletű vegyület;

(yyy) 8-ciklopentil-5-metil-2-[4-/3-(2,2,2-trifluor-etil-amino)-pirrolidin-1-il/-fenil-amino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on-trifluor-acetát, (79) képletű vegyület, Op.>160°C (dec);

(zzz) 8-ciklopentil-6-fluor-5-metil-2-[4-/3-(2,2,2-trifluor-etil-amino)-pirrolidin-1-il/-fenil-amino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, (80) képletű vegyület;

(aaaa) 6-bróm-8-ciklopentil-5-metil-2-[4-/3-(2,2,2-trifluor-etil-amino)-pirrolidin-1-il/-fenil-amino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on (81) képletű vegyület;

(bbbb) 2-/4-(3-amino-pirrolidin-1-il)-3-klór-fenil-amino/-8-ciklopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on-trifluor-acetát (82) képletű vegyület, Op.>215°C (dec);

(cccc) 2-/4-(3-amino-pirrolidin-1-il)-3-klór-fenil-amino/-8-ciklopentil-6-fluor-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, (83) képletű vegyület, Op.>221°C;y

(dddd) 2-/4-(3-amino-pirrolidin-1-il)-3-klór-fenil-amino/-6-bróm-8-ciklopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on,

(84) képletű vegyület;

(eeee) 2-/4-(3-amino-etil-4-trifluor-metil-pirrolidin-1-il)-fenil-amino/-8-ciklopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on,

(85) képletű vegyület;

(ffff) 2-/4-(3-amino-etil-4-trifluor-metil-pirrolidin-1-il)-fenil-amino/-8-ciklopentil-6-fluor-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on,

(86) képletű vegyület;

(gggg) 2-/4-(3-amino-etil-4-trifluor-metil-pirrolidin-1-il)-fenil-amino/-6-bróm-8-ciklopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(87) képletű vegyület;**

(hhhh) 2-/4-(3-trifluor-etil-amino-metil-pirrolidin-1-il)-fenil-amino/-8-ciklopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on,

(88) képletű vegyület;

(iiii) 2-/4-(3-trifluor-etil-amino-metil-pirrolidin-1-il)-fenil-amino/-8-ciklopentil-6-fluor-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on,

(89) képletű vegyület;

(jjjj) 2-/4-(3-trifluor-etil-amino-metil-pirrolidin-1-il)-fenil-amino/-6-bróm-8-ciklopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(90) képletű vegyület;**

(kkkk) 8-ciklopentil-2-/4-(3,3-dimetil-piperazin-1-il)-fenil-amino/-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on-hidroklorid, **(91) képletű vegyület, Op.>150°C (dec);**

(llll) 8-ciklopentil-2-/4-(3,3-dimetil-piperazin-1-il)-fenil-amino/-6-fluor-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(92) képletű vegyület;**

(mmmm) 6-bróm-8-ciklopentil-2-/4-(3,3-dimetil-piperazin-1-il)-fenil-amino/-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on-hidroklorid,

(93) képletű vegyület, Op.>200°C;

(nnnn) 8-ciklopentil-5-metil-2-/4-(3,3,4-trimetil-piperazin-1-il)-fenil-amino/-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(94) képletű vegyület;**

(oooo) 8-ciklopentil-6-fluor-5-metil-2-/4-(3,3,4-trimetil-piperazin-1-il)-fenil-amino/-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(95) képletű vegyület;**

(pppp) 6-bróm-8-ciklopentil-5-metil-2-/4-(3,3,4-trimetil-piperazin-1-il)-fenil-amino/-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(96) képletű vegyület;**

(qqqq) 2-/4-(4-acetil-piperazin-1-il)-fenil-amino/-8-ciklopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(97) képletű vegyület;**

(rrrr) 2-/4-(4-acetil-piperazin-1-il)-fenil-amino/-8-ciklopentil-6-fluor-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(98) képletű vegyület, Op.:267-269°C;**

(ssss) 2-/4-(4-acetil-piperazin-1-il)-fenil-amino/-6-bróm-8-ciklopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(99) képletű vegyület;**

(tttt) 8-ciklopentil-2-[4-/4-(2-hidroxi-etil)-3,5-dimetil-piperazin-1-il/-fenil-amino]-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(100) képletű vegyület, 156-159°C;**

(uuuu) 8-ciklopentil-6-fluor-2-[4-/4-(2-hidroxi-etil)-3,5-dimetil-piperazin-1-il/-fenil-amino]-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(101) képletű vegyület;**

(vvvv) 6-bróm-8-ciklopentil-2-[4-/4-(2-hidroxi-etil)-3,5-dimetil-piperazin-1-il/-fenil-amino]-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(102) képletű vegyület;**

(www) 8-ciklopentil-5-metil-2-(4-perhidro-1,4-diazepin-1-il-fenil-amino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on-hidroklorid **(103) képletű vegyület;**

letű vegyület, Op.:172°C (dec);

(xxxx) 8-ciklopentil-6-fluor-5-metil-2-(4-perhidro-1,4-diaze-
pin-1-il-fenil-amino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on-hidroklorid

(104) képletű vegyület, Op.:192°C (dec);

(yyyy) 6-bróm-8-ciklopentil-5-metil-2-(4-perhidro-1,4-diaze-
pin-1-il-fenil-amino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(105) képletű
vegyület;**

(zzzz) 8-ciklopentil-5-metil-2-/4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil--
amino/-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(106) képletű vegyület,**
Op.:211-213°C;

(aaaaa) 8-ciklopentil-6-fluor-5-metil-2-/4-(4-metil-piperazin-
-1-il)-fenil-amino/-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(107) képletű
vegyület;**

(bbbbb) 6-bróm-8-ciklopentil-5-metil-2-/4-(4-metil-piperazin-
-1-il)-fenil-amino/-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(108) képletű
vegyület;**

(ccccc) 8-ciklopentil-5-metil-2-/4-(4-metil-perhidro-1,4-diaze-
pin-1-il)-fenil-amino/-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(109) képletű
vegyület, Op.>185°C (dec);**

(ddddd) 8-ciklopentil-6-fluor-5-metil-2-/4-(4-metil-perhidro-
-1,4-diazepin-1-il)-fenil-amino/-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on,
(110) képletű vegyület;

(eeeeee) 6-bróm-8-ciklopentil-5-metil-2-/4-(4-metil-perhidro-
-1,4-diazepin-1-il)-fenil-amino/-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on,
(111) képletű vegyület;

(ffffff) [4-/4-(8-ciklopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-
-d]pirimidin-2-il-amino)-fenil/-piperazin-1-il]-ecetsav, **(112) képle-
tű vegyület;**

(ggggg) [4-/4-(8-ciklopentil-6-fluor-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-

-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il-amino)-fenil/-piperazin-1-il]-ecetsav,

(113) képletű vegyület;

(hhhhh) [4-/4-(6-bróm-8-ciklopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-
-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il-amino)-fenil/-piperazin-1-il]-ecetsav,

(114) képletű vegyület;

(iiii) 8-ciklopentil-5-metil-2-{4-[4-/3-(1H-tetrazol-5-il)-propil/-
-piperidin-1-il]-fenil-amino}-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on,

(115) képletű vegyület;

(jjjjj) 8-ciklopentil-6-fluor-5-metil-2-{4-[4-/3-(1H-tetrazol-5-
-il)-propil/-piperidin-1-il]-fenil-amino}-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-
-on, **(116) képletű vegyület;**

(kkkkk) 6-bróm-8-ciklopentil-5-metil-2-{4-[4-/3-(1H-tetrazol-5-
-il)-propil/-piperidin-1-il]-fenil-amino}-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-
-on, **(117) képletű vegyület;**

(lllll) 8-ciklopentil-5-metil-2-{4-[4-/3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-
-1,2,4-triazol-3-il-szulfanil)-propil/-piperidin-1-il]-fenil-amino}-8H-
-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(118) képletű vegyület;**

(mmmmm) 8-ciklopentil-6-fluor-5-metil-2-{4-[4-/3-(5-oxo-4,5-
-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il-szulfanil)-propil/-piperidin-1-il]-fenil-
-amino}-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(119) képletű vegyület;**

(nnnnn) 6-bróm-8-ciklopentil-5-metil-2-{4-[4-/3-(5-oxo-4,5-di-
hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il-szulfanil)-propil/-piperidin-1-il]-fenil-
-amino}-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(120) képletű vegyület;**

(ooooo) 8-ciklopentil-5-metil-2-{4-[4-/3-(5-oxo-4,5-dihidro-
-1H-1,2,4-triazol-3-il-szulfanil)-propil/-piperidin-1-il]-fenil-amino}-
-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(121) képletű vegyület;**

(ppppp) 8-ciklopentil-6-fluor-5-metil-2-{4-[4-/3-(5-oxo-4,5-di-
hidro-1H-1,2,4-triazol-3-il-szulfanil)-propil/-piperidin-1-il]-fenil-
-amino}-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(122) képletű vegyület;**

(qqqqq) 6-bróm-8-ciklopentil-5-metil-2-{4-[4-/3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il-szulfonil)-propil/-piperidin-1-il]-fenil-amino}-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(123) képletű vegyület;**

(rrrrr) 8-ciklopentil-5-metil-2-{4-[4-/3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il-szulfonil)-propil/-piperidin-1-il]-fenil-amino}-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(124) képletű vegyület;**

(sssss) 8-ciklopentil-6-fluor-5-metil-2-{4-[4-/3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il-szulfonil)-propil/-piperidin-1-il]-fenil-amino}-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(125) képletű vegyület;**

(ttttt) 6-bróm-8-ciklopentil-5-metil-2-{4-[4-/3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il-szulfonil)-propil/-piperidin-1-il]-fenil-amino}-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(126) képletű vegyület;**

(uuuuu) N-{2-[1-/4-(8-ciklopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il-amino)-fenil/-piperidin-4-il]-etil}-N-hidroxi-acetamid, **(127) képletű vegyület;**

(vvvvv) N-{2-[1-/4-(8-ciklopentil-6-fluor-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il-amino)-fenil/-piperidin-4-il]-etil}-N-hidroxi-acetamid, **(128) képletű vegyület;**

(wwwww) N-{2-[1-/4-(6-bróm-8-ciklopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il-amino)-fenil/-piperidin-4-il]-etil}-N-hidroxi-acetamid, **(129) képletű vegyület;**

(xxxxx) N-{3-[1-/4-(8-ciklopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il-amino)-fenil/-piperidin-4-il]-propil}-N-hidroxi-acetamid, **(130) képletű vegyület;**

(yyyyy) N-{3-[1-/4-(8-ciklopentil-6-fluor-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il-amino)-fenil/-piperidin-4-il]-propil}-N-hidroxi-acetamid, **(131) képletű vegyület;**

(zzzzz) N-{3-[1-/4-(6-bróm-8-ciklopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il-amino)-fenil/-piperidin-4-il]-propil}-

-N-hidroxi-acetamid, **(132) képletű vegyület;**

(aaaaaa) 2-(benzofurán-5-il-amino)-8-ciklopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on **(133) képletű vegyület;**

(bbbbbb) 8-ciklopentil-2-(1H-indol-5-il-amino)-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(134) képletű vegyület;**

(cccccc) 2-(benzo[b]tiofen-5-il-amino)-8-ciklopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(135) képletű vegyület;**

(dddddd) 8-ciklopentil-2-(2,3-dimetil-1H-indol-5-il-amino)-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(136) képletű vegyület;**

(eeeeee) 2-(9H-karbazol-3-il-amino)-8-ciklopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(137) képletű vegyület;**

(ffffff) 8-ciklopentil-2-(1H-indazol-5-il-amino)-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(138) képletű vegyület;**

(gggggg) 2-(2-acetil-benzofurán-5-il-amino)-8-ciklopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(139) képletű vegyület;**

(hhhhhh) 8-ciklopentil-5-metil-2-(4-morfolin-4-il-fenil-amino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(140) képletű vegyület,**

Op.:227-229°C;

(iiiiii) 8-ciklopentil-2-/4-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-fenil-amino/-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(141) képletű vegyület;**

(jjjjjj) 2-(3-klór-4-piperazin-1-il-fenil-amino)-8-ciklopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on-trifluor-acetát, **(142) képletű vegyület,** Op.:234-237°C;

(kkkkkk) 8-ciklopentil-5-metil-2-(4-piperidin-1-il-fenil-amino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(143) képletű vegyület;**

(llllll) 8-ciklopentil-5-metil-2-/4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil-amino/-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(144) képletű vegyület;**

(mmmmmm) N-[1-/4-(8-ciklopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il-amino)-fenil/-piperidin-4-il]-acetamid,



(145) képletű vegyület;

(nnnnnn) 8-ciklopentil-5-metil-2-(4-piperazin-1-il-fenil-amino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on-trifluor-acetát, **(146) képletű vegyület**, Op.:237-240°C;

(oooooo) 8-ciklopentil-6-fluor-5-metil-2-(4-piperazin-1-il-fenil-amino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(147) képletű vegyület**, Op.:254-255°C;

(pppppp) 6-jód-8-ciklopentil-5-metil-2-(4-piperazin-1-il-fenil-amino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(148) képletű vegyület**;

(qqqqqq) 2-/3-klór-4-(3-amino-pirrolidin-1-il)-fenil-amino/-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on-trifluor-acetát, **(149) képletű vegyület**, Op.>215°C (dec);

(rrrrrr) 8-ciklopentil-5-metil-2-[4-/4-(2,2,2-trifluor-etil)-piperazin-1-il-fenil-amino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(150) képletű vegyület**, Op.:198-199°C;

(ssssss) 8-ciklopentil-2-(4-fluor-fenil-amino)-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(151) képletű vegyület**, Op.:217-220°C;

(tttttt) 8-ciklopentil-5-metil-2-fenil-amino-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(152) képletű vegyület**, Op.:180-183°C;

(uuuuuu) 8-ciklopentil-2-(3,4-diklór-fenil-amino)-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(153) képletű vegyület**, Op.:225-230°C;

(vvvvvv) 8-izopropil-5-metil-2-(4-piperazin-1-il-fenil-amino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on-trifluor-acetát, **(154) képletű vegyület**, Op.235°C (dec);

(wwwww) 8-Izopropil-5-metil-2-/4-(4-propionil-piperazin-1-il-fenil-amino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(155) képletű vegyület**;

(xxxxxx) 8-ciklohexil-5-metil-2-(4-piperazin-1-il-fenil-amino)-

-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(156) képletű vegyület;**

(yyyyyy) 2[4-/4-(3-morfolin-4-il-propil)-piperidin-1-il/-fenil-amino]-8-ciklohexil-6-fluor-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(157) képletű vegyület,** Op.:206-209°C;

(zzzzzz) 8-ciklopentil-5-metil-2-/4-(2H-1,2,4-triazol-3-il-szulfanil-metil)-fenil-amino/-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(158) képletű vegyület;**

(aaaaaaa) 8-ciklopentil-5-metil-2-/4-(2H-1,2,4-triazol-3-il-szulfonil-metil)-fenil-amino/-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(159) képletű vegyület;**

(bbbbbbb) 8-ciklopentil-5-metil-2-/4-(2H-1,2,4-triazol-3-il-szulfonil-metil)-fenil-amino/-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(160) képletű vegyület;**

(ccccccc) 8-ciklopentil-5-metil-2-/4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il-metil)-fenil-amino/-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(161) képletű vegyület;**

(ddddddd) 8-ciklopentil-5-metil-2-/4-(2H-1,2,4-triazol-3-il-szulfanil)-etil)-fenil-amino/-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(162) képletű vegyület;**

(eeeeeee) 8-ciklopentil-5-metil-2-/4-(2H-1,2,4-triazol-3-il-szulfonil)-etil)-fenil-amino/-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(163) képletű vegyület;**

(ffffff) 8-ciklopentil-5-metil-2-/4-(2H-1,2,4-triazol-3-il-szulfonil)-etil)-fenil-amino/-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(164) képletű vegyület;**

(ggggggg) 8-ciklopentil-5-metil-2-/4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il-etil)-fenil-amino/-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(165) képletű vegyület;**

(hhhhhhh) 8-ciklopentil-5-metil-2-/4-(3H-1,2,3-triazol-4-il-

-szulfanil)-metil)-fenil-amino/-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on,

(166) képletű vegyület;

(iiiiiii) 8-ciklopentil-5-metil-2-/4-(3H-1,2,3-triazol-4-il-
-szulfanil)-etil)-fenil-amino/-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on,

(167) képletű vegyület;

(jjjjjjj) 8-ciklopentil-5-metil-2-[4-/4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-
-oxadiazol-3-il)-piperidin-1-il/-fenil-amino]-8H-pirido[2,3-d]piri-
midin-7-on, **(168) képletű vegyület;**

(kkkkkkk) 8-ciklopentil-5-metil-2-[4-/4-(2H-1,2,4-triazol-3-il-
-szulfanil)-piperidin-1-il/-fenil-amino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-
-on, **(169) képletű vegyület;**

(lllllll) 8-ciklopentil-5-metil-2-[4-/4-(2H-1,2,4-triazol-3-il-
-szulfinil)-piperidin-1-il/-fenil-amino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-
-on, **(170) képletű vegyület;**

(mmmmmmm) 8-ciklopentil-5-metil-2-[4-/4-(2H-1,2,4-triazol-
-3-il-szulfonil)-piperidin-1-il/-fenil-amino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-
-7-on, **(171) képletű vegyület;** Op.:235-237°C;

(nnnnnnn) 8-ciklopentil-5-metil-2-[4-/4-(2H-tetrazol-5-il)-
-piperidin-1-il/-fenil-amino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on,
(172) képletű vegyület;

(oooooooo) 1-/4-(8-ciklopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-piri-
do[2,3-d]pirimidin-2-il-amino)-fenil/-piperidin-4-karboxilsav-(1H-
-tetrazol-5-il)-amid, **(173) képletű vegyület;**

(ppppppp) 8-ciklopentil-5-metil-2-[4-/4-(3H-1,2,3-triazol-4-il-
-szulfanil)-piperidin-1-il/-fenil-amino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-
-on, **(173) képletű vegyület;**

(qqqqqqq) 3-/4-(8-ciklopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-piri-
do[2,3-d]pirimidin-2-il-amino)-fenil/-N-(1H-tetrazol-5-il)-propion-
amid, **(174) képletű vegyület;**

(rrrrrrr) 3-/4-(8-ciklopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido-[2,3-d]pirimidin-2-il-amino)-fenoxi/-N-(1H-tetrazol-5-il)-acetamid, **(175) képletű vegyület;**

(sssssss) 8-ciklopentil-5-metil-2-/4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il-metoxi)-fenil-amino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(176) képletű vegyület**, Op.>195°C (dec);

(ttttttt) 8-ciklopentil-5-metil-2-{4-[4-/2-(2H-1,2,4-triazol-3-il-szulfonil)-etil/-piperidin-1-il]-fenil-amino}-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(177) képletű vegyület;**

(uuuuuuu) 8-ciklopentil-5-metil-2-{4-[4-/2-(2H-1,2,4-triazol-3-il-szulfonil)-etil/-piperidin-1-il]-fenil-amino}-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(178) képletű vegyület;**

(vvvvvvvv) 8-ciklopentil-5-metil-2-{4-[4-/2-(3H-1,2,3-triazol-3-il-szulfonil)-etil/-piperidin-1-il]-fenil-amino}-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(179) képletű vegyület;**

(wwwwwww) 8-ciklopentil-5-metil-2-{4-[4-/2-(2H-1,2,4-triazol-3-il-szulfonil)-etil/-piperidin-1-il]-fenil-amino}-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(180) képletű vegyület**, Op.:234-237°C;

(xxxxxxx) 8-ciklopentil-5-metil-2-{4-[4-/2-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-etil/-piperidin-1-il]-fenil-amino}-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(181) képletű vegyület;**

(yyyyyyy) 8-ciklopentil-5-metil-2-[4-/4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,2,3,5-oxatiadiazol-4-il)-piperidin-1-il/-fenil-amino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(182) képletű vegyület;**

(zzzzzzz) 8-ciklopentil-4-/4-(2,2-dioxo-2,3-dihidro-1,2,3,5-oxatiadiazol-4-il)-piperidin-1-il/-fenil-amino]-5-metil-2-[8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(183) képletű vegyület;**

(aaaaaaaaa) 8-ciklopentil-5-metil-2-[4-/4-(1-oxo-2,3-dihidro-1H-1,2,3,5-tiatiazol-4-il)-piperidin-1-il/-fenil-amino]-8H-pirido-

[2,3-d]pirimidin-7-on, **(184) képletű vegyület;**

(bbbbbbbbb) 8-ciklopentil-5-metil-2-[4-/4-(1,1-dioxo-2,3-dihidro-1H-1,2,3,5-tiazol-4-il)-piperidin-1-il/-fenil-amino]-8H-pirido-

[2,3-d]pirimidin-7-on, **(185) képletű vegyület;**

(cccccccc) N-[1-/4-(8-ciklopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il-amino)-fenil/-piperidin-4-karbonil]-metánszulfonamid

(ddddddddd) 8-ciklopentil-5-metil-2-[4-/3-(2H-1,2,4-triazol-3-il-szulfanil)-pirrolidin-1-il/-fenil-amino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(187) képletű vegyület;**

(eeeeeeee) 8-ciklopentil-5-metil-2-[4-/3-(2H-1,2,4-triazol-3-il-szulfanil)-pirrolidin-1-il/-fenil-amino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(188) képletű vegyület;**

(fffffff) 8-ciklopentil-5-metil-2-[4-/3-(2H-1,2,4-triazol-3-il-szulfonil)-pirrolidin-1-il/-fenil-amino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(189) képletű vegyület;**

(ggggggggg) 8-ciklopentil-5-metil-2-[4-/3-(3H-1,2,3-triazol-3-il-szulfanil)-pirrolidin-1-il/-fenil-amino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(190) képletű vegyület;**

(hhhhhhhhh) 8-ciklopentil-5-metil-2-[4-/3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il-metoxi)-fenil-amino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(191) képletű vegyület;**

(iiiiiii) 8-ciklopentil-5-metil-2-[4-/4-(3-hidroxi-propil)-piperidin-1-il/-fenil-amino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on-trifluor-acetát, Op.: 180-184°C;

(jjjjjjjj) 8-ciklopentil-5-propil-2-(4-piperazin-1-il-fenil-amino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on-trifluor-acetát, **(193) képletű vegyület;**

(kkkkkkkkk) 8-ciklopentil-5-etil-2-(4-piperazin-1-il-fenil-amino)-

no)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(194) képletű vegyület;**

(IIIIIII) 8-(1-metil-etil)-5-etil-2-(4-piperazin-1-il-fenil-amino)-
-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(195) képletű vegyület,**
Op.>235°C (dec);

(mmmmmmmm) 8-(1-metil-etil)-5-etil-2-(4-piperazin-1-il-fenil-
-amino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on-trifluor-acetát, **(196) képle-**
tű vegyület, Op.>235°C;

(nnnnnnnn) 8-ciklopentil-5-metil-2-/4-(3-hidroxi-pirrolidin-1-
-il)-fenil-amino/-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(197) képletű ve-**
gyület, Op.:225-226°C;

(oooooooo) 8-ciklopentil-5-etil-2-/4-(4-acetil-piperazin-1-il)-
-fenil-amino/-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(198) képletű vegyü-**
let;

(pppppppp) 8-ciklopentil-5-metil-6-fluor-2-/4-(4-acetil-piperi-
din-1-il)-fenil-amino/-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(199) képletű**
vegyület; Op.:267-269°C;

(qqqqqqqq) 8-ciklopentil-5-metil-2-/4-(4-acetamido-piperidin--
1-il)-fenil-amino/-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(200) képletű ve-**
gyület, Op.:221°C (dec);

(qqqqqqqr) 8-ciklopentil-5-metil-6-fluor-2-/4-(4-acetamido-
-piperidin-1-il)-fenil-amino/-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on,
(201) képletű vegyület, Op.>250°C (dec);

(rrrrrrrr) 8-ciklopentil-5-metil-2-/4-(homopiperazin-1-il)-fenil-
-amino/-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on-hidroklorid, **(202) képletű**
vegyület, Op.:221°C (dec);

(ssssssss) 8-ciklopentil-5-metil-6-fluor-2-/4-(homopiperazin-
-1-il)-fenil-amino/-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on-hidroklorid,
(203) képletű vegyület, Op.:192°C (hab);

(tttttttt) 8-ciklopentil-5-metil-6-fluor-2-/4-(3,3-dimetil-4-ace-



til-piperazin-1-il)-fenil-amino/-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on,

(204) képletű vegyület; Op.:200-204°C;

(uuuuuuuu) 8-ciklopentil-5-metil-2-/4-(3,3-dimetil-4-acetil-
-piperazin-1-il)-fenil-amino/-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on,

(205) képletű vegyület; Op.:192-196°C;

(vvvvvvvv) 8-ciklopentil-5-metil-6-fluor-2-/4-(4-metil-pipera-
zin-1-il)-fenil-amino/-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on-trifluor-acetát,

(206) képletű vegyület;

(wwwwwww) 8-ciklopentil-5-metil-2-/4-(N-metil-acetamido)-
-fenil-amino/-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(207) képletű vegyü-
let, Op.:185-187°C;**

(xxxxxxx) 8-ciklopentil-5-metil-2-[4-/2-(2-hidroxi-etoxi)-etil-
-amino/-fenil-amino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(208) képletű
vegyület, 122-126°C;**

(yyyyyyyy) 8-ciklopentil-5-metil-2-/4-(3-oxo-piperazin-1-il)-
-fenil-amino/-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(209) képletű vegyü-
let, Op.>235°C;**

(zzzzzzzz) 8-ciklopentil-5-metil-2-/4-(2-metoxi-etoxi)-fenil-
-amino/-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(210) képletű vegyület,
Op.:156-156°C;**

(aaaaaaaa) 8-ciklopentil-5-metil-2-(karbazol-3-il)-amino-8H-
-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(211) képletű vegyület;**

(bbbbbbbbb) 8-ciklopentil-5-metil-2-(izoindol-5-il)-amino-8H-
-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(212) képletű vegyület;**

(cccccccc) 8-ciklopentil-5-metil-2-(2-acetil-benzofurán-5-il)--
amino-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(213) képletű vegyület;**

(ddddddddd) 8-ciklopentil-5-metil-2/(4-piperidil-1-il)-fenil-
-amino/-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(214) képletű vegyület;**

(eeeeeeee) 8-ciklopentil-5-metil-2-(2,3-dimetil-indol-5-il)-

-amino-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(215) képletű vegyület;**

(fffffffff) 8-ciklopentil-5-metil-2-/4-(3,5-metil-4R-amino-metil-pirrolidin-1-il)-fenil-amino/-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(216) képletű vegyület;**

(ggggggggg) 8-ciklopentil-5-metil-2-[4-/4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il/-fenil-amino]-8H-piperazin[2,3-d]pirimidin-7-on, **(217) képletű vegyület, Op.:171-173°C;**

(hhhhhhhhh) 8-ciklopentil-5-metil-2-[4-/4-(3-morfolino-propil)-piperidin-1-il/-fenil-amino]-8H-piperazin[2,3-d]pirimidin-7-on, **(218) képletű vegyület, Op.:178-181°C;**

(iiiiiii) 8-ciklopentil-5-metil-2-(benzofurán-5-il)-amino-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(219) képletű vegyület;**

(jjjjjjjjj) 8-ciklopentil-5-metil-2-(indol-5-il)-amino-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(220) képletű vegyület;**

(kkkkkkkkk) 8-ciklopentil-5-metil-2-(tionaftén-5-il)-amino-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(221) képletű vegyület;**

8-ciklopentil-6-jód-5-metil-2-(4-piperazin-1-il-fenil-amino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(225) képletű vegyület, Op.:185-198°C (dec);**

8-ciklopentil-2-[4-/1-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-metanoil/-fenil-amino]-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(226) képletű vegyület, Op.:181°C (hab);**

8-ciklopentil-2-/4-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-fenil-amino/-5-trifluor-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(227) képletű vegyület, Op.:200°C (hab);**

6-bróm-8-ciklopentil-2-/4-(3,3-dimetil-piperazin-1-il)-fenil-amino/-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(228) képletű vegyület, Op>200°C (dec);**

8-ciklopentil-2-/4-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-fenil-amino/-6-

-jód-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(229) képletű vegyület**, Op.:225-226°C (dec);

6-klór-8-ciklopentil-2-/4-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-fenil-amino/-6-jód-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(230) képletű vegyület**, Op.>250°C;

8-ciklopentil-5-metil-2-/4-(1H-[1,2,4]triazol-3-il-szulfanil)-fenil-amino/-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(231) képletű vegyület**;

4/4-(8-ciklopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il-amino)-fenil/-piperazin-1-karbaldehyd, **(232) képletű vegyület**.Op.:244-247°C;

8-ciklopentil-2-(4-piperazin-1-il-fenil-amino)-5-trifluor-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(233) képletű vegyület**, Op.>275°C;

8-(1-etil-propil)-5-metil-2-(4-piperazin-1-il-fenil-amino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(234) képletű vegyület**, Op.>180°C;

/4-(8-ciklopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro[2,3-d]pirimidin-2-il-amino)-benzil/-foszfonsav, **(235) képletű vegyület**, Op.>250°C;

6-klór-8-ciklopentil-5-metil-2-(4-piperazin-1-il-fenil-amino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(236) képletű vegyület**, Op.:188°C (dec);

2-/4-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-fenil-amino/-8-(1-etil-propil)-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(237) képletű vegyület**, Op.>185°C (dec);

8-ciklopentil-2-/4-(2-hidroxi-etil-amino)-fenil-amino/-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(238) képletű vegyület**, Op.:197-200°C;

3-/4-(8-ciklopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il-amino)-fenil/-N,N-dietil-propionamid, **(239) képle-**

tű vegyület, Op.:138-140°C;

8-ciklopentil-6-fluor-2-/4-(2-hidroxi-etil)-fenil-amino/-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(240) képletű vegyület, Op.241-244°C;**

(8-ciklopentil-2-/4-(2-hidroxi-etil)-fenil-amino/-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(241) képletű vegyület, Op.:191-194°C;**

4-(8-ciklopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il-amino)-benzoesav, **(242) képletű vegyület;**

8-ciklopentil-2-/4-(3,3-dimetil-piperazin-1-il)-fenil-amino/-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(243) képletű vegyület, Op.>150°C (dec);**

/4-(8-ciklopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il-amino)-benzil/-foszforsav-dietil-észter, **(24) képletű vegyület, Op.>250°C (hab);**

8-ciklopentil-6-fluor-2-/4-(2-metoxi-etil-amino)-fenil-amino/-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(245) képletű vegyület, Op.:147-149°C;**

(S)-2-amino-3-/4-(8-ciklopentil-6-fluor-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il-amino)-fenil/-propionsav, **(246) képletű vegyület, Op:238°C;**

8-ciklopentil-2-/4-(2-metoxi-etoxi)-fenil-amino/-5-metil-8-H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(247) képletű vegyület, Op.:156-157°C;**

8-ciklopentil-2-(4-izopropil-amino-fenil-amino)-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(248) képletű vegyület, Op.:216-220°C;**

8-ciklopentil-2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil-amino)-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(249) képletű vegyület, Op.:252-**

254°C;

8-ciklopentil-6-fluor-2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil-amino)-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(250) képletű vegyület**,
Op.:241-248°C;

8-ciklopentil-6-fluor-2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil-amino)-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(251) képletű vegyület**,
Op.:240°C (dec).

19. példa

Biológiai mérővizsgálatok

Számos találmány szerinti vegyületet vizsgáltunk meg ciklin-függő kinázok és más szerin/treonin protein-kinázok gátlásának meghatározására alkalmas szokásos, standard mérővizsgálattal. A mérővizsgálatokat az alábbiak szerint hajtottuk végre:

Cdk1 és Cdk2 enzimek IC_{50} értékének meghatározására és kinetikus becslésére szolgáló mérővizsgálatot végzünk a következőkben leírtak szerint. 96-Furatú szűrőtálcákat (Millipore, MADVN6550) alkalmazunk. A 0,1 ml-es teljes térfogat 20 mM TRIS-t (pH=7,4), 50 mM NaCl-t, 1mM ditiotreitolt, 10 mM $MgCl_2$ -t, 12 mM ATP-t, 0,25 μCi [^{32}P]ATP-t, 20 ng enzimet (Cdk2/ciklin E, Cdk2/ciklin A, vagy Cdk1/ciklin B), 1 μg retinoblasztóma proteint, és az adott találmány szerinti vegyület megfelelő hígításait tartalmazza. Az ATP kivételével mindegyik komponenst a furatokhoz adjuk, és a tálcát 2 percre keverőgépre helyezzük. A reakciót a [^{32}P]ATP hozzáadásával beindítjuk, és a tálcát 25°C-on 15 percre inkubáljuk. A reakció 0,1 ml 20%-os TCA hozzáadásával áll le. A tálcát legalább egy óra hosszat 4°C-on tartjuk, így módon hagyjuk a szubsztrátumot kicsapódni. Ezt követően a furatokat ötször 0,2 ml 10%-os TCA-val átmossuk, és a beépült ^{32}P -t tálcás béta-

számlálóval (Wallac Inc., Gaithersburg, MD) meghatározzuk.

Cdk4 enzim IC_{50} értékének meghatározására és kinetikus becslésére szolgáló mérővizsgálatot végzünk az alábbiakban foglaltak szerint. 96-Furatú szűrőtálcákat (Millipore, MADVN6550) alkalmazunk. A 0,1 ml-es teljes térfogat 20 mM TRIS-t (tris[hidroximetil]-amino-metán; pH=7,4), 50 mM NaCl-t, 1mM ditiotreitolt, 10 mM $MgCl_2$ -t, 12 mM ATP-t, 0,25 μCi [^{32}P]ATP-t, 20 ng Cdk4 enzimet, 1 μg retinoblasztóma proteint, és az adott találmány szerinti vegyület megfelelő hígításait tartalmazza. Az ATP kivételével mindegyik komponenst a furatokhoz adjuk, és a tálcát 2 percig keverőgépre helyezzük. A reakciót a [^{32}P]ATP hozzáadásával indítjuk, és a tálcát 25°C-on 15 percig inkubáljuk. A reakció 0,1 ml 20%-os triklór-ecetsav (TCA) hozzáadásával áll le. A tálcát legálább egy óra hosszat 4°C-on tartjuk, ily módon hagyjuk a szubsztátumot kicsapódni. Ezt követően a furatokat ötször 0,2 ml 10%-os TCA-val átmoszuk, és a beépült ^{32}P -t tálcás béta-számlálóval (Wallac Inc., Gaithersburg, MD) meghatározzuk.

A PDGF receptor (PDGFr) és az FGF receptor (FGFr) tirozin-kináz mérővizsgálatok céljára egér PDGF- β és humán FGF1(flgl) receptor tirozin-kináz teljes hosszú cDNS-eket szerzünk J. Escobedo-tól és állítunk elő korábban már leírt módon (Escobedo és munkatársai, *Biol. Chem.*, 1988:262: 1482-1487). Az intraceluláris tirozin-kináz domént kódoló DNS fragmentum amplifikálásához a PCR primereket megjelöljük. A fragmentumot baculovírus vektorba illesztjük be, AcMNPV DNS-sel kotranszfectáljuk, és a rekombináns vírust izoláljuk. A vírussal SF9 inszekt sejteket infektálunk a protein termeltetése céljából, és a sejtlizátumot a mérővizsgálathoz használjuk fel.

PDGFr és FGFr enzim mérővizsgálatokat végzünk 96-furatú

lemezeken (100 μ l/inkubáció/furat), és a körülményeket úgy állítjuk be, hogy optimálisak legyenek a [γ ³²P]ATP-ből származó ³²P-izotóp beépüléséhez egy glutamát-tirozin kopolimer-szubsztrátumba. Röviden kifejtve, minden egyes furathoz 82,5 μ l inkubációs puffer-oldatot adunk, amely 25 mM Hepes-t (pH=7,0), 150 mM NaCl-t, 0,1% Triton X-100-at, 0,2 mM PMSF-t, 0,2 mM Na₃VO₄-et, 10 mM MnCl₂-et, és 750 mg/ml poli(4:1)glutamát-tirozint tartalmaz, majd ezt követően 2,5 μ l inhibitort és 5 μ l enzim-lizátumot (7,5 μ l/ μ l) FGFr vagy 6,0 μ g/ μ l PDGFr) adunk hozzá a reakció beindítása céljából. 10 Percig inkubáljuk 25°C-on, majd 10 ml [γ ³²P]ATP-t (0,4 μ Ci plussz 50 μ M ATP) adunk minden egyes furathoz, és a mintákat 25°C-on még 10 percig inkubáljuk. A reakciót 20 mM nátrium-pirofoszfátot tartalmazó 100 μ l 30%-os triklór-ecetsav (TCA) hozzáadásával fejezzük be, és az anyag az üvegszál-as betétekre (Wallac) kicsapódik. A szűrőket 100 mM nátrium-piroszulfátot tartalmazó 15%-os TCA-val háromszor átmoszuk, és a szűrőkön meglevő radioaktivitást Wallac 1250 Betaplate leolvasókészülékben megszámláljuk. A nem specifikus aktivitást a csak pufferrel (enzim nélkül) inkubált minták esetében szűrőn maradt radioaktivitás formájában definiáljuk. A vegyületek azon koncentrációját, amely a specifikus aktivitást 50%-ban (IC₅₀) gátolja, a gátlási görbe alapján számítjuk ki.

A c-Src-protein-kináz mérővizsgálatot a következőképpen végezzük el. A c-Src-kinázt bakulovírussal fertőzött inszekt sejtlizátumokból tisztítással kapjuk egy direkt c-Src N-terminális aminosavak (2-17 aminosavak) elleni antipeptid monoklonális antitest felhasználásával. Az antitestet, amely 0,65 μ m latex-gyöngyökhöz kovalensen hozzá van kapcsolva, hozzáadjuk egy inszekt sejtlízis-puffer szuszpenzióhoz, amely 150 mM NaCl-t, 50 mM Tris-t

(pH=7,5), 1 mM DTT-t, 1% NP-40-t, 2 mM EGTA-t, 1 mM nátrium-vanadátot, 1 mM PMSF-t, és 1-1 $\mu\text{g/ml}$ leupeptint, pepstatint és aprotinit tartalmaz. Az c-Src proteint tartalmazó inszekt sejt-lizátumot a fenti gyöngyökkel együtt 3-4 óra hosszat, forgatás közben 4°C-on inkubáljuk. A lizátum inkubációs idejének leteltekor a gyöngyöket lízis-pufferben háromszor átöblítjük, 10% glicerint tartalmazó lízis-pufferben újrasszuszpendáljuk és megfagyasztjuk. Az így kezelt latex-gyöngyöket kiolvasztjuk, mérővizsgálati pufferben (40 mM Tris; pH=7,5; 5 mM $\mu\text{g Cl}_2$) háromszor átöblítjük, és ugyanabban a pufferben elszuszpendáljuk. Egy 0,65 μm -es poli-vinil-membrán aljzatú, 96-furatú Millipore lemezhez adjuk a reakciókomponenseket: 10 μl c-Src-gyöngyöket, 10 μl 2,5 mg/ml poliGluTyr-szuszbsztrátumot, 0,2 μCi [γ ³²P]ATP-t tartalmazó 5 μM ATP-t, 5 μl DMSO-t oldószerkontrollként vagy inhibitort tartalmazva, és pufferrel a végtérfogatot 125 μl -re egészítjük ki. A reakciót szobahőmérsékleten ATP hozzáadásával indítjuk és 10 perccel később 125 μl 0,1 M nátrium-pirofoszfát-tartalmú 30%-os TCA hozzáadásával 5 perc alatt jégen leállítjuk. A lemezt átszűrjük és a furatokat 15% TCA, 0,1 M pirofoszfát oldatának két 250 ml-es részletével átmoszuk. A szűrőket ezt követően sajtoljuk, folyadékszintillációs számlálást végzünk, és a vizsgált gátló aktivitási értékeket egy ismert gátlóanyaggal, mint pl. erbastatinnal hasonlítjuk össze. A módszert Thompson és munkatársai közlik a *J. Med. Chem.*, 1994; 37:598-609 publikációban.

Az előbbieken leírt, különböző reprezentatív találmány szerinti vegyületekre vonatkozó mérővizsgálatok eredményeit mutatja az 1. táblázat. Az adott vegyületek metabolikus stabilitását emberi máj mikroszómákban (HLM) becsüljük meg, és az 1. táblázatban megadjuk azt a percekben kifejezett időt (T Half), amely az alap-

vegyület felének elhasználódásához szükséges azt követően, hogy azt egy HLM-homogluáthoz hozzáadjuk.

1. táblázat

Ve- gyület száma	MP °C	CYCK 1B IC ₅₀	CYCK 2A IC ₅₀	CYCK 2E IC ₅₀	CYCK 4 IC ₅₀	FGF IC ₅₀	CSRC IC ₅₀	Thalf HLM
		μM	μM	μM	μM	μM	μM	perc
1	>215 (dec)	>5	>5	>5	0,07	1,077	N.A.	83
2	>235 (dec)	>5	>5	>5	0,265	N.A.	N.A.	N.A.
7	235- 237	>1,5	>1,7	>5	N.A.	N.A.	N.A.	6
12	>195 (dec)	>5	>1,75	>5	0,064	N.A.	N.A.	43
16	234- 237	>5	>5	>5	0,028	N.A.	N.A.	67
45	227- 229	1,12	5,38	>5	N.A.	36,7	N.A.	N.A.
57	>80 (dec)	>5	>5	>5	0,151	N.A.	6,08	N.A.
58	>230	>5	>5	>5	0,154	35,7		
73	>215 (dec)	>1,7	>1,7	>5	0,061	>5	N.A.	80
79	>160 (dec)	>5	>5	>5	0,975	N.A.	34	8



(az 1. táblázat folytatása)

Ve- gyűlet száma	MP °C	CYCK	CYCK	CYCK	CYCK	FGF	CSRC	Thalf
		1B	2A	2E	4	IC ₅₀	IC ₅₀	HLM
		IC ₅₀	IC ₅₀	IC ₅₀	IC ₅₀			
		μM	μM	μM	μM	μM	μM	perc
82	>215 (dec)	>1,7	>1,7	>5	0,061	>5	N.A.	
100	156- 159					5,44	1,2468	
106	211- 213	>5	>5	>5	0,018	1,96		
109	>185 (dec)	>5	13	>5	0,040	1,15	N.A.	N.A.
147	254- 255	>5	>5	>5	0,03	N.A.	N.A.	61
148	>200	2,615	0,439	0,95	0,005	N.A.	N.A.	73
150	198- 199	>5	>5	>5	0,295	N.A.	N.A.	N.A.
151	217- 220	>1,7	6,98	39	2,45	N.A.	>50	11
152	180- 183	>1,7	4,91	>5	2,15	N.A.	>50	4
153	225- 230	>1,7	>5	>5	>5	N.A.	>50	24
157	206- 209	>40	>40	N.A.	21,5	>50	>50	11

(az 1. táblázat folytatása)

Ve- gyület száma	MP °C	CYCK 1B IC ₅₀	CYCK 2A IC ₅₀	CYCK 2E IC ₅₀	CYCK 4 IC ₅₀	FGF IC ₅₀	CSRC IC ₅₀	Thalf HLM
		μM	μM	μM	μM	μM	μM	perc
192	180- 184	>5	>5	>5	0,114	N.A.	N.A.	N.A.
193		>5	>5	>5	0,655			
196	>235 (dec)	1,64	>5	>5	2,8			
197	225- 226	>5	>5	>5	0,26			
198	261- 263	>5	13,5	>5	0,103	43,6		
199	267- 269	>5	44,8	>5	0,141	16,5		
200	221 (dec)	>5	>5	>5	0,285	19,3		
201	>205	>5	6,94	>5	0,175			
202	172 (dec)	>5	9,305	>5	0,052			
203	192	24,5	17,56 5	>5	0,085			
204	200- 204	>5	>5	>5	0,31			
205	192- 196	>5	>5	>5	0,37			

(az 1. táblázat folytatása)

Ve- gyület száma	MP °C	CYCK 1B IC ₅₀	CYCK 2A IC ₅₀	CYCK 2E IC ₅₀	CYCK 4 IC ₅₀	FGF IC ₅₀	CSRC IC ₅₀	Thalf HLM
		μM	μM	μM	μM	μM	μM	perc
206		>5	>5	>5	0,042			
207	185- 187	>5	>5	>5	0,480			
208	122- 126	>5	>5	>5	0,450			
216	>130 (dec)						>5	10,2
217	171- 173	>5	>5	>5	0,035			
218	178- 181	8,12	>5	>5	0,46	18,75	15,2	
222		>5	2,9	>5	1,35			
225	185- 198 (dec)	1,865	0,442 5	0,365	0,005			
226	181	>5	2,85	3,65	0,17			
227	200	>5	>5	>5	>5			
228	>200 (dec)	>5	1,33	2,05	0,02			
229	225- 226 (dec)	1,74	0,546	0,725	0,015			

(az 1. táblázat folytatása)

Ve- gyület száma	MP °C	CYCK	CYCK	CYCK	CYCK	FGF	CSRC	Thalf
		1B	2A	2E	4	IC ₅₀	IC ₅₀	HLM
		IC ₅₀	IC ₅₀	IC ₅₀	IC ₅₀			
		μM	μM	μM	μM	μM	μM	perc
232	244- 247	>5	6,31	>5	0,161			
236	188 (dec)	5,39	1,625	1,5	0,016			
238	197- 200	>5	>5	>5	0,225			
241	191- 194	>5	>5	3,4	0,423			
245	147- 149	>5	>5	>5	0,375			
246	238 (dec)	>5	19,4	>5	1,05			
250	246- 248	>5	>5	>5	>5			
251	>240 (dec)	>5	6,52	4,7	0,27			

N.A.=nincs adat

Előnyös 5-metil-pirido-pirimidin-7-onok, úgymint 8-ciklopentil-5-metil-2-/(4-piperazin-fenil)-amno/-8-hidropirido[2,3-d]pirimidin-7-on [(1) képletű vegyület] különböző tulajdonságai, melyek közé tartozik az IC₅₀, a stabilitás, és a kiürülési hányad (clearance ráta), a 2. táblázatban láthatók.

2. táblázat

Vegy.	5-Me	IC ₅₀ (μM)							T _{1/2} HLM- ben; perc	Cl.* (ml/ perc/k g)
		Cdk1/ ciklin B	Cdk2/ ciklin A	Cdk2/ ciklin E	Cdk4	FGFr	c- -Src	PDG Fr		
1	Igen	>5	>5	>5	0,007	1,077			83	25,5 (n=2)
57	Igen	>5	>5	>5	0,151		6,08			
73	Igen	>1,7	>1,7	>5	0,061	>5			80	
79	igen	>5	>5	>5	0,975	N.A.	34		8	
152	igen	>1,7	4,91	>5	2,15	N.A.	>50		4	

*Cl: Clearance

N.A: nincs adat

A 2. táblázat eredményeiből világosan kitűnik, hogy az (1) képletű vegyület és más találmány szerinti vegyületek specifikusan gátolják a Cdk4-et, és viszonylag kis mértékben hatnak a Cdk1-re és a Cdk2-re. Ezenkívül, az (1) képletű vegyület stabilabb és kisebb mértékben választódik ki, mint a technika állása szerint ismert vegyületek. Ezek az eredmények jelzik, hogy az 5-ös helyzetben lévő metilcsoport egyedülálló tulajdonságokkal ruházza fel a pirido-pirimidint és ez egy előnyös megvalósítási módja a találmánynak.

Gyógyszerkészítési példák

Amint azt már fentebb említettük, a találmány szerinti vegyületek jellemző módon gyógyszerkészítménnyé alakíthatók szokásos töltő-, hígító- és hordozóanyagokkal, és ezek a készítmények emlősöknek szokásos adagolási célokra jól alkalmazhatók. A kö-

vetkező példák jellemző készítményeket mutatnak be, amelyek a találmány további megvalósítási módját képezik.

20. példa

Tabletta készítmény

Összetétel	Mennyiség
(12) képletű vegyület	50 mg
Laktóz	80 mg
Kukoricakeményítő (a keverékhez)	10 mg
Kukoricakeményítő (a pasztához)	8 mg
Magnézium-sztearát (1%)	2 mg
Összes mennyiség: 150 mg	

A (12) képletű vegyületet elkeverjük laktózzal és a keverékhez szánt kukoricakeményítővel, és porrá homogenizáljuk. A pasztához szánt kukoricakeményítőt 6 ml vízben elszuszpendáljuk, és keverés közben melegítjük, míg paszta képződik. A pasztát a homogénen összekevert porhoz adjuk, és ezt a keveréket granuláljuk. A nedves granulátumot egy No.8-as sűrű szitán átnyomjuk és 50°C-on megszárítjuk. A keveréket 1%-os magnézium-szulfáttal lubrikáljuk és tablettákká préseljük. A tablettákat a betegeknek naponta 1-4 alkalommal adjuk atherosclerosis megelőzése és kezelése céljából.

21. példa

Parenterális oldat

700 ml Propilén-glikol és 200 ml injekció készítésére alkalmas víz oldatához 20,0 g (38) képletű vegyületet adunk. Az elegyet megkeverjük és a pH-t sósavval 5,5-re állítjuk be. Az elegy térfogatát 1000 ml-re egészítjük ki injekció készítésére alkalmas vízzel. Az oldatot sterilizáljuk, 5,0 ml-es ampullákba szűrjük, úgy hogy minden egyes ampulla 2,0 ml-t tartalmazzon [40 mg (38) képletű vegyület], és az ampullákat nitrogén alatt lezárjuk. Az oldatot injekció formájában adjuk be daganatos betegeknek, illetve a kezelésre szorulóknak.

A találmányt valamint a találmány előállításának és alkalmazásának módját és eljárását olyannyira teljes, érthető, tömör és pontos kifejezésekkel írtuk le, amely lehetővé teszi bármely szakember számára a találmány azonos eredménnyel történő előállítását és alkalmazását. Kézenfekvő, hogy a találmány fent említett előnyös megvalósítási módjai és a módosítások elvégezhetők anélkül, hogy a találmány lényegétől és az igénypontok által meghatározott körétől eltérnénk. A találmány tárgyának részletes megmutatása és az oltalmi igény világossá tétele céljából, a következő igénypontosorozattal zárjuk e leírást.

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű vegyületek és ezek gyógyszerészeti-
leg elfogadható sói, észterei, amidjai és elővegyületei (prodrug),
amelyben

R^2 jelentése (a) hidrogénatom;

(b) kis szénatomszámú alkilcsoport, amely adott esetben ha-
logén-, hidrox-, kis szénatomszámú alkoxi-, amino-, mono-
vagy dialkil-amino-, karboxi-, alkil-karbonil-, tio-alkil-, nitril-,
aril-, heteroarilcsoport vagy 3-7 tagból álló karbociklusos
csoport – amelyben a tagok közül legfeljebb kettő adott eset-
ben oxigén-, kén- és nitrogénatom közül egymástól függetle-
nül választott heteroatom – közül egymástól függetlenül vá-
lasztott 1, 2 vagy 3 csoporttal van helyettesítve; vagy

(c) 3-7 tagból álló karbociklusos csoport, amelyben a tagok
közül legfeljebb kettő adott esetben oxigén, kén és nitrogén
közül egymástól függetlenül választott heteroatom, és amely-
ben a karbociklusos csoport helyettesítetlen vagy halogén-,
hidrox-, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú
alkoxi-, amino-, mono- vagy dialkil-amino-, aril- és heteroaril-
csoport közül egymástól függetlenül választott 1, 2 vagy 3
csoporttal van helyettesítve;

R^3 jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-, kis szén-
atomszámú alkoxi-, halogén-, trifluor-metil-, kis szénatom-
számú alkinil-, kis szénatomszámú alkenil-, nitril-, nitro-
-COR⁴, -CO₂R⁴, -CONR⁴R⁵, -CONR⁴OR⁵, -SO₂NR⁴R⁵,
-SO₂R⁴, -SO₃R⁴, -P(O)(OR⁴)(OR⁵), vagy -NR⁴R⁵ csoport;

Y jelentése N vagy CR⁷

R^9 jelentése kis szénatomszámú alkil-, halo-alkil- vagy arilcsoport;

X és Z jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogén- kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-, trifluor-metil-, hidroxil-, nitril-, nitro-, $-NR^4R^5$, $-N(O)R^4R^5$, $-NR^4R^5R^6W$, $-SR^4$, $-C(O)R^4$, $-CO_2R^4$, $-CONR^4R^5$, $SO_2NR^4R^5$, $-SO_2R^4$, $-SO_3R^4$, $-P(O)(OR^4)(OR^5)$, $-T(CH_2)_mQR^4$, $-C(O)T(CH_2)_mQR^4$, vagy $-NR^4C(O)T(CH_2)_mQR^4$ csoport; m értéke 1-6;

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

Q jelentése O, S, NR^4 , $N(O)R^4$, NR^4R^5W , CO_2 vagy 3-7 tagból álló karbociklusos csoport, amelyben a tagok közül legfeljebb négy adott esetben oxigén, kén és nitrogén közül egymástól függetlenül választott heteroatom, és amelyben a karbociklusos csoport helyettesítetlen vagy halogén-, hidroxil-, hidroxil-alkil-, alkoxi-karbonil-, alkil-karbonil-, alkil-karbonil-amino-, amino-alkil-, trifluor-metil-, N-hidroxil-acetamid, trifluor-metil-alkil-, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-, amino-, mono- vagy dialkil-amino-csoport közül egymástól függetlenül választott 1, 2 vagy 3 csoporttal van helyettesítve;

R^6 jelentése kis szénatomszámú alkil-, halo-alkil- vagy arilcsoport;

R^7 jelentése $-NR^4R^5$, $-N(O)R^4R^5$, $-NR^4R^5R^9W$, $-OH$, $-OR^4$, $-SR^4$, halo-, $-COR^4$, $-(CH_2)_nR^4$, $-CO_2R^4$, $CONR^4R^5$, $-C(O)NR^4CO_2R^5$, $-S(O)R^4$, $-SO_2R^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-SO_3R^4$, $-(CH_2)NP(O)(OR^4)_2$, $-NR^4SO_2R^5$, aldehyd-, nitril-, nitro-, alkil-, alkoxi-alkil-, $-T(CH_2)_mQR^9$, $-C(O)T(CH_2)_mQR^9$, $-NR^9C(O)T(CH_2)_mQR^{10}$, vagy $-T(CH_2)_mCO_2R^4$; n értéke 0-6;

W jelentése egy anion;

R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkenil-, kis szénatomszámú alkinil-, $-(CH_2)_nAr$, aril-alkil-, aril-, heteroaril-, heteroaril-alkil-, cikloalkil-, hetero-cikloalkil-, vagy heteroalkil-, vagy R^4 és R^5 együtt azzal a nitrogénatommal, amelyhez kapcsolódnak egy 3-8 tagból álló karbociklusos gyűrűt alkot, amelyben a tagok közül legfeljebb négy adott esetben karbonilcsoport vagy oxigén, kén, $S(O)$, $S(O)_2$ és nitrogén közül egymástól függetlenül választott heteroatom, és amelyben a karbociklusos csoport helyettesítetlen vagy halogén-, hidroxil-, hidroxil-alkil-, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-, alkoxi-karbonil-, alkil-karbonil-, alkil-karbonil-amino-, amino-alkil-, trifluor-metil-, trifluor-metil-alkil-, trifluor-metil-alkil-amino-alkil-, amino-, mono- vagy dialkil-amino-csoport, N-hidroxil-acetamid-aril-, heteroaril-, karboxi-alkil-, $-NR^{10}SO_2R^{11}$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, $-NR^{10}C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)NR^{10}SO_2R^{11}$, $-(CH_2)_nS(O)_nR^{10}$, $-(CH_2)_n$ -heteroaril-, $-O(CH_2)_n$ -heteroaril-, $-(CH_2)_nC(O)NR^{10}R^{11}$, $-O(CH_2)_nC(O)OR^{10}$ közül egymástól függetlenül választott 1, 2, 3 vagy 4 csoporttal van helyettesítve; és ezenkívül

R^4 jelentése lehet kis szénatomszámú alkilcsoport, amely helyettesítetlen vagy halogén-, 5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il-szulfonil-, 5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il-szulfonil-csoport közül egymástól függetlenül választott csoporttal van helyettesítve, vagy 3-7 tagból álló karbociklusos csoport, amelyben a tagok

közül legfeljebb négy adott esetben oxigén, kén és nitrogén közül egymástól függetlenül választott heteroatom, és amelyben a karbociklusos csoport helyettesítetlen vagy halogén-, hidroxil-, hidroxil-alkil-, kishétszénatomszámú alkil-, kishétszénatomszámú alkoxi-, alkoxi-karbonil-, alkil-karbonil-, alkil-karbonil-amino-, amino-alkil-, trifluor-metil-, N-hidroxil-acetamid-, trifluor-metil-alkil-, amino-, vagy mono- vagy dialkil-amino-csoport közül egymástól függetlenül választott 1, 2 vagy 3 csoporttal van helyettesítve;

R^{10} és R^{11} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogén-, kishétszénatomszámú alkil-, kishétszénatomszámú alkoxi- vagy alkil-karbonil-csoport.

2. (II) általános képletű vegyületek és ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói, észterei, amidjai és elővegyületei (prodrug), amelyben

R^3 jelentése hidrogénatom, kishétszénatomszámú alkil-, kishétszénatomszámú alkoxi-, halogén-, trifluor-metil-, kishétszénatomszámú alkinil-, kishétszénatomszámú alkenil-, nitril-, nitro-, $-COR^4$, $-CO_2R^4$, $-CONR^4R^5$, $-CONR^4OR^5$, $-SO_2NR^4R^5$, $-SO_2R^4$, $-SO_3R^4$, $-P(O)(OR^4)(OR^5)$, vagy $-NR^4R^5$ csoport;

Y jelentése N vagy CR^7

X és Z jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogén- kishétszénatomszámú alkil-, kishétszénatomszámú alkoxi-, trifluor-metil-, hidroxil-, nitril-, nitro-, $-NR^4R^5$, $-N(O)R^4R^5$, $-NR^4R^5R^6W$, $-SR^4$, $-C(O)R^4$, $-CO_2R^4$, $-CONR^4R^5$, $SO_2NR^4R^5$, $-SO_2R^4$, $-SO_3R^4$, $-P(O)(OR^4)(OR^5)$, $-T(CH_2)_mQR^4$, $-C(O)T(CH_2)_mQR^4$, vagy $-NR^4C(O)T(CH_2)_mQR^4$ csoport;

m értéke 1-6

T jelentése O, S, NR^4 , $\text{N}(\text{O})\text{R}^4$, $\text{NR}^4\text{R}^5\text{W}$ vagy CR^4R^5 ;

Q jelentése O, S, NR^4 , $\text{N}(\text{O})\text{R}^4$, $\text{NR}^4\text{R}^5\text{W}$, CO_2 vagy 3-7 tagból álló karbociklusos csoport, amelyben a tagok közül legfeljebb négy adott esetben oxigén, kén és nitrogén közül egymástól függetlenül választott heteroatom, és amelyben a karbociklusos csoport helyettesítetlen vagy halogén-, hidroxil-, hidroxil-alkil-, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-, alkoxi-karbonil-, alkil-karbonil-, alkil-karbonil-amino-, amino-alkil-, trifluorometil-, N-hidroxil-acetamid, trifluorometil-alkil-, amino-, mono- vagy dialkil-amino-csoport közül egymástól függetlenül választott 1, 2 vagy 3 csoporttal van helyettesítve;

R^6 jelentése kis szénatomszámú alkil-, halo-alkil- vagy arilcsoport;

R^7 jelentése $-\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{N}(\text{O})\text{R}^4\text{R}^5$, $-\text{NR}^4\text{R}^5\text{R}^9\text{X}$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^4$, $-\text{SR}^4$, halo-, $-\text{COR}^4$, $-(\text{CH}_2)_n\text{R}^4$, $-\text{CO}_2\text{R}^4$, CONR^4R^5 , $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{CO}_2\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^4$, $-\text{SO}_2\text{R}^4$, $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{SO}_3\text{R}^4$, $-(\text{CH}_2)\text{NP}(\text{O})(\text{OR}^4)_2$, $-\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^5$, aldehyd-, nitril-, nitro-, alkil-, alkoxi-alkil-, $-\text{T}(\text{CH}_2)_m\text{QR}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{T}(\text{CH}_2)_m\text{QR}^9$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{T}(\text{CH}_2)_m\text{QR}^{10}$, vagy $-\text{T}(\text{CH}_2)_m\text{CO}_2\text{R}^4$;

n értéke 0-6;

W jelentése egy anion;

R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkenil-, kis szénatomszámú alkinil-, $-(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$, aril-alkil-, aril-, heteroaril-, heteroaril-alkil-, cikloalkil-, hetero-cikloalkil-, vagy heteroalkil-, vagy R^4 és R^5 együtt azzal a nitro-

génatommal, amelyhez kapcsolódnak egy 3-8 tagból álló karbociklusos gyűrűt alkot, amelyben a tagok közül legfeljebb négy adott esetben karbonilcsoport vagy oxigén, kén, S(O), S(O)₂ és nitrogén közül egymástól függetlenül választott heteroatom, és amelyben a karbociklusos csoport helyettesítetlen vagy halogén-, hidroxil-, hidroxilalkil-, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatom-számú alkoxi-, alkoxi-karbonil-, alkil-karbonil-, alkil-karbonil-amino-, amino-alkil-, trifluor-metil-, trifluor-metil-alkil-, trifluor-metil-alkil-amino-alkil-, amino-, mono- vagy dialkil-amino-csoport, N-hidroxil-acetamid-aril-, heteroaril-, karboxi-alkil-, -NR¹⁰SO₂R¹¹, -C(O)NR¹⁰R¹¹, -NR¹⁰C(O)R¹¹, -C(O)OR¹⁰, -C(O)NR¹⁰SO₂R¹¹, -(CH₂)_nS(O)_nR¹⁰, -(CH₂)_n-heteroaril, -O(CH₂)_n-heteroaril, -(CH₂)_nC(O)NR¹⁰R¹¹, -O(CH₂)_nC(O)OR¹⁰ közül egymástól függetlenül választott 1, 2, 3 vagy 4 csoporttal van helyettesítve;

R⁹ jelentése kis szénatomszámú alkil-, halo-alkil- vagy arilcsoport; és

R⁴ jelentése ezenkívül kis szénatomszámú alkilcsoport, amely helyettesítetlen, vagy halogén-, 5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il-szulfonil-, 5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il-szulfonil-csoport közül egymástól függetlenül választott csoporttal van helyettesítve, vagy 3-7 tagból álló karbociklusos csoport, amelyben a tagok közül legfeljebb négy adott esetben oxigén, kén és nitrogén közül egymástól függetlenül választott heteroatom, és amelyben a karbociklusos csoport helyettesítetlen vagy halogén-, hidroxil-, hidroxilalkil-, kis szén-

atomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-, alkoxi-,
-karbonil-, alkil-karbonil-, alkil-karbonil-amino-, amino-,
-alkil-, trifluor-metil-, N-hidroxi-acetamid-, trifluor-metil-,
-alkil-, amino-, vagy mono- vagy dialkil-amino-csoport
közül egymástól függetlenül választott 1, 2 vagy 3 csoporttal van helyettesítve; és amennyiben

Y jelentése CR^7 , ez része egy (A) általános képletű vegyületrészletnek, amelyben R^7 és Z jelentése a fent megadottak szerinti, vagy együtt azzal a szénatommal, amelyhez kapcsolódnak egy (B), (C) vagy (D) általános képletű vegyületrészletet alkotnak, amelyben

G és J jelentése egymástól függetlenül CH_2 , NH vagy O;

B jelentése NH, S, CH_2 vagy O;

D jelentése C vagy N, azzal a feltétellel, hogy R_{10} -nek nincs jelentése abban az esetben, ha D jelentése N; és

R^9 jelentése kis szénatomszámú alkil-, halo-alkil- vagy arilcsoport;

R^{10} és R^{11} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogén-, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi- vagy alkil-karbonil-csoport.

3. (III) általános képletű vegyületek és ezek gyógyszerészeti-
leg elfogadható sói, észterei, amidjai és elővegyületei (prodrug),
amelyben

R^3 jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-, halogén-, trifluor-metil-, kis szénatomszámú alkinil-, kis szénatomszámú alkenil-, nitril-, nitro-,
-COR⁴, -CO₂R⁴, -CONR⁴R⁵, -CONR⁴(OR⁵), -SO₂NR⁴R⁵,

-SO₂R⁴, -SO₃R⁴, -P(O)(OR⁴)(OR⁵), vagy -NR⁴R⁵ csoport;

Y jelentése N vagy CR⁷

X és Z jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogén- kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-, trifluor-metil-, hidroxil-, nitril-, nitro-, -NR⁴R⁵, -N(O)R⁴R⁵, -NR⁴R⁵R⁶W, -SR⁴, -C(O)R⁴, -CO₂R⁴, -CONR⁴R⁵, -SO₂NR⁴R⁵, -SO₂R⁴, -SO₃R⁴, -P(O)(OR⁴)(OR⁵), -T(CH₂)_mQR⁴, -C(O)T(CH₂)_mQR⁴, vagy -NR⁴C(O)T(CH₂)_mQR⁴ csoport;

m értéke 1-6

T jelentése O, S, NR⁴, N(O)R⁴, NR⁴R⁵W vagy CR⁴R⁵;

Q jelentése O, S, NR⁴, N(O)R⁴, NR⁴R⁵W, CO₂ vagy 3-7 tagból álló karbociklusos csoport, amelyben a tagok közül legfeljebb négy adott esetben oxigén, kén és nitrogén közül egymástól függetlenül választott heteroatom, és amelyben a karbociklusos csoport helyettesítetlen vagy halogén-, hidroxil-, hidroxil-alkil-, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-, alkoxi-karbonil-, alkil-karbonil-, alkil-karbonil-amino-, amino-alkil-, trifluor-metil-, N-hidroxil-acetamid, trifluor-metil-alkil-, amino-, mono- vagy dialkil-amino-csoport közül egymástól függetlenül választott 1, 2 vagy 3 csoporttal van helyettesítve;

R⁶ jelentése kis szénatomszámú alkil-, halo-alkil- vagy aril-csoport;

R⁷ jelentése -NR⁴R⁵, -N(O)R⁴R⁵, -NR⁴R⁵R⁹X, -OH, -OR⁴, -SR⁴, halo-, -COR⁴, -(CH₂)_nR⁴, -CO₂R⁴, CONR⁴R⁵, -C(O)NR⁴CO₂R⁵, -S(O)R⁴, -SO₂R⁴, -SO₂NR⁴R⁵, -SO₃R⁴, -(CH₂)NP(O)(OR⁴)₂, -NR⁴SO₂R⁵, aldehyd-, nitril-, nitro-, alkil-, alkoxil-alkil-, -T(CH₂)_mQR⁹, -C(O)T(CH₂)_mQR⁹

$-NR^9C(O)T(CH_2)_mQR^{10}$, vagy $-T(CH_2)CO_2R^4$;

n értéke 0-6;

W jelentése egy anion;

R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkenil-, kis szénatomszámú alkinil-, $-(CH_2)_nAr$, aril-alkil-, aril-, heteroaril-, heteroaril-alkil-, cikloalkil-, hetero-cikloalkil-, vagy heteroalkil-, vagy R^4 és R^5 együtt azzal a nitrogénatommal, amelyhez kapcsolódnak egy 3-8 tagból álló karbociklusos gyűrűt alkot, amelyben a tagok közül legfeljebb négy adott esetben karbonilcsoport vagy oxigén, kén, $S(O)$, $S(O)_2$ és nitrogén közül egymástól függetlenül választott heteroatom, és amelyben a karbociklusos csoport helyettesítetlen vagy halogén-, hidroxil-, hidroxil-alkil-, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-, alkoxi-karbonil-, alkil-karbonil-, alkil-karbonil-amino-, amino-alkil-, trifluor-metil-, trifluor-metil-alkil-, trifluor-metil-alkil-amino-alkil-, amino-, mono- vagy dialkil-amino-csoport, N-hidroxil-acetamid-aril-, heteroaril-, karboxi-alkil-, $-NR^{10}SO_2R^{11}$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, $-NR^{10}C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)NR^{10}SO_2R^{11}$, $-(CH_2)_nS(O)_nR^{10}$, $-(CH_2)_n$ -heteroaril, $-O(CH_2)_n$ -heteroaril, $-(CH_2)_nC(O)NR^{10}R^{11}$, $-O(CH_2)_nC(O)OR^{10}$ közül egymástól függetlenül választott 1, 2, 3 vagy 4 csoporttal van helyettesítve; és

R^4 jelentése ezenkívül kis szénatomszámú alkilcsoport, amely helyettesítetlen, vagy halogén-, 5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il-szulfonil-, 5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il-szulfonil-csoport közül egymástól füg-

getlenül választott csoporttal van helyettesítve, vagy 3-7 tagból álló karbociklusos csoport, amelyben a tagok közül legfeljebb négy adott esetben oxigén, kén és nitrogén közül egymástól függetlenül választott heteroatom, és amelyben a karbociklusos csoport helyettesítetlen vagy halogén-, hidroxil-, hidroxil-alkil-, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxil-, alkoxil-, karbonil-, alkil-karbonil-, alkil-karbonil-amino-, amino-, alkil-, trifluor-metil-, N-hidroxil-acetamid-, trifluor-metil-, alkil-, amino-, vagy mono- vagy dialkil-amino-csoport közül egymástól függetlenül választott 1, 2 vagy 3 csoporttal van helyettesítve; és amennyiben

Y jelentése CR^7 , ez része egy (A) általános képletű vegyületrészletnek, amelyben R^7 és Z jelentése a fent megadottak szerinti, vagy együtt azzal a szénatommal, amelyhez kapcsolódnak egy (B), (C) vagy (D) általános képletű vegyületrészletet alkotnak, amelyben

G és J jelentése egymástól függetlenül CH_2 , NH vagy O;
B jelentése NH, S, CH_2 vagy O;

D jelentése C vagy N, azzal a feltétellel, hogy R_{10} -nek nincs jelentése abban az esetben, ha D jelentése N; és

R^9 jelentése kis szénatomszámú alkil-, halo-alkil- vagy arilcsoport;

R^{10} és R^{11} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogén-, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxil- vagy alkil-karbonil-csoport.

4. (IV) általános képletű vegyületek és ezek gyógyszerészeti-

leg elfogadható sói, észterei, amidjai és elővegyületei (prodrug), amelyben

R^3 jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-, halogén-, trifluor-metil-, kis szénatomszámú alkinil-, kis szénatomszámú alkenil-, nitril-, nitro-, $-COR^4$, $-CO_2R^4$, $-CONR^4R^5$, $-CONR^4(OR^5)$, $-SO_2NR^4R^5$, $-SO_2R^4$, $-SO_3R^4$, $-P(O)(OR^4)(OR^5)$, vagy $-NR^4R^5$ csoport;

Y jelentése N vagy CR^7

X és Z jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogén- kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-, trifluor-metil-, hidroxil-, nitril-, nitro-, $-NR^4R^5$, $-N(O)R^4R^5$, $-NR^4R^5R^6W$, $-SR^4$, $-C(O)R^4$, $-CO_2R^4$, $-CONR^4R^5$, $-SO_2NR^4R^5$, $-SO_2R^4$, $-SO_3R^4$, $-P(O)(OR^4)(OR^5)$, $-T(CH_2)_mQR^4$, $-C(O)T(CH_2)_mQR^4$, vagy $-NR^4C(O)T(CH_2)_mQR^4$ csoport;

m értéke 1-6

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

Q jelentése O, S, NR^4 , $N(O)R^4$, NR^4R^5W , CO_2 vagy 3-7 tagból álló karbociklusos csoport, amelyben a tagok közül legfeljebb négy adott esetben oxigén, kén és nitrogén közül egymástól függetlenül választott heteroatom, és amelyben a karbociklusos csoport helyettesítetlen vagy halogén-, hidroxil-, hidroxil-alkil-, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-, alkoxi-karbonil-, alkil-karbonil-, alkil-karbonil-amino-, amino-alkil-, trifluor-metil-, N-hidroxil-acetamid, trifluor-metil-alkil-, amino-, mono- vagy dialkil-amino-csoport közül egymástól függetlenül választott 1, 2 vagy 3 csoporttal van helyettesítve;

R^6 jelentése kis szénatomszámú alkil-, halo-alkil- vagy aril-

csoport;

R^7 jelentése $-NR^4R^5$, $-N(O)R^4R^5$, $-NR^4R^5R^9X$, $-OH$, $-OR^4$,
 $-SR^4$, halo-, $-COR^4$, $-(CH_2)_nR^4$, $-CO_2R^4$, $CONR^4R^5$,
 $-C(O)NR^4CO_2R^5$, $-S(O)R^4$, $-SO_2R^4$, $-SO_2NR^4R^5$, $-SO_3R^4$,
 $-(CH_2)NP(O)(OR^4)_2$, $-NR^4SO_2R^5$, aldehyd-, nitril-, nitro-,
alkil-, alkoxi-alkil-, $-T(CH_2)_mQR^9$, $-C(O)T(CH_2)_mQR^9$
 $-NR^9C(O)T(CH_2)_mQR^{10}$, vagy $-T(CH_2)CO_2R^4$;

n értéke 0-6;

W jelentése egy anion;

R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkenil-, kis szénatomszámú alkinil-, $-(CH_2)_nAr$, aril-alkil-, aril-, heteroaril-, heteroaril-alkil-, cikloalkil-, hetero-cikloalkil-, vagy heteroalkil-, vagy R^4 és R^5 együtt azzal a nitrogénatommal, amelyhez kapcsolódnak egy 3-8 tagból álló karbociklusos gyűrűt alkot, amelyben a tagok közül legfeljebb négy adott esetben karbonilcsoport vagy oxigén, kén, $S(O)$, $S(O)_2$ és nitrogén közül egymástól függetlenül választott heteroatom, és amelyben a karbociklusos csoport helyettesítetlen vagy halogén-, hidroxil-, hidroxil-alkil-, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-, alkoxi-karbonil-, alkil-karbonil-, alkil-karbonil-amino-, amino-alkil-, trifluor-metil-, trifluor-metil-alkil-, trifluor-metil-alkil-amino-alkil-, amino-, mono- vagy dialkil-amino-csoport, N-hidroxil-acetamid-aril-, heteroaril-, karboxi-alkil-, $-NR^{10}SO_2R^{11}$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, $-NR^{10}C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)NR^{10}SO_2R^{11}$, $-(CH_2)_nS(O)_nR^{10}$, $-(CH_2)_n$ -heteroaril, $-O(CH_2)_n$ -heteroaril, $-(CH_2)_nC(O)NR^{10}R^{11}$, $-O(CH_2)_nC(O)OR^{10}$ közül egy-

mástól függetlenül választott 1, 2, 3 vagy 4 csoporttal van helyettesítve; és

R^4 jelentése ezenkívül kis szénatomszámú alkilcsoport, amely helyettesítetlen, vagy halogén-, 5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il-szulfonil-, 5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il-szulfonil-csoport közül egymástól függetlenül választott csoporttal van helyettesítve, vagy 3-7 tagból álló karbociklusos csoport, amelyben a tagok közül legfeljebb négy adott esetben oxigén, kén és nitrogén közül egymástól függetlenül választott heteroatom, és amelyben a karbociklusos csoport helyettesítetlen vagy halogén-, hidroxil-, hidroxil-alkil-, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxil-, alkoxil-, karbonil-, alkil-karbonil-, alkil-karbonil-amino-, amino-, alkil-, trifluor-metil-, *N*-hidroxil-acetamid-, trifluor-metil-, alkil-, amino-, vagy mono- vagy dialkil-amino-csoport közül egymástól függetlenül választott 1, 2 vagy 3 csoporttal van helyettesítve; és amennyiben

Y jelentése CR^7 , ez része egy (A) általános képletű vegyületrészletnek, amelyben R^7 és Z jelentése a fent megadottak szerinti, vagy együtt azzal a szénatommal, amelyhez kapcsolódnak egy (B), (C) vagy (D) általános képletű vegyületrészletet alkotnak, amelyben

G és J jelentése egymástól függetlenül CH_2 , NH vagy O ;

B jelentése NH , S , CH_2 vagy O ;

D jelentése C vagy N , azzal a feltétellel, hogy R_{10} -nek nincs jelentése abban az esetben, ha D jelentése N ; és

R^9 jelentése kis szénatomszámú alkil-, halo-alkil- vagy

arilcsoport;

R^{10} és R^{11} jelentése egymástól függetlenül hidrogén-atom, halogén-, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi- vagy alkil-karbonil-csoport.

5. (V) általános képletű vegyületek és ezek gyógyszerészeti-
leg elfogadható sói, észterei, amidjai és elővegyületei (prodrug),
amelyben

R^2 jelentése (a) hidrogénatom;

(b) kis szénatomszámú alkilcsoport, amely adott esetben halogén-, hidroxil-, kis szénatomszámú alkoxi-, amino-, mono- vagy dialkil-amino-, karboxi-, alkil-karbonil-, tio-alkil-, nitril-, aril-, heteroarilcsoport vagy 3-7 tagból álló karbociklusos csoport – amelyben a tagok közül legfeljebb kettő adott esetben oxigén-, kén- és nitrogénatom közül egymástól függetlenül választott heteroatom – közül egymástól függetlenül választott 1, 2 vagy 3 csoporttal van helyettesítve; vagy

(c) 3-7 tagból álló karbociklusos csoport, amelyben a tagok közül legfeljebb kettő adott esetben oxigén, kén és nitrogén közül egymástól függetlenül választott heteroatom, és amelyben a karbociklusos csoport helyettesítetlen vagy halogén-, hidroxil-, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-, amino-, mono- vagy dialkil-amino-, aril- és heteroarilcsoport közül egymástól függetlenül választott 1, 2 vagy 3 csoporttal van helyettesítve;

R^3 jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-, halogén-, trifluor-metil-, kis szénatomszámú alkinil-, kis szénatomszámú alkenil-, nitril-, nitro-
-COR⁴, -CO₂R⁴, -CONR⁴R⁵, -CONR⁴(OR⁵), -SO₂NR⁴R⁵,

-SO₂R⁴, -SO₃R⁴, -P(O)(OR⁴)(OR⁵), vagy -NR⁴R⁵ csoport;

R⁹ jelentése kis szénatomszámú alkil-, halo-alkil- vagy arilcsoport;

X és Z jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogén- kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-, trifluor-metil-, hidroxil-, nitril-, nitro-, -NR⁴R⁵, -N(O)R⁴R⁵, -NR⁴R⁵R⁶W, -SR⁴, -C(O)R⁴, -CO₂R⁴, -CONR⁴R⁵, -SO₂NR⁴R⁵, -SO₂R⁴, -SO₃R⁴, -P(O)(OR⁴)(OR⁵), -T(CH₂)_mQR⁴, -C(O)T(CH₂)_mQR⁴, vagy -NR⁴C(O)T(CH₂)_mQR⁴ csoport;

m értéke 1-6

T jelentése O, S, NR⁴, N(O)R⁴, NR⁴R⁵W vagy CR⁴R⁵;

Q jelentése O, S, NR⁴, N(O)R⁴, NR⁴R⁵W, CO₂ vagy 3-7 tagból álló karbociklusos csoport, amelyben a tagok közül legfeljebb négy adott esetben oxigén, kén és nitrogén közül egymástól függetlenül választott heteroatom, és amelyben a karbociklusos csoport helyettesítetlen vagy halogén-, hidroxil-, hidroxil-alkil-, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-, alkoxi-karbonil-, alkil-karbonil-, alkil-karbonil-amino-, amino-alkil-, trifluor-metil-, N-hidroxil-acetamid, trifluor-metil-alkil-, amino-, mono- vagy dialkil-amino-csoport közül egymástól függetlenül választott 1, 2 vagy 3 csoporttal van helyettesítve;

R⁶ jelentése kis szénatomszámú alkil-, halo-alkil- vagy arilcsoport;

R⁷ jelentése -NR⁴R⁵, -N(O)R⁴R⁵, -NR⁴R⁵R⁹W, -OH, -OR⁴, -SR⁴ halo-, -COR⁴, -(CH₂)_nR⁴, -CO₂R⁴, CONR⁴R⁵, -C(O)NR⁴CO₂R⁵, -S(O)R⁴, -SO₂R⁴, -SO₂NR⁴R⁵, -SO₃R⁴, -(CH₂)NP(O)(OR⁴)₂, -NR⁴SO₂R⁵, aldehyd-, nitril-, nitro-, alkil-, alkoxil-alkil-, -T(CH₂)_mQR⁹, -C(O)T(CH₂)_mQR⁹, -NR⁹C(O)T(CH₂)_mQR¹⁰, vagy

-T(CH₂) CO₂R⁴;

n értéke 0-6;

W jelentése egy anion;

R⁴ és R⁵ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkenil-, kis szénatomszámú alkinil-, -(CH₂)_nAr, aril-alkil-, aril-, heteroaril-, heteroaril-alkil-, cikloalkil-, hetero-cikloalkil-, vagy heteroalkil-, vagy R⁴ és R⁵ együtt azzal a nitrogénatommal, amelyhez kapcsolódnak egy 3-8 tagból álló karbociklusos gyűrűt alkot, amelyben a tagok közül legfeljebb négy adott esetben karbonilcsoport vagy oxigén, kén, S(O), S(O)₂ és nitrogén közül egymástól függetlenül választott heteroatom, és amelyben a karbociklusos csoport helyettesítetlen vagy halogén-, hidroxil-, hidroxil-alkil-, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatom-számú alkoxi-, alkoxi-karbonil-, alkil-karbonil-, alkil-karbonil-amino-, amino-alkil-, trifluor-metil-, trifluor-metil-alkil-, trifluor-metil-alkil-amino-alkil-, amino-, mono- vagy dialkil-amino-csoport, N-hidroxil-acetamid-aril-, heteroaril-, karboxi-alkil-, -NR¹⁰SO₂R¹¹, -C(O)NR¹⁰R¹¹, -NR¹⁰C(O)R¹¹, -C(O)OR¹⁰, -C(O)NR¹⁰SO₂R¹¹, -(CH₂)_nS(O)_nR¹⁰, -(CH₂)_n-heteroaril, -O(CH₂)_n-heteroaril, -(CH₂)_nC(O)NR¹⁰R¹¹, -O(CH₂)_nC(O)OR¹⁰ közül egymástól függetlenül választott 1, 2, 3 vagy 4 csoporttal van helyettesítve; és

R⁴ jelentése ezenkívül kis szénatomszámú alkilcsoport, amely helyettesítetlen, vagy halogén-, 5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il-szulfonil-, 5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il-szulfonil-csoport közül egymástól füg-

getlenül választott csoporttal van helyettesítve, vagy 3-7 tagból álló karbociklusos csoport, amelyben a tagok közül legfeljebb négy adott esetben oxigén, kén és nitrogén közül egymástól függetlenül választott heteroatom, és amelyben a karbociklusos csoport helyettesíthető halogén-, hidroxil-, hidroxil-alkil-, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxil-, alkoxil-karbonil-, alkil-karbonil-, alkil-karbonil-amino-, amino-alkil-, trifluor-metil-, N-hidroxil-acetamid-, trifluor-metil-alkil-, amino-, vagy mono- vagy dialkil-amino-csoport közül egymástól függetlenül választott 1, 2 vagy 3 csoporttal van helyettesítve;

R^{10} és R^{11} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogén-, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxil- vagy alkil-karbonil-csoport.

6. Az 5. igénypont szerinti vegyületek, amelyben R^7 jelentése (E), (F), (G), vagy (H) képletű csoportok közül választott csoport, amely adott esetben alkil-, aril- vagy amidcsoporttal van helyettesítve.

7. (a) 8-ciklopentil-5-metil-2-(4-piperazin-1-il-fenil-amino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on-trifluor-ecetsav-só, **(1) képletű vegyület**;

(b) 8-(1-metil-etil)-5-metil-2-(4-piperazin-1-il-fenil-amino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(2) képletű vegyület**;

(c) 8-ciklopentil-5-metil-2-(4-fluor-3-metil-fenil-amino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(3) képletű vegyület**;

(d) 8-(1-metil-etil)-5-metil-2-(4-fluor-3-metil-fenil-amino)-8H-

-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(4) képletű vegyület;**

(e) 8-ciklopentil-5-metil-2-(4-fluor-3-metil-fenil-amino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on **(5) képletű vegyület;**

(f) 8-ciklohexil-5-metil-2-/4-(4-propanoil-piperazin-1-il)-fenil-amino/-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on **(6) képletű vegyület;**

(g) 8-ciklopentil-5-metil-2-/4-(4-propanoil-piperazin-1-il)-fenil-amino/-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on-trifluor-ecetsav-só **(7) képletű vegyület;**

(h) 8-(1-metil-etil)-5-metil-2-/4-(4-propanoil-piperazin-1-il)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(8) képletű vegyület;**

(i) 8-ciklohexil-5-metil-2-(4-piperazin-1-il-fenil-amino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(9) képletű vegyület;**

(j) 8-ciklopentil-5-metil-2-(4-piridil-fenil-amino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(10) képletű vegyület;**

(k) 8-(1-metil-etil)-5-metil-2-(4-piridil-fenil-amino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(11) képletű vegyület;**

(l) 8-ciklopentil-5-metil-2-/4-(3-amino-pirrolidinil)-fenil-amino/-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on-trifluor-ecetsav-só, **(12) képletű vegyület;**

(m) 8-(1-metil-etil)-5-metil-2-/4-(3-amino-pirrolidinil)-fenil-amino/-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(13) képletű vegyület;**

(n) N-(1-{4-[/8-ciklopentil-5-metil-7-oxo-(8-hidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)/-amino]-fenil}-pirrolidin-3-il)-3,3-dimetil-butánamid, **(14) képletű vegyület;**

(o) N-(1-{4-[/5-metil-8-(1-metil-etil)-7-oxo-(8-hidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)/-amino]-fenil}-pirrolidin-3-il)-3,3-dimetil-butánamid, **(15) képletű vegyület;**

(p) 8-ciklopentil-5-metil-2-(3-klór-4-piperazin-1-il-fenil-amino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(16) képletű vegyület;**

(q) 8-ciklohexil-5-metil-2-(3-klór-4-piperazin-1-il-fenil-amino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(17) képletű vegyület;**

(r) 8-(1-metil-etil)-5-metil-2-(3-klór-4-piperazin-1-il-fenil-amino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on **(18) képletű vegyület;**

(s) 8-ciklopentil-6-fluor-5-metil-2-(3-klór-4-piperazin-1-il-fenil-amino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(19) képletű vegyület;**

(t) 8-ciklohexil-6-fluor-5-metil-2-(3-klór-4-piperazin-1-il-fenil-amino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(21) képletű vegyület;**

(u) 8-(1-metil-etil)-6-fluor-5-metil-2-(3-klór-4-piperazin-1-il-fenil-amino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(22) képletű vegyület;**

(v) 8-ciklopentil-5-metil-2-(3-klór-4-morfolin-4-il-fenil-amino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(22) képletű vegyület;**

(w) 8-(1-metil-etil)-5-metil-2-(3-klór-4-morfolin-4-il-fenil-amino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(23) képletű vegyület;**

(x) 8-ciklohexil-5-metil-2-(3-klór-4-morfolin-4-il-fenil-amino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(24) képletű vegyület;**

(y) 2-{{[3-klór-4-/4-(3-morfolin-4-il-propil)-piperidil/-fenil]-amino}-8-ciklopentil-5-metil-8-hidropirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(25) képletű vegyület;**

(z) 2-{{[3-klór-4-/4-(3-morfolin-4-il-propil)-piperidil/-fenil]-amino}-8-(1-metil-etil)-5-metil-8-hidropirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(26) képletű vegyület;**

(aa) 2-{{[3-klór-4-/4-(3-morfolin-4-il-propil)-piperidil/-fenil]-amino}-8-ciklohexil-5-metil-8-hidropirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(27) képletű vegyület;**

(bb) 2-{{[3-klór-4-/4-(3-piperazinil-propil)-piperidil/-fenil]-amino}-8-ciklopentil-6-fluor-5-metil-8-hidropirido[2,3-d]pirimidin-

-7-on, **(28) képletű vegyület;**

(cc) 2-{{[3-klór-4-/4-(3-piperazinil-propil)-piperidil/-fenil]-amino}-8-(1-metil-etil)-6-fluor-5-metil-8-hidropirido[2,3-d]pirimidin-7-

-on, **(29) képletű vegyület;**

(dd) 2-{{[3-klór-4-/4-(3-piperazinil-propil)-piperidil/-fenil]-amino}-8-ciklohexil-6-fluor-5-metil-8-hidropirido[2,3-d]pirimidin-7-

-on, **(30) képletű vegyület;**

(ee) 2-{{[3-klór-4-/4-(3-piperazinil-propil)-piperidil/-fenil]-amino}-8-ciklopentil-5-metil-8-hidropirido[2,3-d]pirimidin-7-on,

(31) képletű vegyület;

(ff) 2-{{[3-klór-4-/4-(3-piperazinil-propil)-piperidil/-fenil]-amino}-8-(1-metil-etil)-5-metil-8-hidropirido[2,3-d]pirimidin-7-on,

(32) képletű vegyület;

(gg) 2-{{[3-klór-4-/4-(3-piperazinil-propil)-piperidil/-fenil]-amino}-8-ciklohexil-5-metil-6-fluor-5-metil-8-hidropirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(33) képletű vegyület;**

(gg2) 8-ciklopentil-2-/4-(piperazin-1-il)-fenil-amino/-6-fluor-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on-trifluor-acetát **(34) képletű vegyület;**

(gg3) 8-ciklopentil-2-/4-(piperazin-1-il)-fenil-amino/-6-bróm-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on-trifluor-acetát **(35) képletű vegyület,** Op.>200°C;

(hh) 8-ciklopentil-2-/4-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-fenil-amino/-6-fluor-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on-hidroklorid,

(36) képletű vegyület;

(ii) 8-ciklopentil-2-(3-fluor-4-piperazin-1-il-fenil-amino)-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(37) képletű vegyület;**

(jj) 6-bróm-8-ciklopentil-2-/4-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-fenil-amino/-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on. **(38) képletű ve-**

gyűlet;

(kk) 8-ciklopentil-6-fluor-2-(3-fluor-4-piperazin-1-il-fenil-amino)-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(39) képletű vegyület;**

(ll) 6-bróm-8-ciklopentil-2-(3-fluor-4-piperazin-1-il-fenil-amino)-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(40) képletű vegyület;**

(mm) 8-ciklopentil-2-/4-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-fenil-amino/-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-in-hidroklorid, **(41) képletű vegyület;**

(nn) 2-(3-klór-4-piperazin-1-il-fenil-amino)-8-ciklopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(42) képletű vegyület;**

(oo) 2-(3-klór-4-piperazin-1-il-fenil-amino)-8-ciklopentil-6-fluor-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(43) képletű vegyület;**

(pp) 6-bróm-2-(3-klór-4-piperazin-1-il-fenil-amino)-8-ciklopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(44) képletű vegyület;**

(qq) 8-ciklopentil-5-metil-2-(4-morfolin-4-il-fenil-amino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on-trifluor-ecetát, **(45) képletű vegyület;**

(rr) 8-ciklopentil-6-fluor-5-metil-2-(4-morfolin-4-il-fenil-amino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(46) képletű vegyület;**

(ss) 6-bróm-8-ciklopentil-5-metil-2-(4-morfolin-4-il-fenil-amino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(47) képletű vegyület;**

(tt) 8-ciklopentil-2-(3-fluor-4-morfolin-4-il-fenil-amino)-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(48) képletű vegyület;**

(uu) 8-ciklopentil-6-fluor-2-(3-fluor-4-morfolin-4-il-fenil-amino)-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(49) képletű vegyület;**

(vv) 6-bróm-8-ciklopentil-2-(3-fluor-4-morfolin-4-il-fenil-amino)-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(50) képletű vegyület;**

(ww) 2-(3-klór-4-morfolin-4-il-fenil-amino)-8-ciklopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(51) képletű vegyület;**

(xx) 2-(3-klór-4-morfolin-4-il-fenil-amino)-8-ciklopentil-6-fluor-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(52) képletű vegyület;**

(yy) 6-bróm-2-(3-klór-4-morfolin-4-il-fenil-amino)-8-ciklopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(53) képletű vegyület;**

(zz) 8-ciklopentil-5-metil-2-([4-/4-(2,2,2-trifluor-etil)-piperazin-1-il/-fenil-amino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(54) képletű vegyület;**

(aaa) 8-ciklopentil-6-fluor-5-metil-2-([4-/4-(2,2,2-trifluor-etil)-piperazin-1-il/-fenil-amino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(55) képletű vegyület;**

(bbb) 6-bróm-8-ciklopentil-5-metil-2-([4-/4-(2,2,2-trifluor-etil)-piperazin-1-il/-fenil-amino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(56) képletű vegyület;**

(ccc) 8-ciklopentil-5-metil-2-[4-/4-(3-piperazin-1-il-propil)-piperidin-1-il/-fenil-amino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on-trifluor-acetát, **(57) képletű vegyület;**

(ddd) 8-ciklopentil-6-fluor-5-metil-2-[4-/4-(3-piperazin-1-il-propil)-piperidin-1-il/-fenil-amino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(58) képletű vegyület;**

(eee) 6-bróm-8-ciklopentil-5-metil-2-[4-/4-(3-piperazin-1-il-propil)-piperidin-1-il/-fenil-amino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(59) képletű vegyület;**

(fff) 8-ciklopentil-5-metil-2-[4-/4-(3-morfolin-4-il-propil)-piperidin-1-il/-fenil-amino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(60) képletű vegyület;**

(ggg) 8-ciklopentil-6-fluor-5-metil-2-[4-/4-(3-morfolin-4-il-propil)-piperidin-1-il/-fenil-amino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(61) képletű vegyület;**

(hhh) 6-bróm-8-ciklopentil-5-metil-2-[4-/4-(3-morfolin-4-il-

-propil)-piperidin-1-il/-fenil-amino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on,

(62) képletű vegyület;

(iii) 6-bróm-8-ciklopentil-5-metil-2-[4-/4-(3-morfolin-4-il-
-propil)-piperidin-1-il/-fenil-amino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on,

(63) képletű vegyület;

(jjj) 2-{4-[4-/3-(3-amino-pirrolidin-1-il)-propil/-piperidin-1il]-
-fenil-amino}-8-ciklopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on,

(64) képletű vegyület;

(kkk) 2-{4-[4-/3-(3-amino-pirrolidin-1-il)-propil/-piperidin-1il]-
-fenil-amino}-8-ciklopentil-6-fluor-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-
-7-on, **(65) képletű vegyület;**

(lll) 2-{4-[4-/3-(3-amino-pirrolidin-1-il)-propil/-piperidin-1il]-
-fenil-amino}-6-bróm-8-ciklopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimi-
din-7-on, **(66) képletű vegyület;**

(mmm) 8-ciklopentil-2-[3-fluor-4-/4-(3-piperazin-1-il-propil)-
-piperidin-1-il/-fenil-amino]-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on,
(67) képletű vegyület;

(nnn) 8-ciklopentil-6-fluor-2-[3-fluor-4-/4-(3-piperazin-1-il-
-propil)-piperidin-1-il/-fenil-amino]-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimi-
din-7-on, **(68) képletű vegyület;**

(ooo) 6-bróm-8-ciklopentil-2-[3-fluor-4-/4-(3-piperazin-1-il-
-propil)-piperidin-1-il/-fenil-amino]-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimi-
din-7-on, **(69) képletű vegyület;**

(ppp) 8-ciklopentil-2-[3-fluor-4-/4-(3-morfolin-4-il-propil)-
-piperidin-1-il/-fenil-amino]-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on,
(70) képletű vegyület;

(qqq) 8-ciklopentil-6-fluor-2-[3-fluor-4-/4-(3-morfolin-4-il-
-propil)-piperidin-1-il/-fenil-amino]-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimi-
din-7-on, **(71) képletű vegyület;**

(rrr) 6-bróm-8-ciklopentil-2-[3-fluor-4-/4-(3-morfolin-4-il-propil)-piperidin-1-il/-fenil-amino]-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(72) képletű vegyület;**

(sss) 2-/4-(3-amino-pirrolidin-1-il)-fenil-amino/-8-ciklopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(73) képletű vegyület;**

(ttt) 2-/4-(3-amino-pirrolidin-1-il)-fenil-amino/-8-ciklopentil-6-fluor-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(74) képletű vegyület;**

(uuu) 2-/4-(3-amino-pirrolidin-1-il)-fenil-amino/-6-bróm-8-ciklopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(75) képletű vegyület;**

(vvv) 2-/4-(3-amino-pirrolidin-1-il)-3-fluor-fenil-amino/-8-ciklopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(76) képletű vegyület;**

(www) 2-/4-(3-amino-pirrolidin-1-il)-3-fluor-fenil-amino/-8-ciklopentil-6-fluor-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(77) képletű vegyület;**

(xxx) 2-/4-(3-amino-pirrolidin-1-il)-3-fluor-fenil-amino/-6-bróm-8-ciklopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(78) képletű vegyület;**

(yyy) 8-ciklopentil-5-metil-2-[4-/3-(2,2,2-trifluor-etil-amino)-pirrolidin-1-il/-fenil-amino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on-trifluor-acetát, **(79) képletű vegyület, Op.>160°C (dec);**

(zzz) 8-ciklopentil-6-fluor-5-metil-2-[4-/3-(2,2,2-trifluor-etil-amino)-pirrolidin-1-il/-fenil-amino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(80) képletű vegyület;**

(aaaa) 6-bróm-8-ciklopentil-5-metil-2-[4-/3-(2,2,2-trifluor-etil-amino)-pirrolidin-1-il/-fenil-amino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on **(81) képletű vegyület;**



(bbbb) 2-/4-(3-amino-pirrolidin-1-il)-3-klór-fenil-amino/-8-ciklopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on-trifluor-acetát

(82) képletű vegyület;

(cccc) 2-/4-(3-amino-pirrolidin-1-il)-3-klór-fenil-amino/-8-ciklopentil-6-fluor-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on,

(83) képletű vegyület;

(dddd) 2-/4-(3-amino-pirrolidin-1-il)-3-klór-fenil-amino/-6-bróm-8-ciklopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on,

(84) képletű vegyület;

(eeee) 2-/4-(3-amino-etil-4-trifluor-metil-pirrolidin-1-il)-fenil-amino/-8-ciklopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on,

(85) képletű vegyület;

(ffff) 2-/4-(3-amino-etil-4-trifluor-metil-pirrolidin-1-il)-fenil-amino/-8-ciklopentil-6-fluor-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on,

(86) képletű vegyület;

(gggg) 2-/4-(3-amino-etil-4-trifluor-metil-pirrolidin-1-il)-fenil-amino/-6-bróm-8-ciklopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(87) képletű vegyület;**

(hhhh) 2-/4-(3-trifluor-etil-amino-metil-pirrolidin-1-il)-fenil-amino/-8-ciklopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on,

(88) képletű vegyület;

(iiii) 2-/4-(3-trifluor-etil-amino-metil-pirrolidin-1-il)-fenil-amino/-8-ciklopentil-6-fluor-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on,

(89) képletű vegyület;

(jjjj) 2-/4-(3-trifluor-etil-amino-metil-pirrolidin-1-il)-fenil-amino/-6-bróm-8-ciklopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(90) képletű vegyület;**

(kkkk) 8-ciklopentil-2-/4-(3,3-dimetil-piperazin-1-il)-fenil-amino/-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on-hidroklorid, **(91) képletű**

vegyület;

(III) 8-ciklopentil-2-/4-(3,3-dimetil-piperazin-1-il)-fenil-amino/-6-fluor-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(92) képletű vegyület;**

(mmmm) 6-bróm-8-ciklopentil-2-/4-(3,3-dimetil-piperazin-1-il)-fenil-amino/-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on-hidroklorid, **(93) képletű vegyület;**

(nnnn) 8-ciklopentil-5-metil-2-/4-(3,3,4-trimetil-piperazin-1-il)-fenil-amino/-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(94) képletű vegyület;**

(oooo) 8-ciklopentil-6-fluor-5-metil-2-/4-(3,3,4-trimetil-piperazin-1-il)-fenil-amino/-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(95) képletű vegyület;**

(pppp) 6-bróm-8-ciklopentil-5-metil-2-/4-(3,3,4-trimetil-piperazin-1-il)-fenil-amino/-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(96) képletű vegyület;**

(qqqq) 2-/4-(4-acetil-piperazin-1-il)-fenil-amino/-8-ciklopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(97) képletű vegyület;**

(rrrr) 2-/4-(4-acetil-piperazin-1-il)-fenil-amino/-8-ciklopentil-6-fluor-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(98) képletű vegyület;**

(ssss) 2-/4-(4-acetil-piperazin-1-il)-fenil-amino/-6-bróm-8-ciklopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(99) képletű vegyület;**

(tttt) 8-ciklopentil-2-[4-/4-(2-hidroxi-etil)-3,5-dimetil-piperazin-1-il/-fenil-amino]-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(100) képletű vegyület, 156-159°C;**

(uuuu) 8-ciklopentil-6-fluor-2-[4-/4-(2-hidroxi-etil)-3,5-dimetil-piperazin-1-il/-fenil-amino]-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-

-on, **(101) képletű vegyület;**

(vvvv) 6-bróm-8-ciklopentil-2-[4-/4-(2-hidroxi-etil)-3,5-dimetil-piperazin-1-il/-fenil-amino]-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-

-on, **(102) képletű vegyület;**

(www) 8-ciklopentil-5-metil-2-(4-perhidro-1,4-diazepin-1-il-fenil-amino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on-hidroklorid, **(103) képletű vegyület;**

(xxxx) 8-ciklopentil-6-fluor-5-metil-2-(4-perhidro-1,4-diazepin-1-il-fenil-amino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on-hidroklorid,

(104) képletű vegyület;

(yyyy) 6-bróm-8-ciklopentil-5-metil-2-(4-perhidro-1,4-diazepin-1-il-fenil-amino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(105) képletű vegyület;**

(zzzz) 8-ciklopentil-5-metil-2-/4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil-amino/-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(106) képletű vegyület;**

(aaaa) 8-ciklopentil-6-fluor-5-metil-2-/4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil-amino/-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(107) képletű vegyület;**

(bbbbb) 6-bróm-8-ciklopentil-5-metil-2-/4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil-amino/-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(108) képletű vegyület;**

(ccccc) 8-ciklopentil-5-metil-2-/4-(4-metil-perhidro-1,4-diazepin-1-il)-fenil-amino/-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(109) képletű vegyület;**

(ddddd) 8-ciklopentil-6-fluor-5-metil-2-/4-(4-metil-perhidro-1,4-diazepin-1-il)-fenil-amino/-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(110) képletű vegyület;**

(eeee) 6-bróm-8-ciklopentil-5-metil-2-/4-(4-metil-perhidro-1,4-diazepin-1-il)-fenil-amino/-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on,

(111) képletű vegyület;

(fffff) [4-/4-(8-ciklopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il-amino)-fenil/-piperazin-1-il]-ecetsav, **(112) képletű vegyület;**

(ggggg) [4-/4-(8-ciklopentil-6-fluor-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il-amino)-fenil/-piperazin-1-il]-ecetsav,

(113) képletű vegyület;

(hhhhh) [4-/4-(6-bróm-8-ciklopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il-amino)-fenil/-piperazin-1-il]-ecetsav,

(114) képletű vegyület;

(iiii) 8-ciklopentil-5-metil-2-{4-[4-/3-(1H-tetrazol-5-il)-propil/-piperidin-1-il]-fenil-amino}-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on,

(115) képletű vegyület;

(jjjjj) 8-ciklopentil-6-fluor-5-metil-2-{4-[4-/3-(1H-tetrazol-5-il)-propil/-piperidin-1-il]-fenil-amino}-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(116) képletű vegyület;**

(kkkkk) 6-bróm-8-ciklopentil-5-metil-2-{4-[4-/3-(1H-tetrazol-5-il)-propil/-piperidin-1-il]-fenil-amino}-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(117) képletű vegyület;**

(lllll) 8-ciklopentil-5-metil-2-{4-[4-/3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il-szulfanil)-propil/-piperidin-1-il]-fenil-amino}-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(118) képletű vegyület;**

(mmmmm) 8-ciklopentil-6-fluor-5-metil-2-{4-[4-/3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il-szulfanil)-propil/-piperidin-1-il]-fenil-amino}-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(119) képletű vegyület;**

(nnnnn) 6-bróm-8-ciklopentil-5-metil-2-{4-[4-/3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il-szulfanil)-propil/-piperidin-1-il]-fenil-amino}-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(120) képletű vegyület;**

(ooooo) 8-ciklopentil-5-metil-2-{4-[4-/3-(5-oxo-4,5-dihidro-

-1H-1,2,4-triazol-3-il-szulfonil)-propil/-piperidin-1-il]-fenil-amino}-
-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(121) képletű vegyület;**

(ppppp) 8-ciklopentil-6-fluor-5-metil-2-{4-[4-/3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il-szulfonil)-propil/-piperidin-1-il]-fenil-amino}-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(122) képletű vegyület;**

(qqqqq) 6-bróm-8-ciklopentil-5-metil-2-{4-[4-/3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il-szulfonil)-propil/-piperidin-1-il]-fenil-amino}-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(123) képletű vegyület;**

(rrrrr) 8-ciklopentil-5-metil-2-{4-[4-/3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il-szulfonil)-propil/-piperidin-1-il]-fenil-amino}-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(124) képletű vegyület;**

(sssss) 8-ciklopentil-6-fluor-5-metil-2-{4-[4-/3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il-szulfonil)-propil/-piperidin-1-il]-fenil-amino}-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(125) képletű vegyület;**

(ttttt) 6-bróm-8-ciklopentil-5-metil-2-{4-[4-/3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il-szulfonil)-propil/-piperidin-1-il]-fenil-amino}-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(126) képletű vegyület;**

(uuuuu) N-{2-[1-/4-(8-ciklopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il-amino)-fenil/-piperidin-4-il]-etil}-N-hidroxi-acetamid, **(127) képletű vegyület;**

(vvvvv) N-{2-[1-/4-(8-ciklopentil-6-fluor-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il-amino)-fenil/-piperidin-4-il]-etil}-N-hidroxi-acetamid, **(128) képletű vegyület;**

(wwwww) N-{2-[1-/4-(6-bróm-8-ciklopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il-amino)-fenil/-piperidin-4-il]-etil}-N-hidroxi-acetamid, **(129) képletű vegyület;**

(xxxxx) N-{3-[1-/4-(8-ciklopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il-amino)-fenil/-piperidin-4-il]-propil}-N-hidroxi-acetamid, **(130) képletű vegyület;**

(yyyyy) N-{3-[1-/4-(8-ciklopentil-6-fluor-5-metil-7-oxo-7,8-di-hidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il-amino)-fenil/-piperidin-4-il]-propil}-N-hidroxi-acetamid, **(131) képletű vegyület;**

(zzzzz) N-{3-[1-/4-(6-bróm-8-ciklopentil-5-metil-7-oxo-7,8-di-hidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il-amino)-fenil/-piperidin-4-il]-propil}-N-hidroxi-acetamid, **(132) képletű vegyület;**

(aaaaaa) 2-(benzofurán-5-il-amino)-8-ciklopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on **(133) képletű vegyület;**

(bbbbbb) 8-ciklopentil-2-(1H-indol-5-il-amino)-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(134) képletű vegyület;**

(ccccc) 2-(benzo[b]tiofen-5-il-amino)-8-ciklopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(135) képletű vegyület;**

(ddddd) 8-ciklopentil-2-(2,3-dimetil-1H-indol-5-il-amino)-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(136) képletű vegyület;**

(eeeeee) 2-(9H-karbazol-3-il-amino)-8-ciklopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(137) képletű vegyület;**

(ffffff) 8-ciklopentil-2-(1H-indazol-5-il-amino)-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(138) képletű vegyület;**

(gggggg) 2-(2-acetil-benzofurán-5-il-amino)-8-ciklopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(139) képletű vegyület;**

(hhhhhh) 8-ciklopentil-5-metil-2-(4-morfolin-4-il-fenil-amino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(140) képletű vegyület;**

(iiiiii) 8-ciklopentil-2-/4-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-fenil-amino/-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(141) képletű vegyület;**

(jjjjjj) 2-(3-klór-4-piperazin-1-il-fenil-amino)-8-ciklopentil-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on-trifluor-acetát, **(142) képletű vegyület;**

(kkkkkk) 8-ciklopentil-5-metil-2-(4-piperidin-1-il-fenil-amino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(143) képletű vegyület;**

(IIIIII) 8-ciklopentil-5-metil-2-/4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil-
-amino/-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(144) képletű vegyület;**

(mmmmmm) N-[1-/4-(8-ciklopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-
pirido[2,3-d]pirimidin-2-il-amino)-fenil/-piperidin-4-il]-acetamid,
(145) képletű vegyület;

(nnnnnn) 8-ciklopentil-5-metil-2-(4-piperazin-1-il-fenil-ami-
no)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on-trifluor-acetát, **(146) képletű
vegyület;**

(oooooo) 8-ciklopentil-6-fluor-5-metil-2-(4-piperazin-1-il-
-fenil-amino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(147) képletű vegyü-
let;**

(pppppp) 6-jód-8-ciklopentil-5-metil-2-(4-piperazin-1-il-fenil-
-amino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(148) képletű vegyület;**

(qqqqqq) 2-/3-klór-4-(3-amino-pirrolidin-1-il)-fenil-amino/-8H-
-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on-trifluor-acetát, **(149) képletű vegyü-
let;**

(rrrrrr) 8-ciklopentil-5-metil-2-[4-/4-(2,2,2-trifluor-etil)-piper-
azin-1-il-fenil-amino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(150) képletű
vegyület, Op.:198-199°C;**

(ssssss) 8-ciklopentil-2-(4-fluor-fenil-amino)-5-metil-8H-piri-
do[2,3-d]pirimidin-7-on, **(151) képletű vegyület;**

(tttttt) 8-ciklopentil-5-metil-2-fenil-amino-8H-pirido[2,3-d]piri-
midin-7-on, **(152) képletű vegyület;**

(uuuuuu) 8-ciklopentil-2-(3,4-diklór-fenil-amino)-5-metil-8H-
-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(153) képletű vegyület;**

(vvvvvv) 8-izopropil-5-metil-2-(4-piperazin-1-il-fenil-amino)-
-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on-trifluor-acetát, **(154) képletű ve-
gyület;**

(wwwww) 8-izopropil-5-metil-2-/4-(4-propionil-piperazin-1-il-

-fenil-amino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(155) képletű vegyület;**

(xxxxxx) 8-ciklohexil-5-metil-2-(4-piperazin-1-il-fenil-amino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(156) képletű vegyület;**

(yyyyyy) 2[4-/4-(3-Morfolin-4-il-propil)-piperidin-1-il/-fenil-amino]-8-ciklohexil-6-fluor-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(157) képletű vegyület;**

(zzzzzz) 8-ciklopentil-5-metil-2-/4-(2H-1,2,4-triazol-3-il-szulfanil-metil)-fenil-amino/-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(158) képletű vegyület;**

(aaaaaaa) 8-ciklopentil-5-metil-2-/4-(2H-1,2,4-triazol-3-il-szulfonil-metil)-fenil-amino/-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(159) képletű vegyület;**

(bbbbbbb) 8-ciklopentil-5-metil-2-/4-(2H-1,2,4-triazol-3-il-szulfonil-metil)-fenil-amino/-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(160) képletű vegyület;**

(ccccccc) 8-ciklopentil-5-metil-2-/4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il-metil)-fenil-amino/-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(161) képletű vegyület;**

(ddddddd) 8-ciklopentil-5-metil-2-/4-(2H-1,2,4-triazol-3-il-szulfanil)-etil)-fenil-amino/-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(162) képletű vegyület;**

(eeeeeee) 8-ciklopentil-5-metil-2-/4-(2H-1,2,4-triazol-3-il-szulfonil)-etil)-fenil-amino/-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(163) képletű vegyület;**

(ffffff) 8-ciklopentil-5-metil-2-/4-(2H-1,2,4-triazol-3-il-szulfonil)-etil)-fenil-amino/-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(164) képletű vegyület;**

(ggggggg) 8-ciklopentil-5-metil-2-/4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-

-oxadiazol-3-il-etil)-fenil-amino/-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on,

(165) képletű vegyület;

(hhhhhhh) 8-ciklopentil-5-metil-2-/4-(3H-1,2,3-triazol-4-il-szulfanil)-metil)-fenil-amino/-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on,

(166) képletű vegyület;

(iiiiiii) 8-ciklopentil-5-metil-2-/4-(3H-1,2,3-triazol-4-il-szulfanil)-etil)-fenil-amino/-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on,

(167) képletű vegyület;

(jjjjjjj) 8-ciklopentil-5-metil-2-[4-/4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-piperidin-1-il/-fenil-amino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(168) képletű vegyület;**

(kkkkkkk) 8-ciklopentil-5-metil-2-[4-/4-(2H-1,2,4-triazol-3-il-szulfanil)-piperidin-1-il/-fenil-amino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(169) képletű vegyület;**

(lllllll) 8-ciklopentil-5-metil-2-[4-/4-(2H-1,2,4-triazol-3-il-szulfanil)-piperidin-1-il/-fenil-amino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(170) képletű vegyület;**

(mmmmmmm) 8-ciklopentil-5-metil-2-[4-/4-(2H-1,2,4-triazol-3-il-szulfonil)-piperidin-1-il/-fenil-amino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(171) képletű vegyület;** Op.:235-237°C;

(nnnnnnn) 8-ciklopentil-5-metil-2-[4-/4-(2H-tetrazol-5-il)-piperidin-1-il/-fenil-amino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on,

(172) képletű vegyület;

(oooooooo) 1-/4-(8-ciklopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il-amino)-fenil/-piperidin-4-karboxilsav-(1H-tetrazol-5-il)-amid, **(173) képletű vegyület;**

(ppppppp) 8-ciklopentil-5-metil-2-[4-/4-(3H-1,2,3-triazol-4-il-szulfanil)-piperidin-1-il/-fenil-amino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(173) képletű vegyület;**

(qqqqqqq) 3-/4-(8-ciklopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il-amino)-fenil/-N-(1H-tetrazol-5-il)-propionamid, **(174) képletű vegyület;**

(rrrrrrrr) 3-/4-(8-ciklopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il-amino)-fenoxi/-N-(1H-tetrazol-5-il)-acetamid, **(175) képletű vegyület;**

(ssssssss) 8-ciklopentil-5-metil-2-/4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il-metoxi)-fenil-amino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(176) képletű vegyület;**

(ttttttt) 8-ciklopentil-5-metil-2-{4-[4-/2-(2H-1,2,4-triazol-3-il-szulfenil)-etil/-piperidin-1-il]-fenil-amino}-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(177) képletű vegyület;**

(uuuuuuu) 8-ciklopentil-5-metil-2-{4-[4-/2-(2H-1,2,4-triazol-3-il-szulfonil)-etil/-piperidin-1-il]-fenil-amino}-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(178) képletű vegyület;**

(vvvvvvvv) 8-ciklopentil-5-metil-2-{4-[4-/2-(3H-1,2,3-triazol-3-il-szulfenil)-etil/-piperidin-1-il]-fenil-amino}-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(179) képletű vegyület;**

(wwwwwww) 8-ciklopentil-5-metil-2-{4-[4-/2-(2H-1,2,4-triazol-3-il-szulfonil)-etil/-piperidin-1-il]-fenil-amino}-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(180) képletű vegyület, Op.:234-237°C;**

(xxxxxxx) 8-ciklopentil-5-metil-2-{4-[4-/2-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-etil/-piperidin-1-il]-fenil-amino}-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(181) képletű vegyület;**

(yyyyyyy) 8-ciklopentil-5-metil-2-[4-/4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,2,3,5-oxatiadiazol-4-il)-piperidin-1-il/-fenil-amino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(182) képletű vegyület;**

(zzzzzzz) 8-ciklopentil-4-/4-(2,2-dioxo-2,3-dihidro-1,2,3,5-oxatiadiazol-4-il)-piperidin-1-il/-fenil-amino]-5-metil-2-[8H-piri-

do[2,3-d]pirimidin-7-on, **(183) képletű vegyület;**

(aaaaaaaa) 8-ciklopentil-5-metil-2-[4-/4-(1-oxo-2,3-dihidro-
-1H-1,2,3,5-tiatiazol-4-il)-piperidin-1-il/-fenil-amino]-8H-pirido-
[2,3-d]pirimidin-7-on, **(184) képletű vegyület;**

(bbbbbbbbb) 8-ciklopentil-5-metil-2-[4-/4-(1,1-dioxo-2,3-dihid-
ro-1H-1,2,3,5-tiatiazol-4-il)-piperidin-1-il/-fenil-amino]-8H-pirido-
[2,3-d]pirimidin-7-on, **(185) képletű vegyület;**

(cccccccc) N-[1-/4-(8-ciklopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-
-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il-amino)-fenil/-piperidin-4-karbonil]-
-metánszulfonamid

(dddddddd) 8-ciklopentil-5-metil-2-[4-/3-(2H-1,2,4-triazol-3-
-il-szulfanil)-pirrolidin-1-il/-fenil-amino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-
-7-on, **(187) képletű vegyület;**

(eeeeeeee) 8-ciklopentil-5-metil-2-[4-/3-(2H-1,2,4-triazol-3-
-il-szulfenil)-pirrolidin-1-il/-fenil-amino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-
-7-on, **(188) képletű vegyület;**

(fffffffff) 8-ciklopentil-5-metil-2-[4-/3-(2H-1,2,4-triazol-3-
-il-szulfonil)-pirrolidin-1-il/-fenil-amino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-
-7-on, **(189) képletű vegyület;**

(ggggggggg) 8-ciklopentil-5-metil-2-[4-/3-(3H-1,2,3-triazol-3-
-il-szulfanil)-pirrolidin-1-il/-fenil-amino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-
-7-on, **(190) képletű vegyület;**

(hhhhhhhhh) 8-ciklopentil-5-metil-2-[4-/3-(5-oxo-4,5-dihidro-
-1,2,4-oxadiazol-3-il-metoxi)-fenil-amino]-8H-pirido[2,3-d]pirimi-
din-7-on, **(191) képletű vegyület;**

(iiiiiii) 8-ciklopentil-5-metil-2-[4-/4-(3-hidroxi-propil)-piperi-
din-1-il/-fenil-amino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on-trifluor-acetát,
Op.: 180-184°C;

(jjjjjjjjj) 8-ciklopentil-5-propil-2-(4-piperazin-1-il-fenil-amino)-

-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on-trifluor-acetát, **(193) képletű vegyület;**

(kkkkkkkk) 8-ciklopentil-5-etil-2-(4-piperazin-1-il-fenil-amino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(194) képletű vegyület;**

(llllllll) 8-(1-metil-etil)-5-etil-2-(4-piperazin-1-il-fenil-amino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(195) képletű vegyület;**

(mmmmmmmm) 8-(1-metil-etil)-5-etil-2-(4-piperazin-1-il-fenil-amino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on-trifluor-acetát, **(196) képletű vegyület;**

(nnnnnnnn) 8-ciklopentil-5-metil-2-/4-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-fenil-amino/-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(197) képletű vegyület;**

(oooooooo) 8-ciklopentil-5-etil-2-/4-(4-acetil-piperazin-1-il)-fenil-amino/-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(198) képletű vegyület;**

(pppppppp) 8-ciklopentil-5-metil-6-fluor-2-/4-(4-acetil-piperidin-1-il)-fenil-amino/-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(199) képletű vegyület;**

(qqqqqqqq) 8-ciklopentil-5-metil-2-/4-(4-acetamido-piperidin-1-il)-fenil-amino/-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(200) képletű vegyület;**

(qqqqqqqr) 8-ciklopentil-5-metil-6-fluor-2-/4-(4-acetamido-piperidin-1-il)-fenil-amino/-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(201) képletű vegyület;**

(rrrrrrrr) 8-ciklopentil-5-metil-2-/4-(homopiperazin-1-il)-fenil-amino/-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on-hidroklorid, **(202) képletű vegyület;**

(ssssssss) 8-ciklopentil-5-metil-6-fluor-2-/4-(homopiperazin-1-il)-fenil-amino/-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on-hidroklorid,

(203) képletű vegyület;

(tttttttt) 8-ciklopentil-5-metil-6-fluor-2-/4-(3,3-dimetil-4-acetil-piperazin-1-il)-fenil-amino/-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on,

(204) képletű vegyület;

(uuuuuuuu) 8-ciklopentil-5-metil-2-/4-(3,3-dimetil-4-acetil-piperazin-1-il)-fenil-amino/-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on,

(205) képletű vegyület;

(vvvvvvvvv) 8-ciklopentil-5-metil-6-fluor-2-/4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil-amino/-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on-trifluor-acetát,

(206) képletű vegyület;

(wwwwwww) 8-ciklopentil-5-metil-2-/4-(N-metil-acetamido)-fenil-amino/-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(207) képletű vegyület;**

(xxxxxxxx) 8-ciklopentil-5-metil-2-[4-/2-(2-hidroxi-etoxi)-etil-amino/-fenil-amino]-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(208) képletű vegyület;**

(yyyyyyyyy) 8-ciklopentil-5-metil-2-/4-(3-oxo-piperazin-1-il)-fenil-amino/-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(209) képletű vegyület;**

(zzzzzzzzz) 8-ciklopentil-5-metil-2-/4-(2-metoxi-etoxi)-fenil-amino/-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(210) képletű vegyület;**

(aaaaaaaaa) 8-ciklopentil-5-metil-2-(karbazol-3-il)-amino-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(211) képletű vegyület;**

(bbbbbbbbb) 8-ciklopentil-5-metil-2-(izoindol-5-il)-amino-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(212) képletű vegyület;**

(ccccccccc) 8-ciklopentil-5-metil-2-(2-acetil-benzofurán-5-il)--amino-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(213) képletű vegyület;**

(ddddddddd) 8-ciklopentil-5-metil-2/(4-piperidil-1-il)-fenil-amino/-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(214) képletű vegyület;**

(eeeeeeeeee) 8-ciklopentil-5-metil-2-(2,3-dimetil-indol-5-il)-
-amino-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(215) képletű vegyület;**

(ffffffffff) 8-ciklopentil-5-metil-2-/4-(3,5-metil-4R-amino-metil-
-pirrolidin-1-il)-fenil-amino/-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(216)**
képletű vegyület;

(gggggggggg) 8-ciklopentil-5-metil-2-[4-/4-(2-hidroxi-etil)-
-piperazin-1-il/-fenil-amino]-8H-piperazin[2,3-d]pirimidin-7-on,
(217) képletű vegyület;

(hhhhhhhhh) 8-ciklopentil-5-metil-2-[4-/4-(3-morfolino-prop-
il)-piperidin-1-il/-fenil-amino]-8H-piperazin[2,3-d]pirimidin-7-on,
(218) képletű vegyület;

(iiiiiii) 8-ciklopentil-5-metil-2-(benzofurán-5-il)-amino-8H-
-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(219) képletű vegyület;**

(jjjjjjjjj) 8-ciklopentil-5-metil-2-(indol-5-il)-amino-8H-pirido-
[2,3-d]pirimidin-7-on, **(220) képletű vegyület;**

(kkkkkkkkk) 8-ciklopentil-5-metil-2-(tionaftén-5-il)-amino-8H-
-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(221) képletű vegyület** közül válasz-
tott vegyület.

8. 8-Ciklopentil-6-jód-5-metil-2-(4-piperazin-1-il-fenil-amino)-
-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(225) képletű vegyület;**

8-ciklopentil-2-[4-/1-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-metanoil/-
-fenil-amino]-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(226) képletű**
vegyület;

8-ciklopentil-2-/4-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-fenil-amino/-5-
-trifluor-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(227) képletű vegyü-**
let;

6-bróm-8-ciklopentil-2-/4-(3,3-dimetil-piperazin-1-il)-fenil-
-amino/-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(228) képletű ve-**

gyület;

8-ciklopentil-2-/4-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-fenil-amino/-6-jód-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(229) képletű vegyület;**

6-klór-8-ciklopentil-2-/4-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-fenil-amino/-6-jód-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(230) képletű vegyület;**

8-ciklopentil-5-metil-2-/4-(1H-[1,2,4]triazol-3-il-szulfanil)-fenil-amino/-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(231) képletű vegyület;**

4/4-(8-ciklopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il-amino)-fenil/-piperazin-1-karbaldehyd, **(232) képletű vegyület;**

8-ciklopentil-2-(4-piperazin-1-il-fenil-amino)-5-trifluor-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(233) képletű vegyület;**

8-(1-etil-propil)-5-metil-2-(4-piperazin-1-il-fenil-amino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(234) képletű vegyület;**

/4-(8-ciklopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro[2,3-d]pirimidin-2-il-amino)-benzil/-foszfonsav, **(235) képletű vegyület;**

6-klór-8-ciklopentil-5-metil-2-(4-piperazin-1-il-fenil-amino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(236) képletű vegyület;**

2-/4-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-fenil-amino/-8-(1-etil-propil)-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(237) képletű vegyület;**

8-ciklopentil-2-/4-(2-hidroxi-etil-amino)-fenil-amino/-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(238) képletű vegyület;**

3-/4-(8-ciklopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il-amino)-fenil/-N,N-dietyl-propionamid, **(239) képletű vegyület;**

8-ciklopentil-6-fluor-2-/4-(2-hidroxi-etil)-fenil-amino/-5-metil-

- 8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(240) képletű vegyület;**
 - (8-ciklopentil-2-/4-(2-hidroxi-etil)-fenil-amino/-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(241) képletű vegyület;**
 - 4-(8-ciklopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il-amino)-benzoesav, **(242) képletű vegyület;**
 - 8-ciklopentil-2-/4-(3,3-dimetil-piperazin-1-il)-fenil-amino/-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(243) képletű vegyület;**
 - /4-(8-ciklopentil-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il-amino)-benzil/-foszforsav-dietil-észter, **(244) képletű vegyület;**
 - 8-ciklopentil-6-fluor-2-/4-(2-metoxi-etil-amino)-fenil-amino/-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(245) képletű vegyület;**
 - (S)-2-amino-3-/4-(8-ciklopentil-6-fluor-5-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il-amino)-fenil/-propionsav, **(246) képletű vegyület;**
 - 8-ciklopentil-2-/4-(2-metoxi-etoxi)-fenil-amino/-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(247) képletű vegyület;**
 - 8-ciklopentil-2-(4-izopropil-amino-fenil-amino)-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(248) képletű vegyület;**
 - 8-ciklopentil-2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil-amino)-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(249) képletű vegyület;**
 - 8-ciklopentil-6-fluor-2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil-amino)-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(250) képletű vegyület;**
 - 8-ciklopentil-6-fluor-2-(4-hidroxi-3,5-dimetil-fenil-amino)-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(251) képletű vegyület** közül választott vegyület.

9. Gyógyszerkészítmény, amely valamely 1. igénypont szerinti vegyületet tartalmaz gyógyszerészetileg elfogadható hordozó-,

hígító-, vagy kötőanyaggal együtt.

10. Eljárás daganat, pikkelysömör, érrendszeri simaizomzat burjánzásával összefüggő olyan rendellenességek, mint az atherosclerosis, műtét után fellépő stenosis és restenosis közül választott proliferatív rendellenességek szabályozására emlősökben *azzal jellemezve, hogy az emlősnek valamely 1. igénypont szerinti vegyület terápiásan hatékony mennyiségét adagoljuk.*

11. Eljárás ciklin-függő kináz gátlására *azzal jellemezve, hogy valamely 1. igénypont szerinti vegyületet érintkezésbe hozunk a ciklin-függő kinázzal.*

12. A 11. igénypont szerinti eljárás *azzal jellemezve, hogy a ciklin-függő kináz cdk4.*

13. Eljárás növekedési faktor által közvetített tirozin-kináz gátlására *azzal jellemezve, hogy valamely 1. igénypont szerinti vegyületet a növekedési faktor által közvetített tirozin-kinázzal hozzuk érintkezésbe.*

14. A 13. igénypont szerinti eljárás *azzal jellemezve, hogy a fent említett növekedési faktor által közvetített tirozin-kináz vérlemezke eredetű növekedési faktor (FGF).*

15. A 13. igénypont szerinti eljárás *azzal jellemezve, hogy a fent említett növekedési faktor által közvetített tirozin-kináz kötőszöveti sejt növekedési faktor (FGF).*

16. Eljárás érrendszerei simaizomzat-burjánzás okozta rendellenességekben szenvedő betegek kezelésére *azzal jellemezve, hogy* a betegnek valamely 1. igénypont szerinti vegyület terápiásan hatékony mennyiségét adagoljuk.

17. Eljárás daganatos betegek kezelésére *azzal jellemezve, hogy* a betegnek valamely 1. igénypont szerinti vegyület terápiásan hatékony mennyiségét adagoljuk.

18. 6-Bróm-8-ciklopentil-2-/4-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-fenil-amino/-5-metil-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on.

19. 8-Ciklopentil-6-fluor-5-metil-2-/4-(piperazin-1-il)-fenil-amino/-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on.

20. 8-Ciklopentil-5-metil-2-(karbazol-3-il)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on.

21. 8-Ciklopentil-5-metil-2-(karbazol-3-il)-amino-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(211) képletű vegyület;**

8-ciklopentil-5-metil-2-(izoindol-5-il)-amino-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(212) képletű vegyület;**

8-ciklopentil-5-metil-2-(2-acetil-benzofurán-5-il)-amino-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(213) képletű vegyület;**

8-ciklopentil-5-metil-2-(4-piperidil-1-il)-fenil-amino/-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(214) képletű vegyület;**

8-ciklopentil-5-metil-2-(2,3-dimetil-indol-5-il)-amino-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, **(215) képletű vegyület;**

8-ciklopentil-5-metil-2-/4-(3,5-metil-4R-amino-metil-pirroli-

din-1-il)-fenil-amino/-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, (216) képletű vegyület;

8-ciklopentil-5-metil-2-[4-/4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il/-fenil-amino]-8H-piperazin[2,3-d]pirimidin-7-on, (217) képletű vegyület;

8-ciklopentil-5-metil-2-[4-/4-(3-morfolino-propil)-piperidin-1-il/-fenil-amino]-8H-piperazin[2,3-d]pirimidin-7-on, (218) képletű vegyület;

8-ciklopentil-5-metil-2-(benzofurán-5-il)-amino-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, (219) képletű vegyület;

8-ciklopentil-5-metil-2-(indol-5-il)-amino-8H-pirido-[2,3-d]pirimidin-7-on, (220) képletű vegyület;

8-ciklopentil-5-metil-2-(tionaftén-5-il)-amino-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-on, (221) képletű vegyület közül választott vegyület.

22. Eljárás daganat, pikkelysömör, érrendszeri simaizomzat burjánzásával összefüggő olyan rendellenességek, mint az atherosclerosis, műtét után fellépő stenosis és restenosis közül választott proliferatív rendellenességek diagnosztizálására és/vagy kezelésére emlősökben *azzal jellemezve, hogy* valamely 1. igénypont szerinti vegyület terápiásan hatékony mennyiségét adagoljuk.

23. Eljárás DNS-daganatvírus okozta betegségben szenvedő emlősök kezelésére *azzal jellemezve, hogy* valamely 1. igénypont szerinti vegyület terápiásan hatékony mennyiségét adagoljuk.

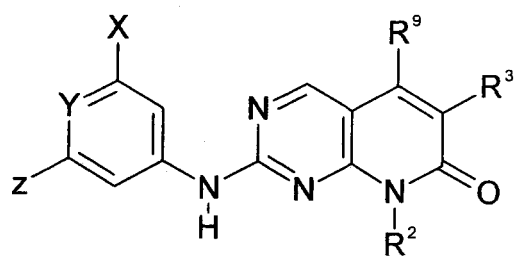
4 11 lap 1992
Me

A meghatalmazott:

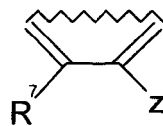
ifj. Szentpéteri Ádám
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Szabadalmi Ügyvivői Irod.
tagja
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 461-1000 Fax: 461-1099

P0300136

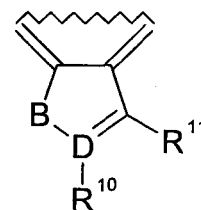
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



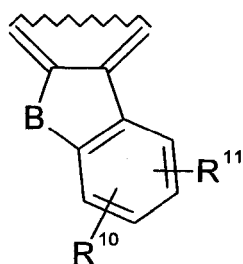
(I)



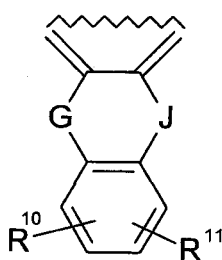
(A)



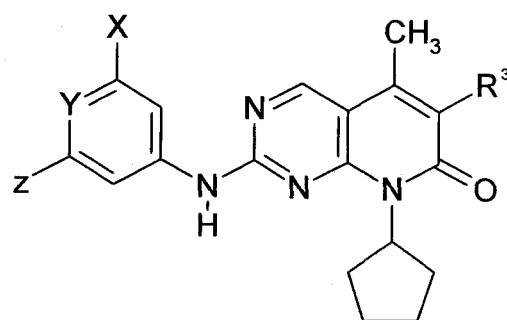
(B)



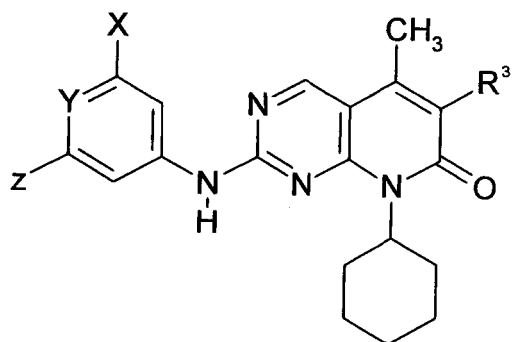
(C)



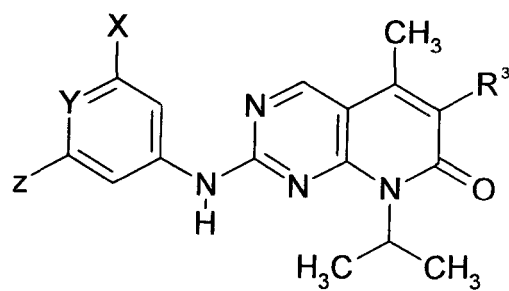
(D)



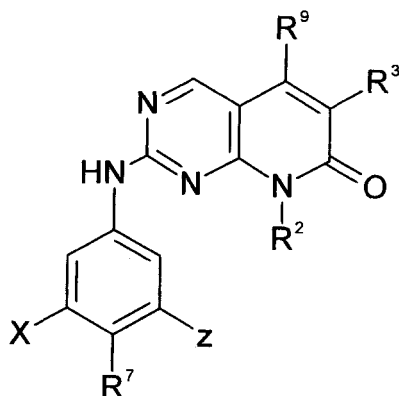
II



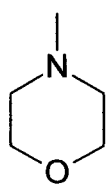
III



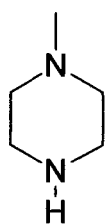
IV



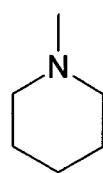
V



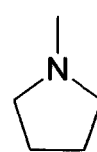
(E)



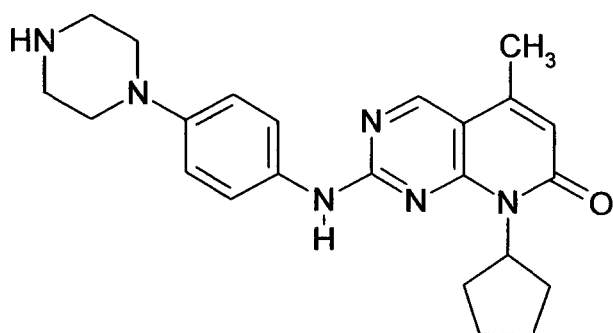
(F)



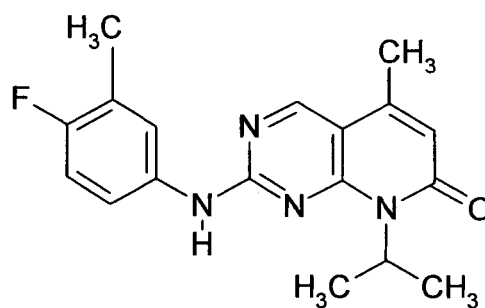
(G)



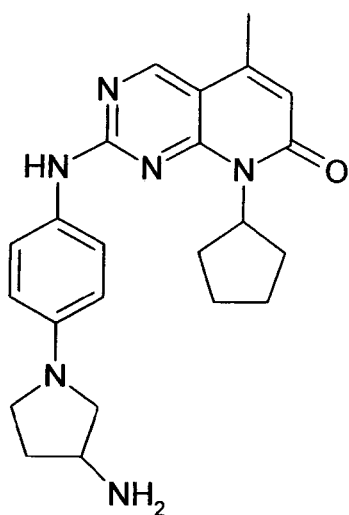
(H)



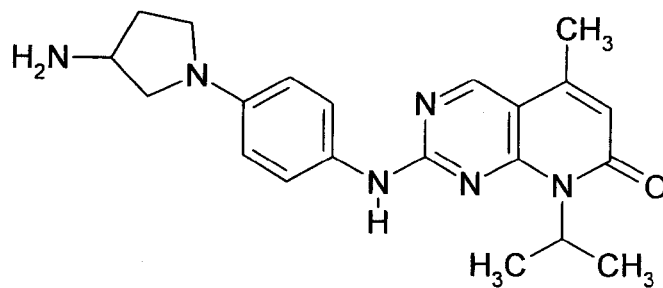
(1)



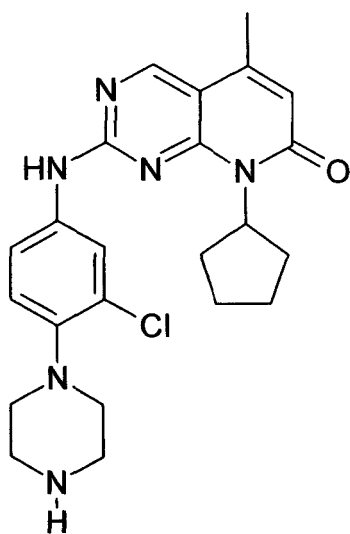
(4)



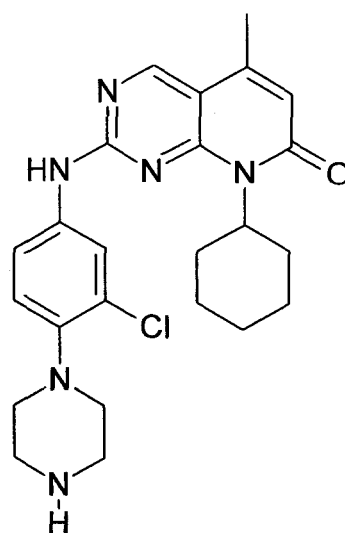
(12)



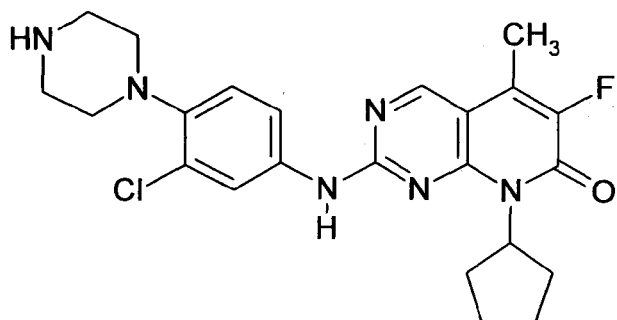
(13)



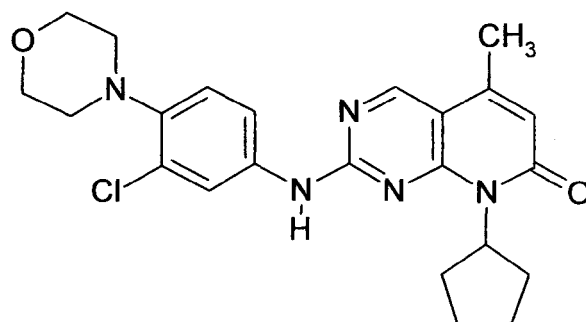
(16)



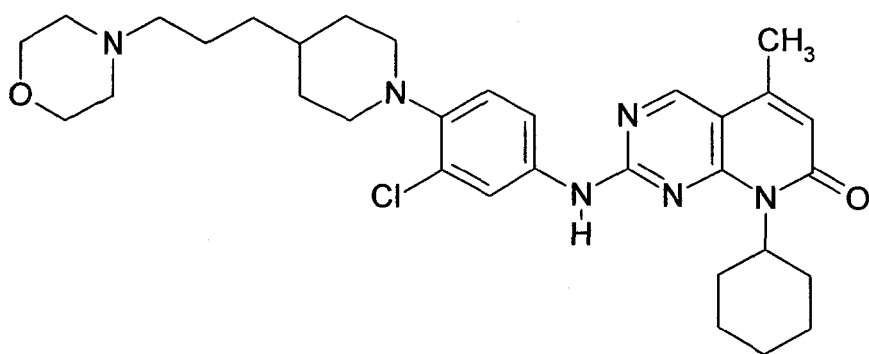
(17)



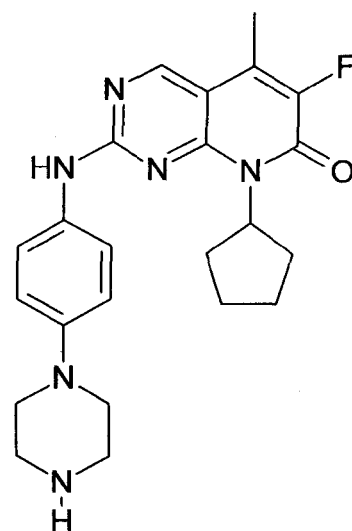
(19)



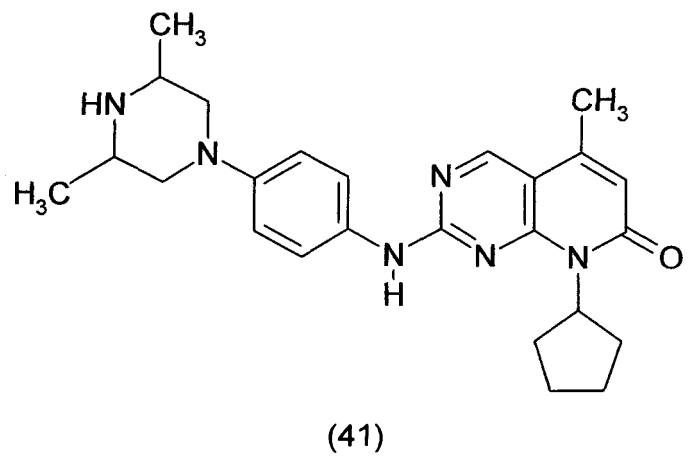
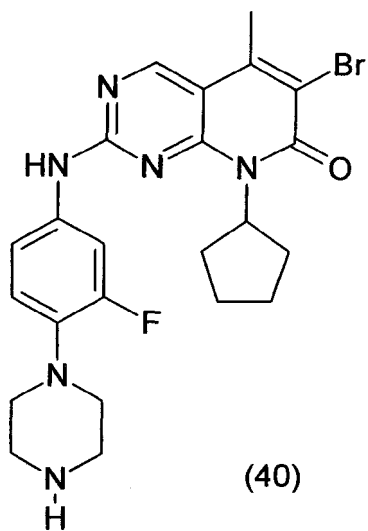
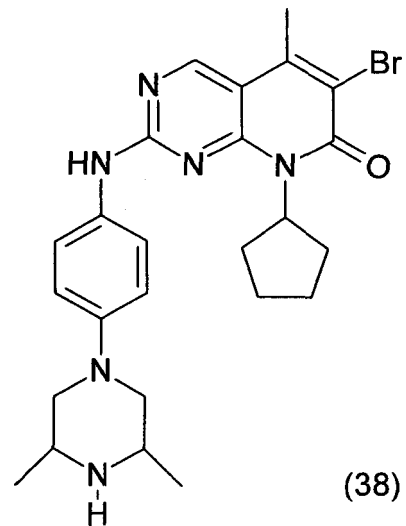
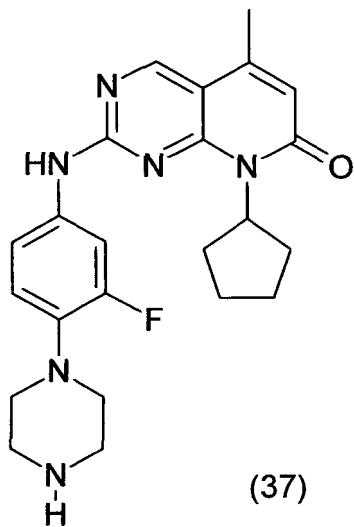
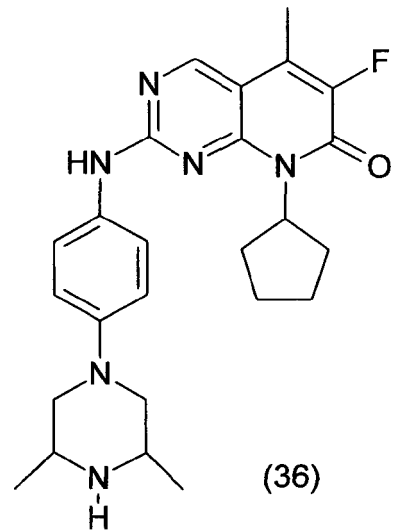
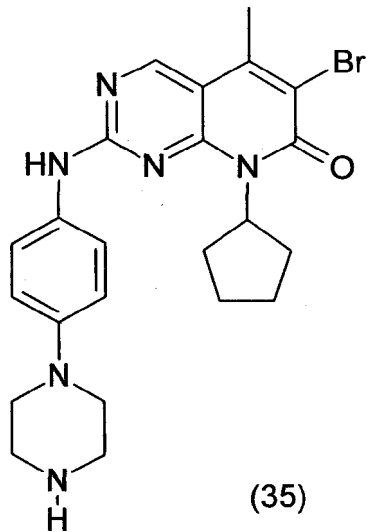
(22)

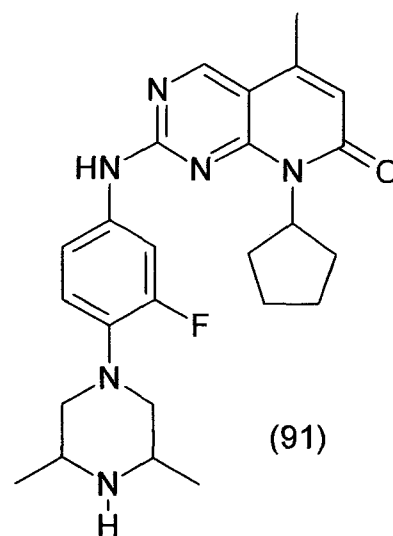
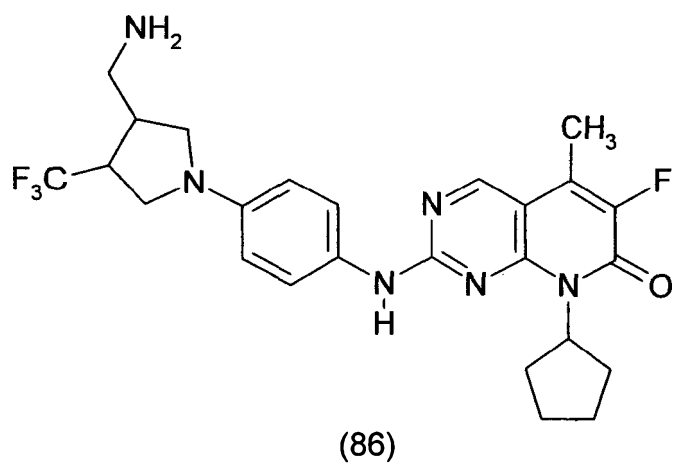
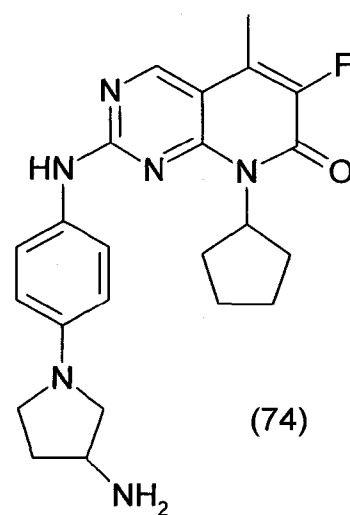
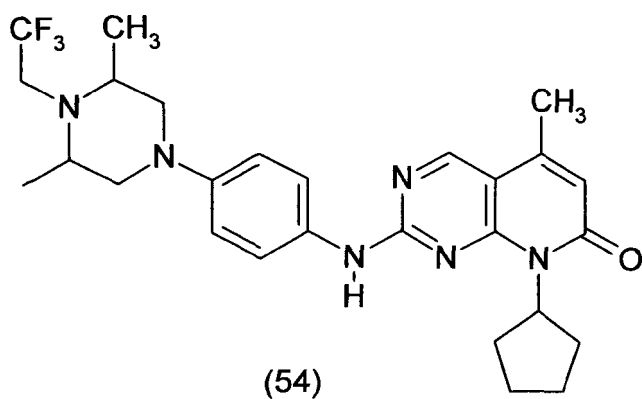
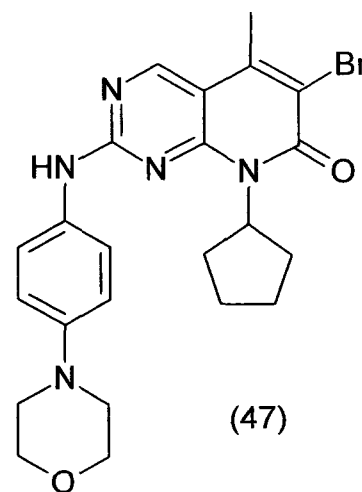
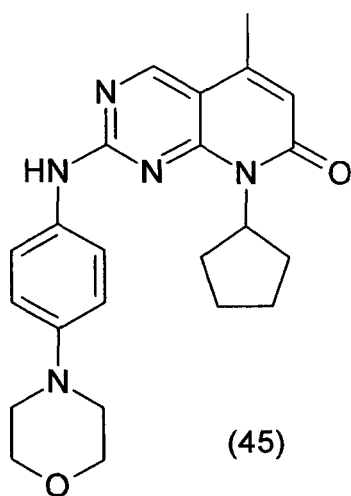


(27)

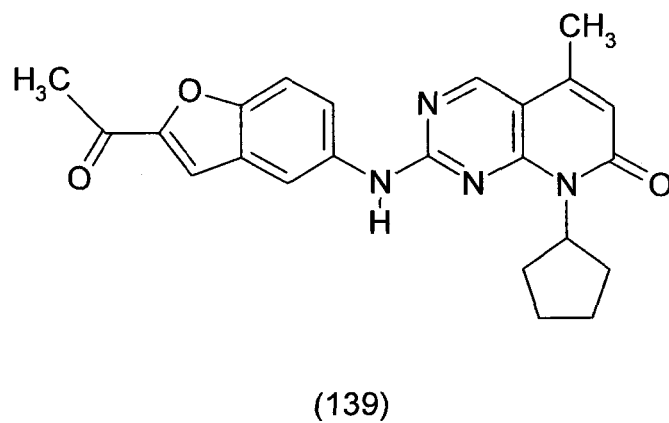
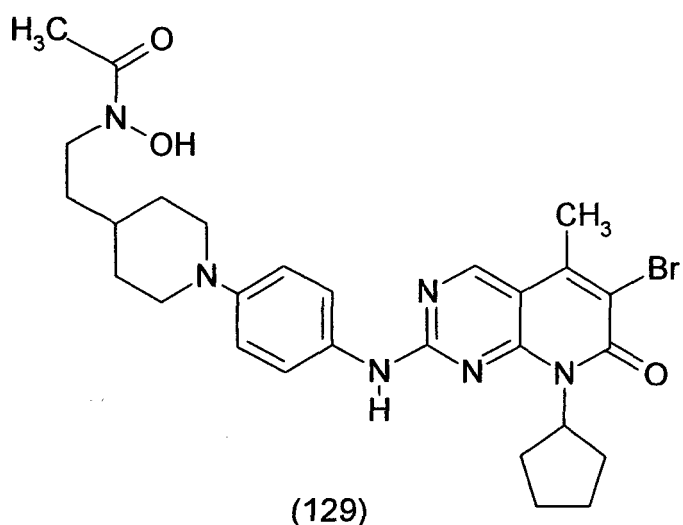
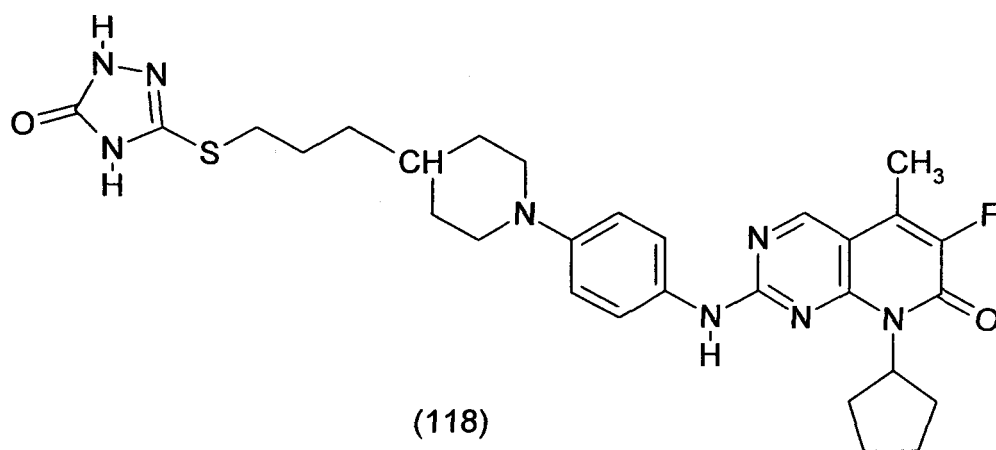
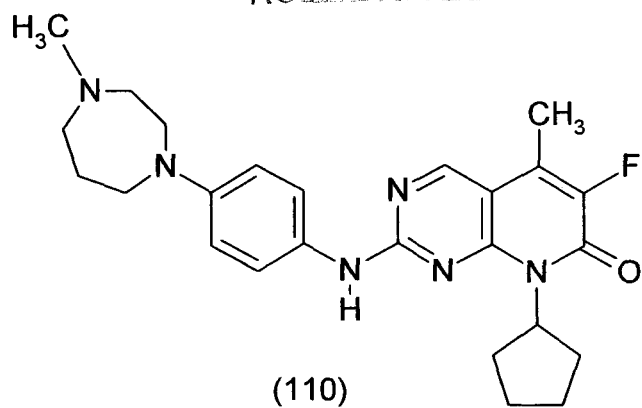
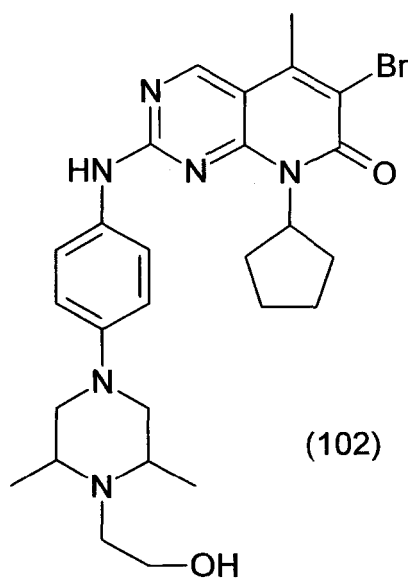


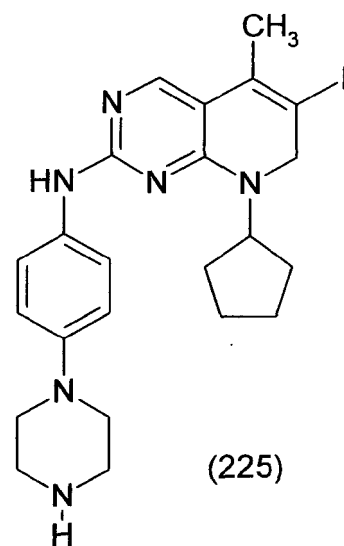
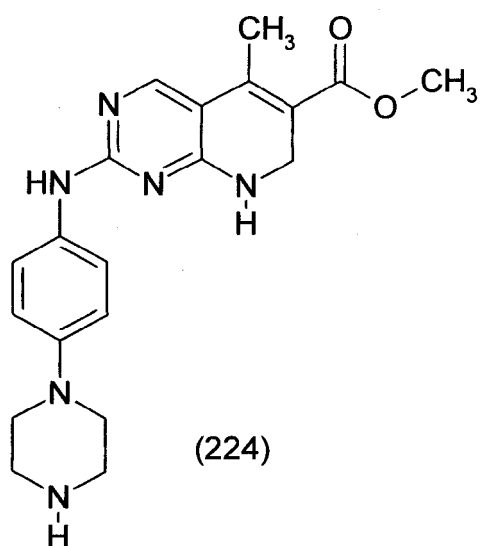
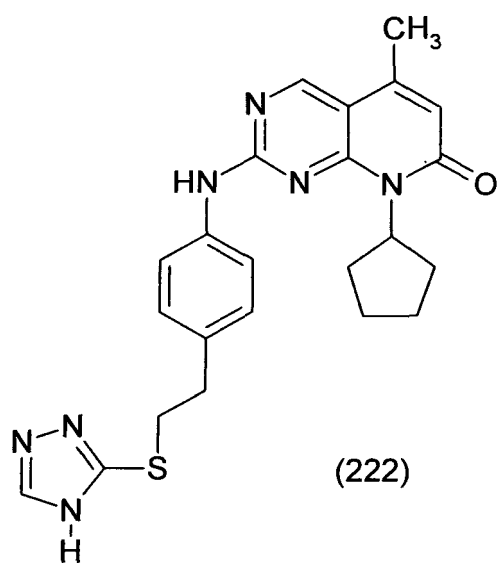
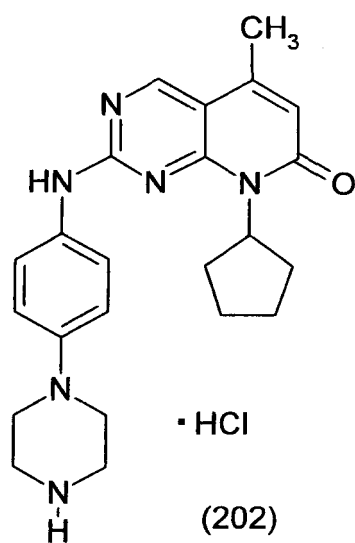
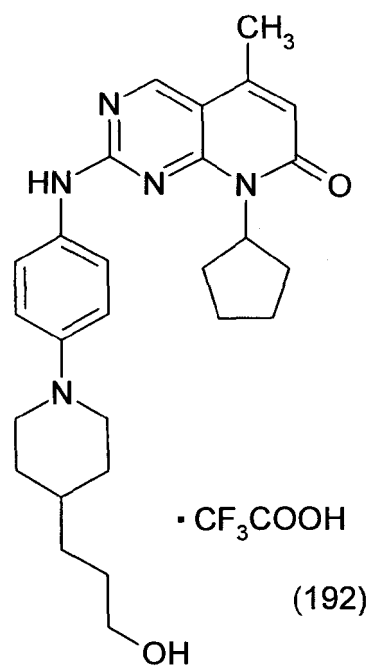
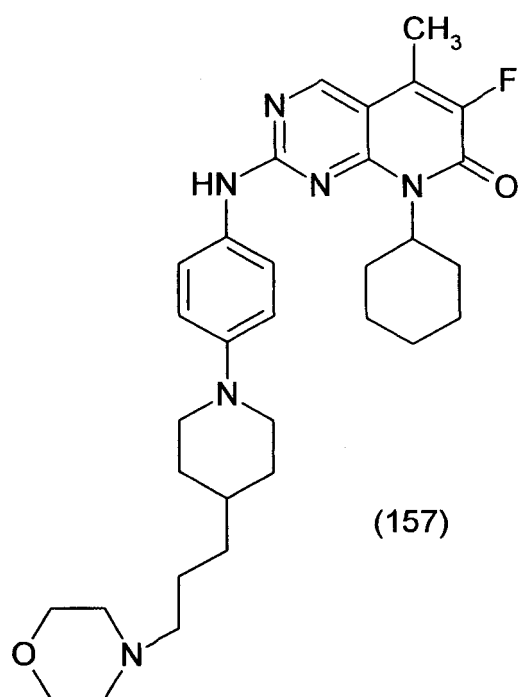
(34)

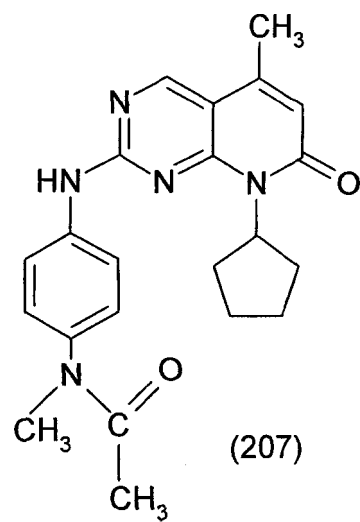
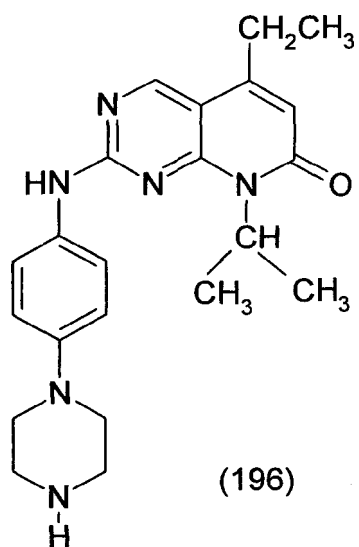
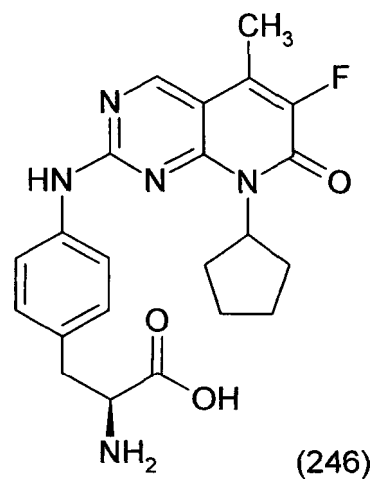
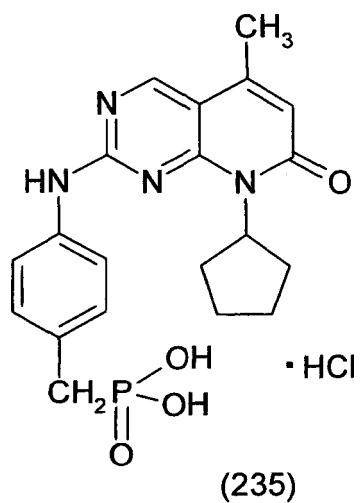
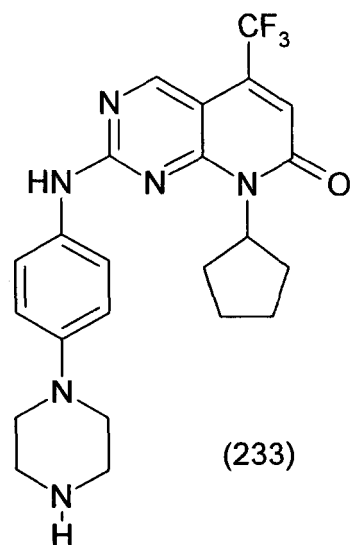
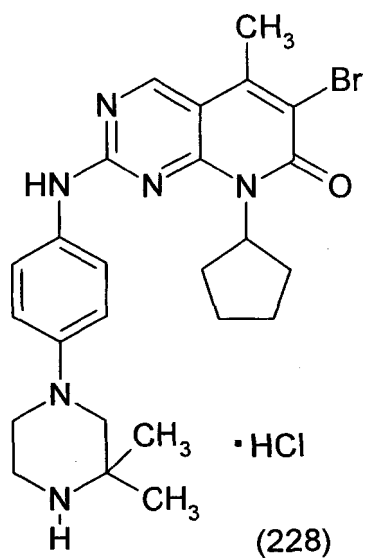


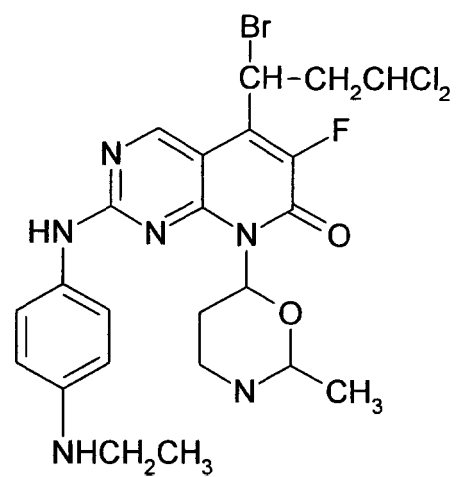
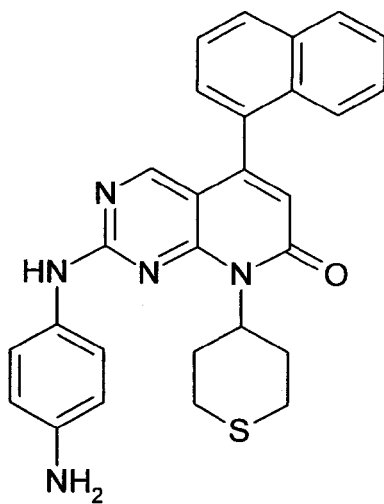
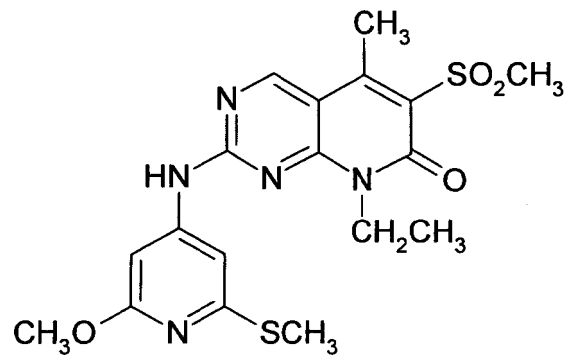
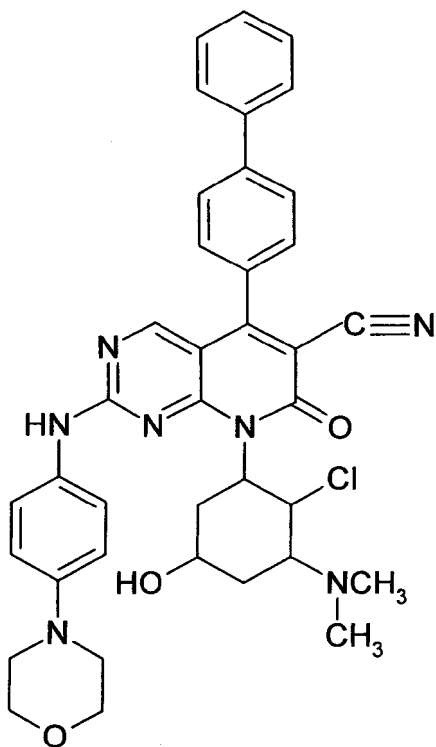
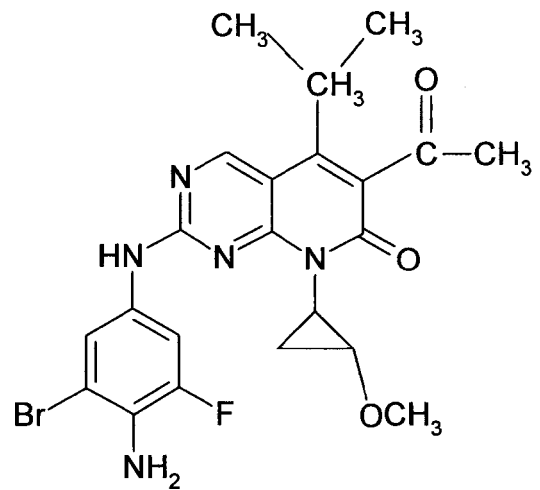
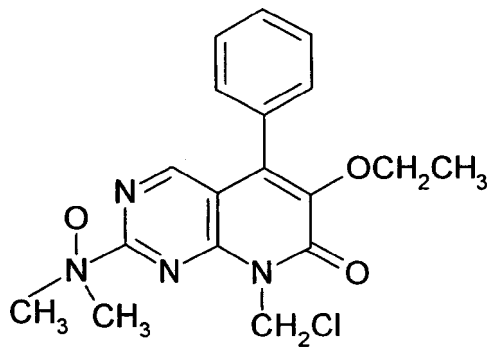


KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



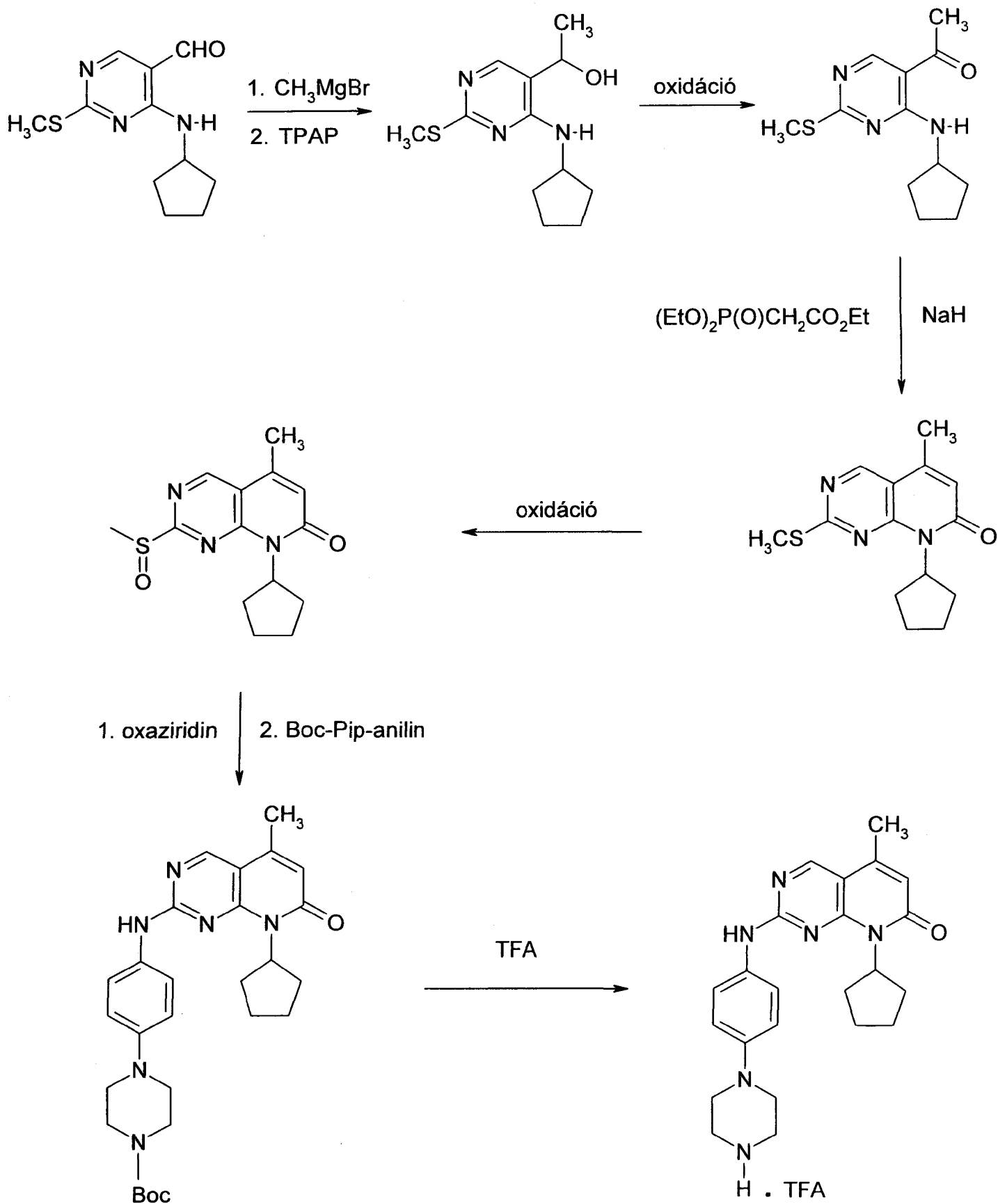






1. Reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



2. Reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

