

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

1999 -3601

(13) Druh dokumentu: **A3**

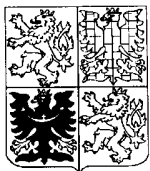
(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 471/04

A 61 K 31/505

A 61 P 9/10

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **16.04.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **16.04.1997**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/834393**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16.02.2000**
(Věstník č. 2/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/US98/04127**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO98/46603**

(71) Přihlašovatel:

ABBOTT LABORATORIES, Abbott Park,
IL, US;

(72) Původce:

Bhagwat Shripad S., Lake Bluff, IL, US;
Lee Chih-Hung, Grayslake, IL, US;
Perner Richard J., Gurnee, IL, US;
Gu Ya-Gui, Grayslake, IL, US;

(74) Zástupce:

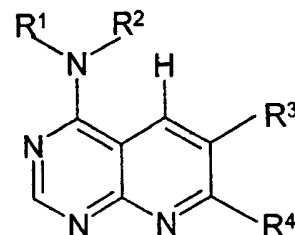
Guttmann Michal JUDr. Ing., Nad Štolou 12,
Praha 7, 170 00;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Sloučeniny 6,7-disubstituovaného-4-
aminopyrido [2,3-d] pyrimidinu**

(57) Anotace:

Sloučenina mající obecný vzorec (I), ve kterém substituenty R^1 , R^2 , R^3 a R^4 jsou definované proměnné, vybrané ze skupin, tak jak jsou zde specifikované, které zahrnují alkyl, aryl, heteroaryl a heterocyklickou skupinu a z nich substituované verze, způsob inhibice adenosinkinasy aplikací těchto sloučenin, farmaceutický přípravek obsahující terapeuticky účinné množství těchto sloučenin v kombinaci s farmaceuticky přijatelným nosičem, způsob ošetření cerebrální ischemie, epilepsie, nocipercepce, bolesti, inflamace a sepse u savce při potřebě takového ošetření, zahrnující aplikaci terapeuticky účinného množství sloučenin, z této přihlášky vynálezu, savci a způsoby přípravy těchto sloučenin.



SLOUČENINY 6,7-DISUBSTITUOVANÉHO-4-AMINOPYRIDO[2,3-D]PYRIMIDINUOblast techniky

Předložený vynález se týká způsobu pro inhibici adenosinkinasy aplikací sloučenin 6,7-disubstituovaného-4-aminopyrido[2,3-d]pyrimidinu, farmaceutických přípravků obsahujících takové sloučeniny, jakož i nových sloučenin 6,7-disubstituovaného-4-aminopyrido[2,3-d]pyrimidinu.

Dosavadní stav techniky

Adenosinkinasa (ATP:adenosin-5'-fosfotransferasa, EC 2.7.1.20) je všudypřítomný enzym, který katalyzuje fosforylaci adenosinu na AMP, používající přednostně ATP jako zdroj fosfátu. Adenosinkinasa má tkáňovou distribuci a druhové rozšíření a byla izolována z kvasinek, různých savčích zdrojů a určitých mikroorganismů. Bylo zjištěno, že může být fakticky přítomna v každé analyzované lidské tkáni včetně ledvin, jater, mozku, sleziny, placenty a pankreatu. Adenosinkinasa je klíčový enzym při regulování celulárních koncentrací adenosinu.

Adenosin je purinový nukleosid, který je meziproduktem při cyklech degradací a náhrad purinového nukleotidu. Adenosin má také mnoho důležitých fyziologických účinků, mnohé z nich jsou zprostředkované skrze aktivaci specifických ektocelulárních receptorů, odborně označovaných receptory P₁ (Burnstock, v *Cell Membrane Receptors for Drugs and Hormones*, 1978, (Bolis a Straub, eds.) Raven, New York, 107-118; Fredholm, *et al.*, *Pharmacol. Rev.* 1994, **46**: 143-156).

V centrální nervové soustavě adenosin inhibuje uvolnění určitých neurotransmitterů (Corradetti, *et al.*, *Eur. J. Pharmacol.* 1984, **104**: 19-26), stabilizuje membránový potenciál (Rudolphi, *et al.*, *Cerebrovasc. Brain Metab. Rev.* 1992, **4**: 346-360), působí jako endogenní antikonvulzivum (Dragunow, *Trends Pharmacol. Sci.* 1986, **7**: 128-130) a může hrát roli jako endogenní neuroochranný agens (Rudolphi, *et al.*, *Trends Pharmacol. Sci.*, 1992, **13**: 439-445). Adenosin může hrát roli při rozličných poruchách centrálního nervového systému takových jako schizofrenie, úzkost, deprese a Parkinsonova nemoc. (Williams, M., v *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*; Bloom, Kupfer (eds.), Raven Press, New York, 1995, 643-655).

Adenosin byl také implikován při modulování transmise u drah bolesti v míše (Sawynok, *et al.*, *Br. J. Pharmacol.*, 1986, **88**: 923-930) a při zprostředkovávání analgetických účinků morfia (Sweeney, *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1987, **243**: 657-665).

V imunitním systému adenosin inhibuje určité neutrofilní funkce a projevuje protizánětlivé účinky (Cronstein, *J. Appl. Physiol.* 1994, **76**: 5-13). Bylo zjištěno, že inhibitor AK zmenšuje otok packy u modelu artritidy adjuvans u krys (Firestein, *et al.*, *Arthritis and Rheumatism*, 1993, **36**, S48).

Adenosin projevuje také různé účinky na kardiovaskulární systém včetně vazodilatace, poškození atrioventrikulárního vedení a endogenní ochrany srdce při myokardiální ischemii a reperfúzi (Mullane and Williams, v *Adenosine and Adenosine Receptors*, 1990 (Williams, ed.) Humana Press, New Jersey, 289-334). Rozšířené působení adenosinu také zahrnuje účinky na renální, respirační, gastrointestinální a rozmnožovací systémy, jakož i na krvinky a adipocyty. Inhibicí lipolýzy má adenosin, via aktivaci svého A1 receptoru na adipocytech, svou úlohu při diabetes (Londos, *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1980, **77**, 2551).

Vychází najevo, že uvolňovaný endogenní adenosin má svou úlohu jako přirozený obranný mechanismus při různých patofyziologických stavech včetně cerebrální a myokardiální ischemie, záchvatech, bolestech, zánětech a sepsi. Zatímco adenosin je běžně přítomen v nízkých hladinách v extracelulárním prostoru, jeho uvolňování je místně zvýšeno v místě(-ech) přebytku celulární aktivity, při traumatech nebo metabolickém stresu. Druhdy v extracelulárním prostoru adenosin aktivizuje specifické extracelulární receptory, aby vyvolal různé reakce, které vedou k normalizaci celulárních funkcí. (Bruns, *Nucleosides Nucleotides*, 1991, **10**: 931-943; Miller a Hsu, *J. Neurotrauma*, 1992, **9**: S563-S577). Adenosin má poloviční dobu existence měřenou v sekundách v extracelulárních tekutinách (Moser, *et al.*, *Am. J. Physiol.* 1989, **25**: C799-C806) a jeho endogenní účinky jsou proto vysoce lokalizovány.

Inhibice adenosinkinasy může mít za výsledek přírůstek místních koncentrací adenosinu v ohnisku poraněné tkáně, dále zvyšování ochrany buňky. Tento efekt je pravděpodobný, že bude nejvýraznější v místech tkání, kde má trauma za výsledek zvětšenou produkci adenosinu, čímž zmenšuje na nejnížší míru systematickou toxicitu.

Farmakologické sloučeniny usměrňované pro inhibici adenosinkinasy poskytují potenciálně efektivní nové terapie pro poruchy podpořené potenciací adenosinu specifické místně a případem. Poruchy, kde takové sloučeniny mohou být užitečné, zahrnují stavy ischemie, takové jako cerebrální ischemie, myokardiální ischemie, angína, koronární

arteriální transplantát bypassu chirurgicky provedený (CABG), perkutánní transluminální angioplastiku (PTCA), mrtvice, jiné trombotické a embolické stavy a neurologické poruchy takové jako epilepsie, úzkost, schizofrenie, nocipercepce včetně bolestivé percepce, neuropatické bolesti, viscerální bolesti, jakož i zánět, artritida, imunosuprese, sepse, diabetes a gastrointestinální disfunkce takové jako abnormální gastrointestinální motilita.

Bylo zveřejněno množství sloučenin, které inhibují adenosinkinasu. Nejúčinnější z nich jsou 5'-amino-5'-deoxyadenosin (Miller, *et al.*, *J. Biol. Chem.* 1979, **254**: 2339-2345),

5-jodotubercidin (Wotring and Townsend, *Cancer Res.* 1979, **39**: 3018-3023) a 5'-deoxy-5-jodotubercidin (Davies, *et al.*, *Biochem. Pharmacol.* 1984, **33**: 347-355).

Adenosinkinasa je také odpovědná za aktivaci mnoho farmakologicky aktivních nukleosidů (Miller, *et al.*, *J. Biol. Chem.* 1979, **254**: 2339-2345) včetně tubercidinu, formycinu, ribavirinu, pyrazofurinu a 6-(methylmerkapt)purinribosidu. Tyto analoga purinových nukleosidů reprezentují důležitou skupinu antimetabolitů, které vlastní cytotoxické, protinádorové a protivirové vlastnosti. Jsou podávány jako substráty pro adenosinkinasu a jsou fosforylovány enzymem ke generování aktivní formy. Ztráta aktivity adenosinkinasy byla implikována jako mechanismus celulární rezistence k farmakologickým účinkům těchto nukleosidových analog (Například Bennett, *et al.*, *Mol. Pharmacol.*, 1966, **2**: 432-443; Caldwell, *et al.*, *Can. J. Biochem.*, 1967, **45**: 735-744; Suttle, *et al.*, *Europ. J. Cancer*, 1981, **17**: 43-51). Snížené celulární hladiny adenosinkinasy byly také spojeny s rezistencí k toxickým účinkům 2'-deoxyadenosinu (Hershfield and Kredich, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1980, **77**: 4292-4296). Akumulace deoxyadenosintrifosfatu (dATP), pocházejícího z fosforylace 2'-deoxyadenosinu, byla navržena jako toxický mechanismus při defektu imunity spojeného s dědičnou deficiencí adenosindeaminasy (Kredich and Hershfield, v *The Metabolic Basis of Inherited Diseases*, 1989 (Scriver, *et al.*, eds.), McGraw-Hill, New York, 1045-1075).

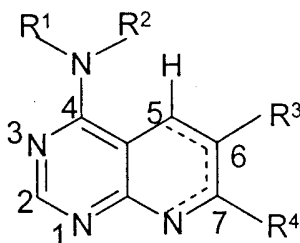
B.S. Hurlbert *et al.* (*J. Med. Chem.*, 11: 711-717 (1968)) uveřejňují různé sloučeniny 2,4-diaminopyrido[2,3-d]pyrimidinu mající použití jako antibakteriální agens. R. K. Robins *et al.* (*J. Amer. Chem. Soc.*, 80: 3449-3457 (1958)) uveřejňují způsoby pro přípravu mnoha 2,4-dihydroxy-, 2,4-diamino-, 2-amino-4-hydroxy- a 2-merkapt-4-hydroxypyrido[2,3-d]pyrimidinů majících aktivitu proti folové kyselině. R. Sharma *et al.* (*Indian J. Chem.*, **31B**: 719-720 (1992)) uveřejňují sloučeniny 4-amino-5-(4-chlorofenyl)-7-(4-nitrofenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidinu a 4-amino-5-(4-methoxyfenyl)-7-(4-nitrofenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidinu majících antibakteriální účinky. A. Gupta *et al.*, *J. Indian Chem. Soc.*, 71: 635-636 (1994))

uveřejňují sloučeniny 4-amino-5-(4-fluorfenyl)-7-(4-fluorfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidinu a 4-amino-5-(4-chlorfenyl)-7-(4-fluorfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidinu majících antibakteriální účinky. L. Prakash *et al.*, *Pharmazie*, 48, 221-222 (1993)) uveřejňují sloučeniny 4-amino-5-fenyl-7-(4-aminofenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidinu, 4-amino-5-fenyl-7-(4-bromfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidinu, 4-amino-5-(4-methoxyfenyl)-7-(4-aminofenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidinu a 4-amino-5-(4-methoxyfenyl)-7-(4-bromfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidinu majících antifungální aktivitu. P. Victory *et al.*, *Tetrahedron*, 51: 10253-10258 (1995)) uveřejňují syntézu sloučenin 4-amino-5,7-difenylpyrido[2,3-d]pyrimidinu z acyklických prekurzorů. Bridges *et al.* (patentová přihláška PCT číslo WO 95/19774 zveřejněná dne 27.07.1995) uveřejňují různé bicycklé heteroaromatické sloučeniny jako mající užitečnost pro inhibici tyrosinkinasy epidermálních růstových faktorů.

Podstata vynálezu

Předložený vynález poskytuje sloučeniny 6,7-disubstituovaného-4-aminopyrido[2,3-d]pyrimidinu, které jsou užitečné jako inhibitory adenosinkinasy.

V tomto aspektu předložený vynález poskytuje nové sloučeniny mající obecný vzorec (I)



(I)

ve kterém

substituenty R^1 a R^2 jsou nezávisle vodík, nižší alkyl, arylalkyl nebo acyl a nebo mohou být spojeny dohromady s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, za účelem vzniku pěti až sedmi členného kruhu, případně obsahujícího jeden až tři další heteroatomy vybrané ze skupiny obsahující O, N nebo S;

substituenty R^3 a R^4 jsou nezávisle vybrány ze skupiny obsahující nižší alkyl, nižší alkenyl, nižší alkynyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl nebo heterocycklickou skupinu a přerušovaná čára indikuje případně přítomnou dvojnou vazbu.

Předložený vynález také zamýšlí farmaceuticky přijatelné soli a amidy ze sloučenin vzorce (I) a o jejich použití pojednává níže.

V dalším aspektu předložený vynález poskytuje způsob pro inhibici adenosinkinasy aplikací sloučeniny vzorce (I).

Zejména způsob inhibice adenosinkinasy zahrnuje vystavení adenosinkinasy účinnému inhibičnímu množství sloučeniny vzorce (I) předloženého vynálezu. Pokud je adenosinkinasa lokalizovaná *in vivo*, sloučenina se aplikuje do organismu.

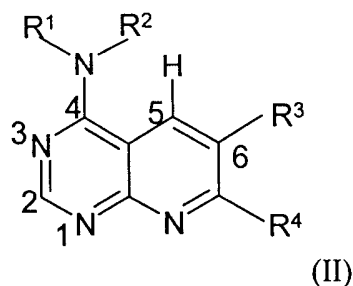
V dalším aspektu předložený vynález poskytuje farmaceutický přípravek obsahující terapeuticky účinné množství výše uvedené sloučeniny vzorce (I) v kombinaci s farmaceuticky přijatelným nosičem.

V dalším aspektu předložený vynález poskytuje způsob ošetření ischemie, neurologických poruch, nocipercepce, zánětu, imunosuprese, gastrointestinálních dysfunkcí, diabetes a sepse u savců při potřebě takového ošetření, zahrnující aplikaci terapeuticky účinného množství sloučeniny vzorce (I) předloženého vynálezu savci.

Ve výhodném aspektu předložený vynález poskytuje způsob ošetření cerebrální ischemie, myokardiální ischemie, angína, koronární arteriální transplantát bypassu chirurgicky provedený (CABG), perkutánní transluminální angioplastiky (PTCA), mrtvice, trombotických a embolických stavů, epilepsie, úzkosti, schizofrenie, nocipercepce, bolestivé percepce, neuropatické bolesti, viscerální bolesti, artritidy, sepse, diabetes a abnormální gastrointestinální motility u savce při potřebě takového ošetření, zahrnující aplikování terapeuticky účinného množství sloučeniny vzorce (I) předloženého vynálezu savci.

Předložený vynález také zamýšlí farmaceuticky přijatelné soli a amidy sloučenin, které mají vzorec (I), jejich použití pro inhibici adenosinkinasy ve farmaceutických přípravcích a pro aplikaci savci.

Navíc se předložený vynález vztahuje na sloučeninu obecného vzorce (II)

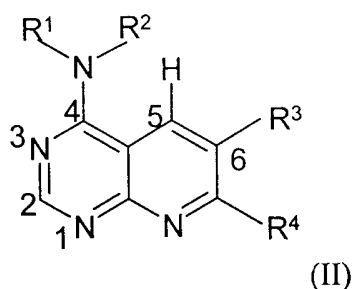


ve kterém

substituenty R^1 a R^2 jsou nezávisle vodík, nižší alkyl, arylalkyl nebo acyl a nebo mohou být spojeny dohromady s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, za účelem vzniku pěti až sedmi členného kruhu, případně obsahujícího další atom kyslíku nebo dusíku;

substituenty R^3 a R^4 jsou nezávisle vybrány ze skupiny nižší alkyl, nižší alkenyl, nižší alkynyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl nebo heterocyklická skupina.

V dalším aspektu předložený vynález poskytuje rovněž způsob přípravy sloučenin vzorce (II)



ve kterém

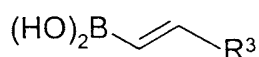
substituenty R^1 a R^2 jsou vodík;

substituent R^3 je nižší alkyl, nižší alkenyl, nižší alkynyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl nebo heterocyklická skupina;

substituent R^4 je aryl, heteroaryl nebo heterocyklická skupina;

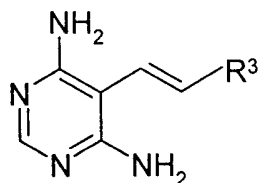
přičemž tento postup zahrnuje

(a) reakci 4,6-diamino-5-jodpyrimidin s derivátem kyseliny ethenylboronové mající obecný vzorec



ve kterém substituent R^3 je nižší alkyl, nižší alkenyl, nižší alkynyl, aryl, arylalkyl,

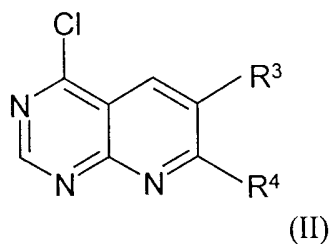
heterocyklická nebo heteroarylová nebo substituovaná verze z nich, za přítomnosti tetrakis(trifenyl)fosfínalladia a vodné báze alkalických kovů, a izolaci prvního meziprojektu obecného vzorce



;

(b) reakci prvního meziproductu s aldehydem sloučeniny mající vzorec R^4 -CHO, ve kterém substituent R^4 je aryl, heteroaryl nebo heterocyklická skupina, za bezvodých podmínek a s odstraněním vody z reakce, a izolaci sloučeniny vzorce (II).

V dalším aspektu předložený vynález poskytuje rovněž způsob přípravy sloučenin obecného vzorce (II)



ve kterém

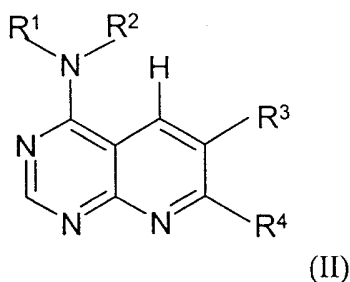
substituenty R^1 a R^2 jsou nezávisle vodík, nižší alkyl, arylalkyl nebo acyl nebo mohou být spojeny dohromady s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, za účelem vzniku pěti až sedmi členného kruhu, případně obsahujícího další atom kyslíku nebo dusíku s požadavkem spočívajícím v tom, že oba substituenty R^1 a R^2 nemohou být vodík;

substituent R^3 je nižší alkyl, nižší alkenyl, nižší alkynyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl nebo heterocyklická skupina;

substituent R^4 je aryl, heteroaryl nebo heterocyklická skupina;

přičemž tento způsob zahrnuje

(a) reakci sloučeniny mající obecný vzorec (II)



ve kterém

substituenty R^1 a R^2 jsou vodík;

substituent R^3 je nižší alkyl, nižší alkenyl, nižší alkynyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl nebo heterocyklická skupina;

substituent R^4 je aryl, heteroaryl nebo heterocyklická skupina;

se sloučeninou vybranou ze skupiny sestávající se z

(i) alkylačního činidla obecného vzorce R^1-Y , ve kterém substituent R^1 je nižší alkyl a označení Y je vybráno ze skupiny sestávající se z halogenidu, methansulfonatu a p-toluensulfonatu;

(ii) arylalkylačního činidla obecného vzorce R^1 -nižší alkyl- Y , ve kterém substituent R^1 je arylalkyl a označení Y je vybráno ze skupiny sestávající se z halogenidu, methansulfonatu a p-toluensulfonatu;

(iii) acylové sloučeniny obecného vzorce R^1-Z , ve kterém substituent R^1 je acylová skupina a označení Z je vybráno ze skupiny sestávající se ze části anhydridu kyseliny, halogenidu nebo z aktivační skupiny acylu;
a izolaci požadované sloučeniny;a

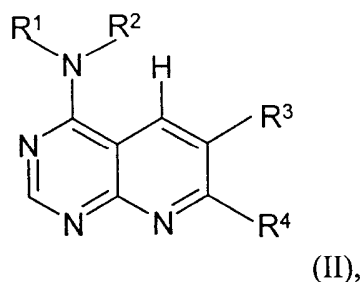
(b) případně, pokud je požadováno, aby substituent R^2 neměl být vodík, reakci sloučeniny z kroku (a) se sloučeninou vybranou ze skupiny sestávající se z

(i) alkylačního činidla obecného vzorce R^2-Y , ve kterém substituent R^2 je nižší alkyl a označení Y je vybráno ze skupiny sestávající se z halogenidu, methansulfonatu a p-toluensulfonatu;

(ii) alkylačního činidla obecného vzorce R^2 -nižší alkyl- Y , ve kterém substituent R^2 je arylalkyl a označení Y je vybráno ze skupiny sestávající se z halogenidu, methansulfonatu a p-toluensulfonatu;

(iii) acylové sloučeniny obecného vzorce R^2-Z , ve kterém substituent R^2 je acylová skupina a označení Z je vybráno ze skupiny sestávající se ze části anhydridu kyseliny, halogenidu nebo z aktivační skupiny acylu;

V dalším aspektu předložený vynález poskytuje rovněž způsob přípravy sloučenin obecného vzorce (II)



ve kterém

substituenty R^1 a R^2 jsou nezávisle vodík, nižší alkyl, arylalkyl nebo acyl a nebo mohou být spojeny dohromady s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, za účelem

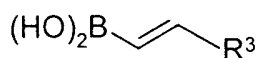
vzniku pěti až sedmi členného kruhu, případně obsahujícího další atom kyslíku nebo dusíku, s výhradou spočívající v tom, že oba substituenty R^4 a R^5 nejsou vodík;

substituent R^3 je nižší alkyl, nižší alkenyl, nižší alkynyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl nebo heterocyklická skupina;

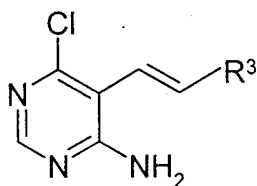
substituent R^4 je aryl, heteroaryl nebo heterocyklická skupina;

přičemž tento způsob zahrnuje

(a) reakci 6-amino-4-chlor-5-jodpyrimidin s derivátem kyseliny ethenylboronové mající obecný vzorec

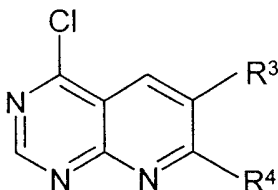


ve kterém substituent R^3 je nižší alkyl, nižší alkenyl, nižší alkynyl, aryl, arylalkyl, heterocyklická skupina nebo heteroaryl, za přítomnosti tetrakis(trifenylo)fosfinpalladia(0) a vodné báze alkalických kovů, a izolaci prvního meziproductu mající obecný vzorec



;

(b) reakci prvního meziproductu se sloučeninou aldehydu mající vzorec R^4-CHO , ve kterém substituent R^4 je aryl, heteroaryl nebo heterocyklická skupina, za bezvodých podmínek a s odstraněním vody z reakce, a izolaci druhého meziproductu mající obecný vzorec



;a

(c) reakci čtvrtého meziproductu se sloučeninou aminu mající obecný vzorec R^1-NH-R^2 , ve kterém substituenty R^1 a R^2 jsou výše popsány, a izolaci požadovaného produktu.

Podrobný popis vynálezu

Předložený vynález se vztahuje na sloučeniny 6,7-disubstituovaného-4-aminopyrido[2,3-d]pyrimidinu, které jsou užitečné při inhibici adenosinkinasy, farmaceutických přípravků obsahujících takové sloučeniny, způsob používání takových

sloučenin pro inhibici adenosinkinasy, jakož i nových sloučenin 6,7-disubstituovaného-4-aminopyrido[2,3-d]pyrimidinu.

V tomto aspektu předložený vynález poskytuje sloučeniny 6,7-disubstituovaného-4-aminopyrido[2,3-d]pyrimidinu, které jsou inhibitory adenosinkinasy. Inhibitor adenosinkinasy předloženého vynálezu je výše uvedená sloučenina vzorce (I) nebo (II).

V rámci výhodného provedení je inhibítozem adenosinkinasy předloženého vynálezu výše uvedená sloučenina vzorce (I) nebo (II), ve které substituent R^4 je aryl nebo heteroaryl nebo substituované verze z nich.

V rámci výhodnějšího provedení je inhibítozem adenosinkinasy předloženého vynálezu výše uvedená sloučenina vzorce (I) nebo (II), ve které substituent R^4 je aryl nebo heteroaryl a substituované verze z nich a substituent R^3 je nižší alkyl, aryl, arylalkyl nebo heteroaryl nebo substituované verze z nich.

V dalším provedení se předložený vynález vztahuje na výše uvedené sloučeniny vzorce (I) a (II), ve kterých

substituenty R^1 a R^2 jsou nezávisle vybrány ze skupiny obsahující atom vodíku, nižší alkyl, arylC₁-C₆alkyl, -C(O)C₁-C₆alkyl, -C(O)aryl, -C(O)aryl, -C(O)heterocyklickou skupinu nebo mohou být spojeny dohromady s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, za účelem vzniku pěti až sedmi členného kruhu, případně obsahujícího jeden až dva další heteroatomy vybrané z O, N, S;

substituenty R^3 a R^4 jsou nezávisle vybrány ze skupiny sestávající se z :

C₁-C₆alkylu,

C₂-C₆alkenylu,

C₂-C₆alkynylu,

C₃-C₈cykloalkylu,

heteroarylC₀-C₆alkylu nebo substituovaného heteroarylC₀-C₆alkylu,

arylC₀-C₆alkylu nebo substituovaného arylC₀-C₆alkylu,

heteroarylC₂-C₆alkenylu nebo substituovaného heteroarylC₂-C₆alkenylu,

arylC₂-C₆alkenylu nebo substituovaného arylC₂-C₆alkenylu,

heteroarylC₂-C₆alkynylu nebo substituovaného heteroarylC₂-C₆alkynylu,

arylC₂-C₆alkynylu nebo substituovaného arylC₂-C₆alkynylu, ve kterém substituenty

1-4 heteroarylů nebo arylů jsou nezávisle vybrány ze skupiny sestávající se z

halogenu, oxo skupiny, kyanoC₁-C₆alkylu, heteroarylC₀-C₆alkylu, heterocyklickéhoC₀-C₆alkylu, C₁-C₆alkyloxyC₁-C₆alkylu, arylC₀-C₆alkylu, arylC₁-C₆alkyloxy, R⁵R⁶NC(O), kyano skupiny, C₂-C₆alkenylu, C₂-C₆alkynylu, C₁-C₆alkylu, C₂-C₆alkenyldialkylmalonylu, CF₃, skupiny -OH, C₁-C₆alkyloxyC₁-C₆alkyloxy, C₁-C₆alkylSO_n, přičemž n je 1-2, C₁-C₆alkylthio, C₁-C₆alkylakrylu, CF₃O, CF₃, C₁-C₄alkylendioxy, C₁-C₆alkylakrylu, R⁵R⁶N(CO)NR⁵, N-formyl(heterocyklický), NO₂, NR⁵R⁶C₀-C₆alkylu,

přičemž substituenty R⁵ a R⁶ jsou nezávisle vybrány ze skupiny obsahující vodík, C₁-C₆alkyl, HC(O), C₁-C₆alkyloxyC₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkyloxy, C₁-C₆alkylC(O), CF₃C(O), NR⁷R⁸C₁-C₆alkylC(O), ftalimidoC₁-C₆C(O), C₁-C₆alkylSO_n, přičemž n je 1-2, CNC₁-C₆alkylu, R⁷R⁸NC(O)NR⁷-, heteroarylu, NR⁷R⁸C₁-C₆alkylC(O), C₁-C₆alkyloxykarbamidoC₁-C₆alkylu,

přičemž substituenty R⁷ a R⁸ jsou nezávisle vybrány z těch proměnných, které jsou určeny pro substituenty R⁵ a R⁶ nebo substituenty R⁵ a R⁶ nebo substituenty R⁷ a R⁸ se mohou spojit dohromady s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, za účelem vzniku pěti až sedmi členného nesubstituovaného nebo substituovaného kruhu nebo případně obsahujícího jeden až tři další heteroatomy vybrané z O, N nebo S, přičemž substituenty jsou vybrány z C₁-C₆alkylu a ve kterém, v případě vzorce (I),

přerušovaná čára indikuje případně přítomnou dvojnou vazbu. Předložený vynález zahrnuje také ty sloučeniny, které mají substituenty R³ a R⁴ nezávisle vybrané z těch skupin, které jsou uvedené níže jako 6-substituované skupiny a 7-substituované skupiny.

Příkladné a výhodné sloučeniny vynálezu zahrnují:

4-amino-6-fenyl-7-(p-dimethylaminofenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;

4-amino-6-(4-methylfenyl)-7-(4-(dimethylamino)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;

4-amino-6-(4-(dimethylamino)fenyl)-7-(4-(dimethylamino)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;

4-amino-6-(4-methylfenyl)-7-fenylpyrido[2,3-d]pyrimidin;

4-amino-6-(4-methylphenyl)-7-(4-bromphenyl)pyrido[2,3-d] pyrimidin;
4-amino-6-(4-(dimethylamino)phenyl)-7-(4-pyridinyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-(4-(dimethylamino)phenyl)-7-(4-bromphenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-(4-methylphenyl)-7-(4-(5-pyrimidinyl)phenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-(4-methylphenyl)-7-(4-(2-(2-pyridinyl)ethenyl)phenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-(4-methylphenyl)-7-(3-pyridinyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-(4-methylphenyl)-7-(thiofen-3-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-(4-methylphenyl)-7-(thiofen-2-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-(4-methylphenyl)-7-(2-pyridinyl)pyrido[Z,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-(4-methylphenyl)-7-(3,4-methylenedioxyphenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-butyl-7-(thiofen-2-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-butyl-7-(thiofen-3-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-(4-methylphenyl)-7-(5-bromthiofen-2-yl)pyrido[2,3-d] pyrimidin;
4-amino-6-(4-methylphenyl)-7-(5-methylthiofen-2-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-(4-methylphenyl)-7-(4-(trifluormethoxy)phenyl)pyrido[2,3-d] pyrimidin;
4-amino-6-(4-methylphenyl)-7-(3-fenoxyphenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6- 4-methylphenyl)-7-(5-nitrothiofen-2-yl)pyrido[2,3-d] pyrimidin;
4-amino-6-(4-methylphenyl)-7-(4-bromthiofen-2-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-(4-methylphenyl)-7-(3-methylthiofen-2-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-(4-methylphenyl)-7-(furan-2-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-(4-methylphenyl)-7-(furan-3-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-(4-methylphenyl)-7-(5-methyl-furan-2-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-(4-(2-propyl)phenyl)-7-(thiofen-2-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-(4-(2-propyl)phenyl)-7-(5-nitrothiofen-2-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-(4-methylphenyl)-7-(5-nitrothiofen-2-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-(4-(dimethylamino)phenyl)-7-(thiofen-2-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-7-(thiofen-2-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-7-(5-nitrothiofen-2-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-hexyl-7-(4-(dimethylamino)phenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-hexyl-7-(thiofen-2-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-(2-methyl-2-propyl)-7-(thiofen-2-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-(4-(2-propyl)phenyl)-7-(4-(dimethylamino)phenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;

4-amino-6-(4-propylfenyl)-7-(4-(dimethylamino)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-(3,4-dimethoxyfenyl)-7-(4-(dimethylamino)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-(3-methoxyfenyl)-7-(4-(dimethylamino)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-(3-bromfenyl)-7-(4-(dimethylamino)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-(3-fluorfenyl)-7-(4-(dimethylamino)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-(3-trifluormethylfenyl)-7-(4-(dimethylamino)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-(3-chlorfenyl)-7-(4-(dimethylamino)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-(3,5-dichlorfenyl)-7-(4-(dimethylamino)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-(3,4-methylendioxyfenyl)-7-(4-(dimethylamino)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-(3,4-methylendioxyfenyl)-7-(thiofen-2-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-(3-methoxykarbonylfenyl)-7-(4-(dimethylamino)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-(3-(2-propyl)fenyl)-7-(4-(dimethylamino)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-(4-(2-methyl-2-propyl)fenyl)-7-(4-(dimethylamino)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-(4-fluorfenyl)-7-(4-(dimethylamino)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-(4-methoxyfenyl)-7-(4-(dimethylamino)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-(3-(fenylmethoxy)fenyl)-7-(4-(dimethylamino)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-(4-chlorfenyl)-7-(4-(dimethylamino)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-(3-fluor-4-methylfenyl)-7-(4-(dimethylamino)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-(3-fluor-4-methylfenyl)-7-(thiofen-2-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-(3-fenylpropyl)-7-(4-methoxyfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-(3-fenylpropyl)-7-(4-(dimethylamino)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-(2-fenylethyl)-7-(4-(dimethylamino)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-(fenylmethyl)-7-(4-(dimethylamino)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-(cyklohexylmethyl)-7-(4-(dimethylamino)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-butyl-7-(4-(dimethylamino)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-pentyl-7-(4-(dimethylamino)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-(2-methylpropyl)-7-(4-(dimethylamino)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;

4-amino-6-propyl-7-(4-(dimethylamino)phenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-(3-kyanopropyl)-7-(4-(dimethylamino)phenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-(3-nitrofenyl)-7-(4-(dimethylamino)phenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-pentyl-7-(thiofen-2-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-(3-karboxamidopropyl)-7-(4-(dimethylamino)phenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-((4-methoxyfenyl)methyl)-7-(thiofen-2-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-((3-bromfenyl)methyl)-7-(thiofen-2-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-((4-(2-propyl)fenyl)methyl)-7-(thiofen-2-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-((4-methoxyfenyl)methyl)-7-(4-(2-propyl)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-((4-bromfenyl)methyl)-7-(thiofen-2-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-((3-fluorfenyl)methyl)-7-(thiofen-2-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-((4-bromfenyl)methyl)-7-(thiazol-2-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-((3-methoxyfenyl)methyl)-7-(thiofen-2-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-(fenylmethyl)-7-(thiofen-2-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-((3-methoxyfenyl)methyl)-7-(4-(dimethylamino)phenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-(4-methylfenyl)-7-(4-(trifluormethyl)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-(4-methylfenyl)-7-(4-methylfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-(4-methylfenyl)-7-(4-methoxyfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-(4-methylfenyl)-7-(4-ethylfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-(4-methylfenyl)-7-(4-kyanofenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-(4-methylfenyl)-7-(4-acetamidofenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-(4-methylfenyl)-7-(4-fenoxyfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-(4-methylfenyl)-7-(4-nitrofenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-(4-methylfenyl)-7-(4-fluorfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-(4-methylfenyl)-7-(4-chlorfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-(4-methylfenyl)-7-(4-aminofenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-(4-methylfenyl)-7-(4-methylthiofenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-(4-methylfenyl)-7-((4-fenyl)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-(4-methylfenyl)-7-((4-fenylmethoxy)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-(4-methylfenyl)-7-((4-N,N-diethylamino)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-(4-methylfenyl)-7-((4-2-fenylethenyl)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;

4-amino-6-(4-methylfenyl)-7-(4-(2-methyl-2-propoxy)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
 4-amino-6-(4-methylfenyl)-7-(3-chlorfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
 4-amino-6-(4-methylfenyl)-7-(3,5-dimethoxyfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
 4-amino-6-(thiofen-2-yl)-7-(4-N,N-dimethylaminofenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
 4-amino-6-(4-methylfenyl)-7-(benzofuran-2-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
 4-amino-6-(thiofen-2-yl)-7-(thiofen-2-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
 4-amino-6-(thiofen-2-yl)-7-(4-methoxyfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
 4-amino-6-(4-bromfenyl)-7-(4-N,N-dimethylaminofenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
 4-amino-6-(3-brom-4-methoxyfenyl)-7-(4-N,N-dimethylaminofenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
 4-amino-6-(3-brom-4-methoxyfenyl)-7-(thiofen-2-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
 4-amino-6-(4-methylfenyl)-7-(4-butoxyfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
 4-amino-6-(4-methylfenyl)-7-(3-methoxyfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin; a
 4-amino-6-(4-methylfenyl)-7-(3,5-dichlorfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin.

Předložený vynález také zahrnuje ty redukované verze sloučenin popsanych výše, ve kterých pravá strana bicyckického kruhu může být redukována nebo parciálně redukována tak jako je ukázáno ve vzorci (I) via katalytickou hydrogenaci nebo jiné známé redukční procesy ke vzniku sloučenin jako výše uvedených, ve kterých 5,6 a/nebo 7,8 dvojná vazba chybí nebo kde je dvojná vazba mezi atomy uhlíku 6 a 7. Je zamýšleno, že finální sloučeniny ukázané výše mohou být snadno redukovány a tak jsou tyto sloučeniny zahrnuty v rozsahu vynálezu.

Navíc substituenty R^3 a R^4 mohou být nezávisle vybrány ze skupiny obsahující fenyl; thiofen-2-yl; 1-methyl-2-oxobenzoxazolin-5-yl; 2-(dimethylamino)-5-pyrimidinyl; 2-(N-formyl-N-methylamino)-3-pyrimidinyl; 2-(N-(2-methoxyethyl)-N-methylamino)-5-pyrimidinyl; 2-(N-methylamino)-5-pyrimidinyl; 2-(1-morfolinyl)-5-pyrimidinyl; 2-(1-pyrrolidinyl)-5-pyrimidinyl; 2-dimethylamino-5-pyrimidinyl; 2-furanyl; 2-oxobenzoxazolin-5-yl; 2-pyridyl; 3-(dimethylamino)fenyl; 3-amino-4-methoxyfenyl; 3-brom-4-(dimethylamino)fenyl; 3-methoxyfenyl; 3-methyl-4-(N-acetyl-N-methylamino)fenyl; 3-methyl-4-(N-formyl-N-methylamino)fenyl; 3-methyl-4-(N-methyl-N-(trifluoracetyl)amino)fenyl; 3-methyl-4-(N-methylamino)fenyl; 3-methyl-4-pyrrolidinylfenyl; 3-pyridyl; 3,4-dichlorfenyl; 3,4-methylenedioxyfenyl; 3,4,5-trimethoxyfenyl; 4-(acetylamino)fenyl; 4-(dimethylamino)-3-fluorfenyl; 4-(dimethylamino)fenyl; 4-(imidazol-1-yl)fenyl; 4-(methylthio)fenyl; 4-(morfolinyl)fenyl; 4-(N-(2-(dimethylamino)ethyl)amino)fenyl; 4-(N-(2-methoxyethyl)amino)fenyl; 4-(N-acetyl-N-

methylamino)fenyl; 4-(N-ethyl-N-formylamino)fenyl; 4-(N-ethylamino)fenyl; 4-(N-formyl-N-(2-methoxyethyl)amino)fenyl; 4-(N-isopropylamino)fenyl; 4-(N-methyl-N-((2-dimethylamino)ethyl)amino)fenyl; 4-(N-methyl-N-(2-(N-ftalimidyl)acetyl)amino)fenyl; 4-(N-methyl-N-(2-kyano)ethylamino)fenyl; 4-(N-methyl-N-(2-methoxyethyl)amino)fenyl; 4-(N-methyl-N-(3-methoxy)propionylamino)fenyl; 4-(N-methyl-N-acetylaminofenyl; 4-(N-methyl-N-formylamino)fenyl; 4-(N-methyl-N-trifluoracetylaminofenyl; 4-(N-morfolinyl)fenyl; 4-(tiofen-2-yl)fenyl; 4-(ureido)fenyl; 4-(2(dimethylamino)-acetylaminofenyl; 4-(2-(2-methoxy)acetylaminofenyl; 4-(2-methoxy)ethoxyfenyl; 4-(2-oxo-1-oxazolidinyl)fenyl; 4-(4-methoxy-2-butyl)fenyl; 4-(4-methylpiperidinyl)fenyl; 4-(5-pyrimidinyl)fenyl; 4-aminofenyl; 4-bromfenyl; 4-butoxyfenyl; 4-karboxamidofenyl; 4-chlorfenyl; 4-kyanofenyl; 4-diethylaminofenyl; 4-diethylmalonylallyl)fenyl; 4-dimethylaminofenyl; 4-ethoxyfenyl; 4-ethylfenyl; 4-fluorfenyl; 4-hydroxyfenyl; 4-imidazolylfenyl; 4-jodfenyl; 4-isopropylfenyl; 4-methoxyfenyl) 4-methylaminofenyl; 4-methylsulfonyl)fenyl; 4-morfolinyl)fenyl; 4-N-(2-(dimethylamino)ethyl)-N-formylamino)fenyl; 4-N-(3-methoxypropionyl)-N-isopropyl-amino)fenyl; 4-N-ethyl-N-(2-methoxyethyl)amino)fenyl; 4-N-formylpiperidinyl)fenyl; 4-nitrofenyl; 4-piperidinyl)fenyl; 4-pyridyl)fenyl; 4-pyrrolidinyl)fenyl; 4-t-butylakryl)fenyl; 5-(dimethytamino)thiofen-2-yl; 5-amino-2-pyridyl; 5-dimethylamino-2-pyrazinyl; 3-dimethylaminopyridazin-6-yl; 5-dimethylamino-2-pyridyl; 5-pyrimidinyl)fenyl; 6-(N-methyl-N-formylamino)-3-pyridinyl; 6-(N-methyl-N-(2-methoxyethyl)amino)-3-pyridinyl; 6-(2-oxo-oxazolidinyl)-3-pyridinyl; 6-dimethylamino-3-pyridinyl; 6-imidazolyl-3-pyridinyl; 6-morfolinyl-3-pyridinyl; 6-pyrrolidinyl-3-pyridinyl; (2-propyl)-3-pyridinyl; a (4-formylamino)fenyl; (thiofen-2-yl)methyl; (thiofen-3-yl)methyl; butyl; cykloheptyl; pentyl; thiofen-2-yl; 1-(3-bromfenyl)ethyl; 2-(N-fenylmethoxykarbonyl)aminofenyl; 2-(3-bromfenyl)ethyl; 2-(3-kyanofenyl)methyl; 2-(4-bromfenyl)ethyl; 2-(5-chlor-2-(thiofen-3-yl)fenyl; 2-bromfenyl; 2-furanyl; 2-methylpropyl; 2-fenylethyl; fenylmethyl; 2,3-dimethoxyfenyl; 2,3-methylendioxyfenyl; 3-(furan-2-yl)fenyl; 3-(thiofen-2-yl)fenyl; 3-(2-pyridyl)fenyl; 3-(3-methoxybenzyl)fenyl; 3-(amino)propynyl; 3-benzyloxyfenyl; 3-brom-4-fluorfenyl; 3-brom-5-jodfenyl; 3-brom-5-methoxyfenyl; 3-bromfenyl; 3-bromfenylmethyl; 3-karboxamidofenyl; 3-chlorfenyl; 3-kyanofenyl; 3-diethylmalonylallyl)fenyl; 3-dimethylaminofenyl; 3-ethoxyfenyl; 3-fluor-5-trifluormethyl)fenyl; 3-fluorfenyl; 3-hydroxyfenyl; 3-jodfenyl; 3-methoxyethoxyfenyl; 3-methoxyfenyl; 3-methylfenyl; 3-methylsulfonyl)fenyl; 3-methylthiofenyl; 3-t-butylakryl)fenyl; 3-trifloromethoxyfenyl; 3-trifluormethyl)fenyl; 3-

vinylpyridinylfenyl; 3,4-dichlorfenyl; 3,4-dimethoxyfenyl; 3,4-methyendioxyfenyl; 3,4,5-trimethoxyfenyl; 3,5-di(trifluormethyl)fenyl; 3,5-dibromfenyl; 3,5-dichlorfenyl; 3,5-dimethoxyfenyl; 3,5-dimethylfenyl; 4-(2-propyl)fenyl; 4-(2-propyl)oxyfenyl; 4-benzyloxyfenyl; 4-bromfenyl; 4-bromthiofen-2-yl; 4-butoxyfenyl; 4-dimethylaminofenyl; 4-fluor-3-trifluormethylfenyl; 4-methoxyfenyl; 4-neopentylfenyl; 4-fenoxifenyl; 5-bromthiofen-2-yl; 5-cyclohexyl; 5-cyklopropyl; 5-hexyl; 5-methyl; 5-fenyl; (2-brom-5-chlorfenyl)methyl; (2-bromfenyl)methyl; a (5-chlor-2-(3-methoxyfenyl)fenyl)methyl nebo jiné skupiny jak je zde specifikováno.

Termín "acyl", jak je používán zde, se vztahuje na část připojenou karbonylovou vazbou jako například nižší alkyl-karbonyl nebo aryl-karbonyl, ve kterém nižší alkyl a aryl jsou jak je zde definováno. Příklady acylu zahrnují například acetyl, propionyl, hexanoyl, trifluoracetyl, benzoyl, 4-methylbenzoyl, methoxyacetyl, pentanoyl, N-Bocglycylimidazoyl, N-ftalimidylglycyl apod. nebo jiné jak je zde specifikováno.

Termín "aryl" nebo "substituovaný aryl", jak je používáno zde, se vztahuje na karbocyklický aromatický radikál včetně například fenylu a 1-naftylu nebo 2-naftylu, které mohou být nesubstituované nebo substituované nezávislým nahrazením jednoho, dvou nebo tří atomů vodíku skupinami Cl, Br, F, I, kyano, karboxamido, hydroxy, nižší alkoxy, nižší alkyl, nižší alkenyl, nižší alkynyl, amino, nižší alkylamino, di(nižší alkylamino), N-nižší alkyl-N-nižší alkoxyamino, trifluormethyl nebo methoxymethyl. Navíc termín "aryl" se vztahuje na fenylovou skupinu substituovanou jednou skupinou ureido, methylsulfonylu, pyrimidinylu, pyridinylu, pyridazinylu, morfolinylu, fenyl-nižší alkoxy, fenyl-nižší alkenylu nebo cykloalkyl-nižší alkylu. Příklady arylových radikálů zahrnují, ale nejsou omezeny, 3-bromfenyl, 3-chlorfenyl, 4-chlorfenyl, 3-methoxyfenyl, 3-(2-propyl)fenyl, 3,4-dimethoxyfenyl, 3-trifluormethylfenyl, 3-trifluor-4-fluorfenyl, 4-(N-methyl-N-methoxyl)ethylaminofenyl, 4-dimethylaminofenyl, 3-fluor-4-methylfenyl, 4-methylfenyl, 4-kyanofenyl, 4-propylmethyl, 3,5-dichlorfenyl, 3,4-methyendioxyfenyl, 3-kyanopropylfenyl, 4-ureidofenyl, 3-methylsulfonylfenyl, 3-karboxamidopropylfenyl nebo jiné jak je zde ukázáno.

Termín "arylalkyl" se vztahuje na nižší alkylový radikál mající připojení k arylové skupině, jak je definováno výše, jako například benzyl a fenylethyl.

Termín "aryloxy" se vztahuje na arylový radikál, který je připojený k molekule via etherovou vazbu (jmenovitě přes atom kyslíku) jako například, fenoxxy, naftyloxy, 4-chlorfenoxxy, 4-methylfenoxxy, 3,5-dimethoxyfenoxxy, apod.

Termín "cykloalkyl" se vztahuje na cyklický, nasycený uhlovodíkový radikál mající od tří do sedmi atomů v kruhu. Příklady cykloalkylu zahrnují cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl a cykloheptyl. Cykloalkyl je také popsán jako C₃-C₈cykloalkyl.

Termín "cykloalkyl-nižší alkyl" se vztahuje na nižší alkylový radikál, jak je definován níže, substituovaný cykloalkylovou skupinou, jak je definována výše, nahrazením jednoho atomu vodíku. Příklady cykloalkyl-nižší alkyl zahrnují cyklopropylmethyl, cyklobutylethyl, cyklopentylmethyl, cyklohexylmethyl a cykloheptylbutyl, apod.

Termín "heteroaryl" se vztahuje na monocyklický, aromatický radikál mající od pěti do sedmi atomů v kruhu, z kterých je jeden atom dusíku, kyslíku nebo síry; žádný, jeden nebo dva atomy jsou další heteroatomy nezávisle vybrané z S, O a N; a zbývající atomy v kruhu jsou uhlík, radikál, který je spojený ke zbytku molekuly via jakékoliv atomy v kruhu.

Heteroarylová skupina může být nesubstituovaná nebo substituována nezávislým nahrazením jednoho, dvou nebo tří atomů vodíku skupinami Cl, Br, F, I, kyano, karboxamido, hydroxy, nižší alkoxy, nižšího alkylu, nižšího alkenylu, nižšího alkynylu, amino, nižšího alkylaminu, di(nižšího alkylaminu), N-nižší alkyl-N-nižší alkoxyaminu, trifluormethylu nebo methoxymethylu. Navíc, termín "heteroaryl" se vztahuje na heteroarylovou skupinu substituovanou jednou skupinou ureido, methylsulfonylu, pyrimidinyly, pyridinyly, pyridazinyly, morfolinyly, fenyl-nižší alkoxy, fenyl-nižší alkenylu nebo cykloalkyl-nižší alkylu. Navíc heteroarylová skupina může být substituována nahrazením jakýchkoliv dvou přilehlých atomů vodíku seskupením atomů, čímž vznikne kondenzovaný benzenový kruh. Příklady heteroarylu zahrnují pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiadiazolyl, oxadiazolyl, furanyl, thiofenyl, 5-methylthiofen-2-yl, 5-nitrothiofen-2-yl, 5-methylfuranyl, benzofuranyl, benzothiofenyl, apod. a jiné jak je ukázáno zde.

Termín "heterocyklická skupina" se vztahuje na nasycený nebo nenasycený monocyklický kruhový radikál mající od čtyř do sedmi atomů v kruhu, z kterých je jeden atom dusíku nebo kyslíku; jeden nebo dva atomy kruhu jsou další heteroatomy nezávisle vybrané z S, O a N; a zbývající jsou atomy uhlíku, radikál, který je připojený ke zbytku molekuly via jakékoliv atomy kruhu, a který je případně substituován buď na atomu dusíku nebo atomu uhlíku dalším radikálem vybraným ze skupiny obsahující aryl(nižší alkyl),

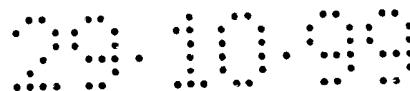
alkoxykarbonyl, nižší alkyl, halo(nižší alkyl), amino(nižší alkyl), hydroxy-substituovaný nižší alkyl, hydroxy skupinu, nižší alkoxy skupinu, halogen, amino skupinu, nižší alkylamino skupinu a amino skupinu, (nižší alkyl)amino nebo alkanoylamino, který má od jednoho do osmi atomů uhlíku, ve kterých amino skupina může být dále substituována alkanoylem z od jednoho do osmi atomů uhlíku, α -aminokyselinou nebo polypeptidem. Příklady heterocyklické skupiny zahrnují pyrrolidin, tetrahydrofuran, dihydropyrrol, isoxazolidin, oxazolidin, tetrahydropyridin, piperidin, piperazin, morfolin, thiomorfolin, aziridin a azetidin a ty dodatečně popsán zde.

Termín "heterocyklická skupina-nižší alkyl" se vztahuje na nižší alkylový radikál, jak je níže definován, substituovaný heterocyklickou skupinou, jak je výše definována, nahrazením jednoho atomu vodíku. Příklady cykloalkyl-nižší alkyl zahrnují pyrrolidinylmethyl, piperidinylethyl, apod.

Termín "nižší alkyl", jak je užíván zde, se vztahuje na nasycený, nerozvětvený nebo rozvětvený řetězec uhlovodíkových radikálů obsahující od jednoho do šesti atomů uhlíku včetně, které mohou být nesubstituovány nebo substituovány nezávislým nahrazením jednoho, dvou nebo tří atomů uhlíku skupinami Cl, Br, F, I, kyano, karboxamido, hydroxy, nižší alkoxy, amino, nižší alkylamino, di(nižší alkylamino) nebo N-nižší alkyl-N-nižší alkyloxyamino. Příklady nižšího alkylu zahrnují, ale nejsou omezeny, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, *n*-butyl, *tert*-butyl, neopentyl, *n*-hexyl, hydroxyethyl, methoxymethyl, trifluormethyl, 3-kyanopropyl, 3-karboxamidopropyl, apod. V určitých případech je skupina "C₁-C₆alkyl" popsána a má podobný význam jako popsán výše pro nižší alkyl, ale je více specificky uvedena. Podobně termín "C₀-C₆alkyl" indikuje atomy uhlíku, které mohou být přítomny v alkylovém řetězci včetně žádného atomu uhlíku. Tyto termíny jsou také příslušné k arylu nebo heteroarylu nebo jiné generické skupině a představují nebo mají stejný význam jako například "arylalkyl" nebo "heteroarylalkyl".

Termín "nižší alkenyl", jak je používán zde, se vztahuje na mononenasycený nerozvětvený nebo rozvětvený řetězec uhlovodíkových radikálů obsahujících od dvou do šesti atomů uhlíku včetně, ale není to omezeno, vinyl, propenyl, *n*-butenyl, *i*-butenyl, *n*-pentenyl a *n*-hexenyl. Tyto proměnné jsou také označovány jako například C₂-C₆alkenyl.

Termín "nižší alkoxy" se vztahuje na nižší alkylový radikál, který je připojen na molekulu via etherovou vazbu (jmenovitě přes atom kyslíku) jako například methoxy skupina, ethoxy skupina, propoxy skupina, 2-propoxy skupina, 2-methyl-2-propoxy skupina,



tert-butoxy skupina, pentyloxy skupina, hexyloxy skupina, izomerní formy z nich apod. Tento termín je také popsán jako C₁-C₆alkyloxy.

Termín "nižší alkynyl", jak je užit zde, se vztahuje na nerozvětvený nebo rozvětvený řetězec uhlovodíkových radikálů vlastních jednoduchou trojnou vazbu a obsahující od dvou do šesti atomů uhlíku včetně, ale není to omezeno, ethynyl, propynyl, *n*-butynyl, *n*-petnynyl a *n*-hexynyl. Tento termín je také popsán jako C₂-C₆alkynyl.

Termín "savec" má svůj běžný význam a zahrnuje lidi.

V dalším aspektu předloženého vynálezu jsou uvedeny farmaceutické přípravky, které obsahují sloučeninu předloženého vynálezu v kombinaci s farmaceuticky přijatelným nosičem.

Předložený vynález zahrnuje jednu nebo více sloučenin, jak je vyloženy výše, formulované do přípravků dohromady s jedním nebo více netoxickými, fyziologicky snesitelnými nebo přijatelnými ředícími roztoky, nosiči, adjuvans nebo vehikuly, které se zde společně označují jako ředící roztoky pro parenterální injekce, pro perorální aplikaci v pevné nebo tekuté formě, pro rektální nebo místní aplikaci, apod. Jak je velmi dobře známo v oboru, sloučenina předloženého vynálezu může existovat v různých formách včetně farmaceuticky přijatelných solích, amidů apod.

Přípravky mohou být připraveny, tak že bude podáno přesné množství sloučeniny nebo sloučenin vynálezu. Následující regulace dávek jsou myšleny tak, aby poskytl optimální terapii: i.v. infúze: 0.1-250 nmol/kg/min., výhodně od 1-50nmol/kg/min.; perorálně: 0.01-250 μMol/kg/denně, výhodně od asi 0.1-50 μMol/kg/denně; tyto perorální molární rozpětí podání dávky odpovídají 0.005-125 mg/kg/denně, výhodně 0.05-25 mg/kg/denně. Pro ošetření akutních poruch je výhodný intravenózní způsob aplikace léku; výhodné je ošetření chronických poruch způsobem perorálním pomocí tabletky nebo formulace trvale uvolňující se.

"Farmaceuticky přijatelný amid" se vztahuje na farmaceuticky přijatelné, netoxické amidy sloučenin předloženého vynálezu, které zahrnují amidy formované s vhodnými organickými kyselinami nebo s aminokyselinami, včetně krátkých peptidů skládajících se z od jedné do šesti aminokyselin spojených amidovými vazbami, které mohou být rozvětvené nebo lineární, přičemž aminokyseliny jsou vybrány nezávisle z takových aminokyselin vyskytujících se v přírodě jako například glycin, alanin, leucin, valin, fenylalanin, prolin, methionin, tryptofan, asparagin, aspartová kyselina, glutamová kyselina, glutamin, serin, threonin, lysin, arginin, tyrosin, histidin, ornithin, apod.

Termín „Farmaceuticky přijatelné soli,, se vztahuje na farmaceuticky přijatelné, netoxické, anorganické nebo organické kyseliny adičních solí sloučenin předloženého vynálezu, jak je popsáno ve větších detailech níže.

Termín „z nich substituované verze,, se vztahuje na ty generické skupiny takové jako aryl nebo heteroaryl nebo heterocykl, které mají substituenty u arylu, heteroarylu, heterocyklické nebo jiné typy, které jsou obměňované v chemicky přijatelných pozicích a jak jmenované nebo osvětlené na příkladech zde.

Sloučeniny předloženého vynálezu mohou být použity ve formě farmaceuticky přijatelných solí pocházejících z anorganických nebo organických kyselin. Tyto soli zahrnují, ale není to omezeno, následující: acetat, adipat, alginat, aspartat, benzoat, benzensulfonat, bisulfat, butyrat, kafrat, kafrosulfonat, citrat, cyklopentanpropionat, diglukonat, dodecylsulfat, ethansulfonat, flavianat, fumarat, gluchoheptonat, glycerofosfat, hemisulfat, heptonat, hexonoat, hydrochlorid, hydrobromid, hydrojodid, 2-hydroxy-ethansulfonat, laktat, maleat, methansulfonat, nikotinat, 2-naftalensulfonat, oxalat, palmat, pektinat, persulfat, 3-fenylpropionat, fosfat, pikrat, pivalat, propionat, sukcinat, tartrat, thiokyanat, p-toluensulfonat a undekanoat.

Vhodné kationtové soli jsou také snadno připravovány konvenčními procedurami takovými jako reakcí kyseliny vzorce (I) s vhodným množstvím báze takové jako alkalický hydroxid nebo hydroxid kovů alkalických zemin například sodík, draslík, lithium, vápník nebo hořčík, nebo s organickou bází takovou jako amin například dibenzylethylendiamin, cyklohexylamin, dicyklohexylamin, triethylamin, piperidin, pyrrolidin, benzylamin, apod., nebo s kvartérním hydroxidem amonným takovým jako hydroxid tetramethylamonný apod. Také bazické skupiny obsahující atom dusíku mohou být kvarternizovány takovými agens jako nižší alkyhalogenid takový jako methyl, ethyl, propyl a butyl chloridy, bromidy a jodidy; dialkylsulfaty; halogenidy s dlouhými řetězci takové jako decyl, lauryl, myristyl a stearyl chloridy, bromidy a jodidy; arylalkylhalogenidy jako benzyl a fenethylbromidy a jiné. Ve vodě nebo v oleji rozpustné nebo dispergovatelné produkty jsou také takto získány.

Soli předloženého vynálezu mohou být syntetizovány ze sloučenin vzorce (I) nebo (II), které obsahují bazické nebo kyselé části, konvenčními způsoby takovými jako reakcí volné báze nebo kyseliny se stechiometrickými množstvími nebo s přebytkem požadované soli formující anorganickou kyselinu nebo bázi ve vhodném rozpouštědle nebo v různých kombinacích rozpouštědel.

Dále zahrnuté v rozsahu předloženého vynálezu jsou též farmaceutické přípravky obsahující jednu nebo více sloučenin vzorce (I) připravených a formulovaných v kombinaci s jedním nebo více netoxickými farmaceuticky přijatelnými nosiči přípravků ve způsobu popsaném níže.

Přípravky vhodné pro parenterální injekci mohou obsahovat farmaceuticky přijatelné sterilní vodné nebo bezvodé roztoky, disperze, suspenze nebo emulze a sterilní zásypy pro překonstituování do sterilních injikovatelných roztoků nebo disperzí, suspenzí nebo emulzí a sterilních zásypů. Příklady vhodných vodných nebo bezvodých nosičů, ředících roztoků, rozpouštědel nebo vehikulů zahrnují vodu, ethanol, polyoly (propylenglykol, polyethylenglykol, glycerol, apod.), z nich vhodné směsi, rostlinné oleje (takové jako olivový olej) a injikovatelné organické estery takové jako ethylester. Vlastní fluidita může být udržována například použitím povlaku takového jako lecithin, v případě disperze udržováním požadované velikosti částic a použitím surfaktantů.

Tyto přípravky mohou také obsahovat adjuvans takové jako chránící, zvlhčující, emulgační a dispergující agens. Prevence proti působení mikroorganismů může být zajištěna různými antibakteriálními a antifungálními agens například parabeny, chlorbutanolem, fenolem, kyselinou sorbovou apod. Může být také žádoucí zahrnout izotonické agens například cukr, chlorid sodný apod. Prolongace absorpce injikovatelné farmaceutické formy může být způsobena používáním agens zpochťujících absorpci například monostearatem hlinitým a želatinou.

Pokud je požadováno a pro účinnější distribuci mohou být sloučeniny včleněny do pomalu uvolňujících se systémů nebo do systémů cílově doručujících takových jako matrice polymerů, lipozómy a mikrosféry. Mohou být sterilizovány například filtrací přes filtr zadržující bakterie nebo včleněním sterilizujících agens do formy sterilních pevných přípravků, které mohou být rozpouštěny ve sterilní vodě nebo v některém jiném sterilním, injikovatelném médiu bezprostředně před použitím.

Formy pevné dávky pro perorální aplikaci mohou zahrnovat tobolky, tablety, pilulky, zásypy a granule. V takových pevných dávkovacích formách je účinná sloučenina přimíchána s alespoň jedním obvyklým inertním vehikulem (nebo nosičem) takovým jako citrat sodný, fosfat divápenatý a dodatečně (a) plnidly nebo nastavovacími plnidly jako například škrob, laktóza, sacharóza, glukóza, mannitol a kyselina orthokřemičitá; (b) pojivy jako například karboxymethylcelulosa, alginaty, želatina, polyvinylpyrrolidon, sacharóza a klovatina; (c) zvlhčovacími prostředky jako například glycerol; (d) dezintegrujícími prostředky jako

například agar-agar, uhličitán vápenatý, bramborový nebo tapiokový škrob, kyselina alginová, určitý komplex silikátů a uhličitán vápenatý; (e) inhibitory roztoků jako například parafin; (f) akcelerátory absorpce jako například kvarterní amoniové sloučeniny; (g) smáčecí prostředky jako například cetylalkohol a glycerolmonostearat; (h) adsorbenty jako například kaolin, bentonit; a (i) mazivy jako například mastek, stearat hořečnatý, pevné polyethylenglykoly, natriumlaurylsulfat nebo směsi z nich. V případě tobolek, tabletek a pilulek mohou také dávkovací formy obsahovat tlumivé agens.

Pevné přípravky podobného typu mohou být také používány jako plnidla v lehce naplněných a hustě naplněných želatinových tobolek použitím takových excipientů jako laktóza nebo mléčný cukr, jakož i vysokých relativních molekulových hmotností polyethylenglykolů, apod.

Formy pevné dávky takové jako tabletky, dražé, tobolky, pilulky a granule mohou být připraveny s povlaky a pouzdry takovými jako enterické povlaky a s jinými dobře známými v oboru. Formy pevné dávky mohou obsahovat pacifikující agens a mohou také být prosty takových složení, které uvolňují účinnou sloučeninu nebo sloučeniny v určité části intestinálního traktu do jisté míry zpožděné. Příklady zalitých přípravků, které mohou být používány, jsou polymerní látky a vosky.

Aktivní sloučeniny mohou být také v mikrozapouzdřené formě, pokud je to vhodné, s jedním nebo více shora uvedenými nosiči.

Formy tekuté dávky pro perorální aplikaci zahrnují farmaceuticky přijatelné emulze, roztoky, suspenze, sirupy a léčebné nápoje. Kromě aktivních sloučenin mohou formy tekuté dávky obsahovat inertní ředící roztoky běžně používané v oboru takové jako voda nebo jiná rozpouštědla, solubilizující agens a emulgátory jako například ethylalkohol, isopropylalkohol, uhličitán ethylnatý, acetat ethylnatý, benzylalkohol, benzyl-benzoat, propylenglykol, 1,3-butylenglykol, dimethylformamid, oleje, zejména bavlníkový olej, olej z podzemnice olejné, kukuřičný klíčený olej, olivový olej, ricínový olej a sezamový olej, glycerol, tetrahydrofurfurylalkohol, polyethylenglykoly a estery mastných kyselin sorbitanu nebo směsi těchto látek, apod.

Vedle takových inertních ředících roztoků, tyto formy tekuté dávky mohou zahrnovat také adjuvans takové jako detergenty, emulgační a suspenzační agens, neutralizační agens vápněním, aromatizační prostředky a vonné prostředky.

Suspenze, kromě aktivních sloučenin, mohou obsahovat suspenzační prostředky jako například ethoxylované isostearylalkoholy, polyoxyethylensorbitol a estery sorbitanu,



mikrokrystalickou celulózu, metahydroxid hlinitý, bentonit, agar-agar a tragakant, nebo směsi těchto látek, apod.

Přípravky pro rektální nebo vaginální aplikace jsou výhodně čípky, které mohou být připraveny mícháním sloučenin podle tohoto vynálezu s vhodnými nedráždivými excipienty nebo nosiči takovými jako kakaové máslo, polyethylenglykol nebo voskový čípek, které jsou pevné při běžné teplotě, ale tekuté při teplotě těla a proto se rozpustí v konečníku nebo ve vaginální kavitě a uvolňují účinné komponenty.

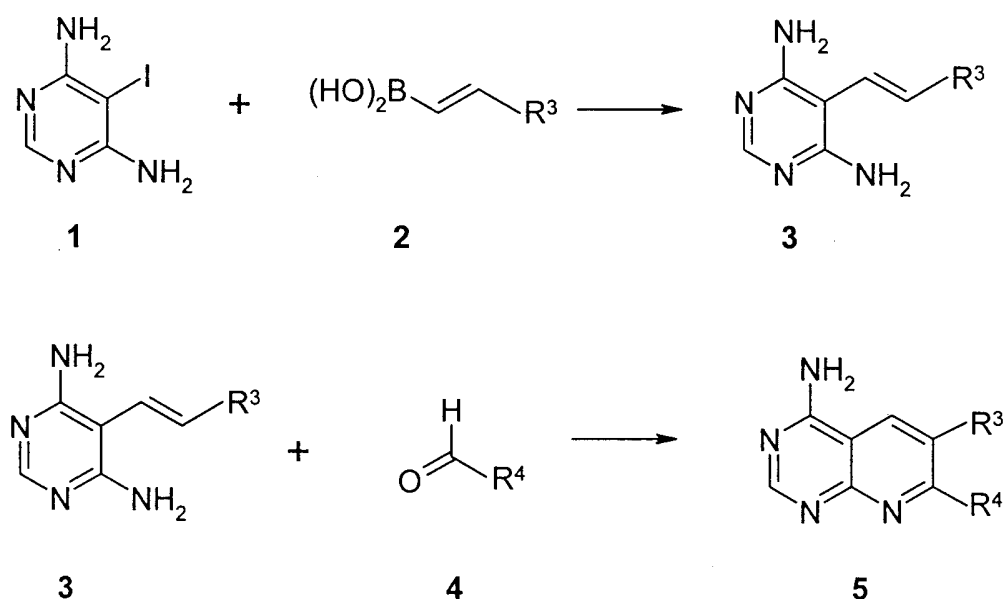
Formy dávky pro topickou a transdermální aplikaci sloučeniny podle tohoto vynálezu dále zahrnují masti, pasty, krémy, tekuté formy ke zevnímu použití, gely, zásypy, roztoky, spreje, inhalační prostředky nebo transdermální náplasti. Transdermální aplikace via transdermální náplast je zejména účinná a výhodná forma dávky předloženého vynálezu. Účinná složka je přimíchána za sterilních podmínek s farmaceuticky přijatelným nosičem a jakýmkoliv potřebným ochranným prostředkem, pufrem nebo hnacími látkami podle potřeby. Je známo, že některé agens mohou vyžadovat speciální manipulaci při přípravě formulací transdermálních náplastí. Například sloučeniny, které jsou těkavé v přirozené formě mohou vyžadovat příměs se speciálně vytvořeným agens nebo se speciálně naplněním materiálem k zajištění správného doručení dávky. Navíc sloučeniny, které jsou rychle absorbovány skrz kůži mohou vyžadovat formulace s absorpci brzdícími agens nebo bariérami. Oftalmické formulace, oční masti, zásypy a roztoky jsou také zamýšleny jako, že jsou v rozsahu tohoto vynálezu.

Předložené sloučeniny mohou být také aplikovány ve formě lipozómů. Jak je známo v oboru, lipozómy jsou obecně odvozeny od fosfolipidů nebo jiných látek lipidů. Lipozómy jsou formovány monolamelárními nebo multilamelárními hydratovanými tekutými krystaly, které jsou dispergovány ve vodném médiu. Jakýkoliv netoxický, fyziologicky přijatelný a metabolizovatelný lipid schopný formování lipozómů může být používán. Předložené přípravky ve formě lipozómu mohou obsahovat, kromě sloučenin předloženého vynálezu, stabilizační prostředky, ochranné prostředky, excipienty, apod. Výhodné lipidy jsou fosfolipidy a fosfatidylcholíny (lecithiny), jak přírodní tak i syntetické. Způsoby k formování lipozómů jsou známy v oboru. K nahlédnutí například v Prescott, *Ed., Methods in Cell Biology*, Volume XIV, Academic Press, New York, N. Y., (1976), strana 33 *et seq.*

Syntetické metody

Sloučeniny a postupy předloženého vynálezu budou lépe pochopeny ve spojení s následujícími syntetickými schémata 1 a 2, které ilustrují způsoby, kterými mohou být sloučeniny připraveny. Skupiny substituentů R^1 , R^2 , R^3 a R^4 jsou jak byli definovány výše, jestliže ne je to poznamenáno.

Schéma 1

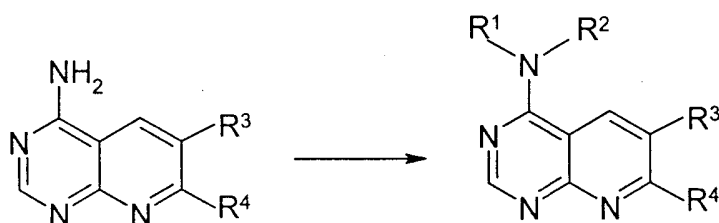


V souhlasu se schéma 1 jsou připraveny sloučeniny vzorce (II), ve kterém substituenty R^1 a R^2 jsou vodík. Výchozí látka 4,6-diamino-5-jodpyrimidin (1) se nechá reagovat s derivátem kyseliny ethenylboronové (2), ve kterém substituent R^3 je nižší alkyl, nižší alkenyl, nižší alkynyl, aryl, arylalkyl, heterocyklická skupina nebo heteroaryl nebo z nich substituované verze, za přítomnosti tetrakis(trifenylfosfin)palladia nebo jiného vhodného komplexu palladia a vodné báze alkalických kovů nebo hydrogenuhličitanu draselného například výhodně pufovaný hydrogenuhličitanem sodným nebo draselným při refluxu po dobu od asi 8 hodin asi 24 hodin, čímž se připraví sloučenina (3). Sloučenina (1) se může připravit z 4,6-diaminopyridinu reakcí s jodem v DMF při teplotě od okolo 40°C do asi 50°C po dobu asi 24 hodin za přítomnosti uhličitanu draselného. Sloučenina obecného vzorce (2) se může připravit reakcí R^3 -substituovaného acetylenu s katecholboranem v takovém

rozpoštědile jako je THF. R^3 -substituované-acetyleny mohou být připraveny podle různých postupů uvedených v literatuře takových jako například Van Hijfte *et al.*, Tetrahedron Letters, **1989**, 30; 3655; Tao *et al.*, *J. Org. Chem.*, **1990**, 55: 63; a Rossi *et al.*, Gazz. Chim. Ital., **1990**, 120: 783-791.

Sloučenina (3) se pak nechá reagovat se sloučeninou aldehydu (4), ve které substituent R^4 je aryl, heteroaryl nebo heterocyklická skupina, čímž se připraví sloučenina (5) ve vhodném bezvodém rozpouštědle, za podmínek Suzukiho reakce takových jako difenylether, 1,2,4-trichlorbenzen, toluen, apod., za přítomnosti 4•A molekulárních síťových filtrů k adsorbování vody z reakce, při refluxu po dobu od asi 2 do asi 24 hodin. Sloučeniny (5) jsou sloučeniny vzorce (II), ve kterém substituenty R^1 a R^2 jsou vodík. Sloučeniny připravené podle schéma 1 se mohou dále nechat reagovat s vhodným redukčním činidlem takovým jako vodík za přítomnosti katalyzátoru nebo jiného redukčního činidla k získání 5,6 a/nebo 7,8 redukovaných verzí sloučeniny vzorce (II). Navíc redukce může probíhat za vzniku jednoduchých vazeb na pozicích 5,6 a 7,8 a dvojně vazby mezi uhlíky 6,7. V předešlých případech se formují stereoizomery a jsou také zahrnuty v rozsahu vynálezu. Tyto izomery se mohou izolovat konvenčními prostředky.

Schéma 2



V souhlasu se schéma 2 se sloučeniny vzorce (II), ve kterém jeden nebo oba dva substituenty R^1 a R^2 jsou nižší alkyl, arylalkyl nebo acyl, mohou připravit reakcí sloučeniny (5) s vhodným činidlem. Je možné připravit požadovaný derivát sloučeniny vzorce (I), ve kterém substituenty R^1 a R^2 jsou oba atomy vodíku, ze sloučeniny vzorce (I) nebo (II), ve kterých substituenty R^1 a R^2 nejsou jeden i druhý atomy vodíku. Pokud je substituent R^1 nebo R^2 nižší alkyl může být příprava sloučenin docílena reakcí volné amino skupiny s vhodným alkylačním činidlem takovým jako například alkylhalogenid, alkylmethansulfonát nebo alkyl-p-toluensulfonát, za přítomnosti báze takové jako triethylamin nebo uhličitán draselný ve vhodném rozpouštědle takovém jako například methylenchlorid nebo THF. Pokud je substituent R^1 nebo R^2 acyl může být příprava sloučenin docílena reakcí volné amino skupiny s vhodným, například, arylalkylhalogenidem, alkylmethansulfonátem nebo alkyl-p-

toluensulfonatem, za přítomnosti báze takové jako triethylamin nebo uhličitán draselný ve vhodném rozpouštědle takovém jako například methylenchlorid nebo THF. Pokud je substituent R^1 nebo R^2 arylalkyl může být příprava sloučenin docílena reakcí volné amino skupiny s vhodným anhydridem kyseliny, s acylhalogenidem takovým jako acylchlorid, nebo aktivovanou acylovou skupinou takovou jako acylkyanid, s acylazidem nebo thiolesterem, za přítomnosti báze takové jako triethylamin nebo uhličitán draselný ve vhodném rozpouštědle takovém jako například methylenchlorid nebo THF. Pokud jsou substituenty R^1 a R^2 spojeny dohromady s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, čímž vznikne pěti až sedmi členný kruh, případně obsahující další atom kyslíku nebo dusíku, může být sloučenina připravena reakcí prekursoru mající atom halogenu místo amino skupiny na pozici 4 s sloučeninou pěti až sedmi členného kruhu případně obsahujícího další atom kyslíku nebo dusíku. Příklady takových sloučenin zahrnují, ale nejsou omezeny, morfolin, piperidin, pyrrolidin, piperazin, thiomorfolin, apod. Také tento alternativní postup může být používán k připravení alkyl substituovaných aminosloučenin například reakcí chlor-sloučenin s monosubstituovaným nebo disubstituovaným aminem takovým jako například diethylamin, allylamin, dibutylamin. Tato reakce se snadno provádí v takovém rozpouštědle jako například methylenchlorid, za přítomnosti terciárního aminu. Prekursor mající atom halogenu místo amino skupiny na pozici 4 může být připraven substitucí 6-amino-4-chlor-5-jodpyrimidin za 4,6-diamino-5-jodpyrimidin (sloučenina (1) schéma 1) a následným postupem podle schéma 1.

Způsob inhibice kinasy

V dalším aspektu předloženého vynálezu je uveden způsob inhibice adenosinkinasy. V souhlasu s tímto způsobem je enzym adenosinkinasy vystaven účinnému inhibičnímu množství sloučeniny inhibitoru adenosinkinasy předloženého vynálezu. Takové výhodné sloučeniny pro použití ve způsobu jsou stejné jako ty uvedené dříve. Prostředky pro stanovení účinného inhibičního množství jsou velmi dobře známy v oboru.

Adenosinkinasa, aby byla inhibována, může být lokalizována *in vitro*, *in situ* nebo *in vivo*. Tam, kde je adenosinkinasa lokalizována *in vitro*, je kontaktována sloučeninou inhibitoru, typicky přidáním sloučeniny do vodného roztoku obsahujícího enzym, adenosin substrátu značený radioaktivním izotopem, chlorid hořečnatý a ATP. Enzym může existovat v intaktních buňkách nebo v izolovaných subcelulárních frakcích obsahujících enzym. Enzym je pak udržován za přítomnosti inhibitoru po periodu času a za vhodných fyziologických podmínek. Prostředky pro stanovení udržovacích časů jsou dobře známy v oboru a záleží

mezi jinými věcmi také na koncentracích enzymu a fyziologických podmínkách. Vhodné fyziologické podmínky jsou ty podmínky nezbytné k udržování životaschopnosti adenosinkinasy a zahrnují teplotu, kyselost, tonicitu, apod. Inhibice adenosinkinasy může být provedena například podle standardních postupů dobře známých v oboru (Yamada *et al.*, *Comp. Biochem. Physiol.* 1982, **71B**:367-372).

Tam, kde je adenosinkinasa lokalizována *in situ* nebo *in vivo*, je typicky aplikována do tekuté perfundované tkáně obsahující enzym. Tato tekutina může být přirozeně vyskytující se tekutina taková jako krev nebo plazma nebo umělá tekutina taková jako fyziologický roztok, Ringerův roztok, apod. Proces inhibice adenosinkinasy *in vivo* je zejména užitečný u savců takových jako lidí. Podávání sloučeniny inhibitoru je typicky docíleno parenterální (například: intravenózní injekce nebo perorálně) aplikací sloučeniny. Aplikuje se účinné inhibiční množství nebo účinné terapeutické množství.

"Terapeuticky účinným množstvím" sloučeniny vynálezu je míněno dostatečné množství sloučeniny k podrobení účinku nebo ke zmírnění příslušných poruch adenosinkinasy nebo těch onemocnění či stavů, které jsou zlepšovány inhibicí adenosinkinasy a zvýšených hladin adenosinu, při rozumném poměru užitek/riziko, použitelné na jakékoliv lékařské ošetření. Nicméně bude srozuměno, že celkové denní užívání sloučenin a přípravků předloženého vynálezu záleží na rozhodnutí ošetřujícího lékaře na základě zdravého lékařského úsudku. Specifická terapeuticky účinná hladina dávky pro jakéhokoliv konkrétního pacienta bude záležet na různých faktorech zahrnujících poruchu, která je ošetřována a sílu poruchy; aktivitě používané specifické sloučeniny; používání specifického přípravku; věku, tělesné váze, celkovém zdraví, rodě a životosprávě pacienta; době aplikace, způsobu aplikace a míře exkrece používané specifické sloučeniny; době trvání ošetření; podávání léků v kombinaci nebo shodnosti s používanou specifickou sloučeninou; a podobných faktorech dobře známých v lékařské praxi a schopnostech ošetřujícího lékaře.

Sloučeniny předloženého vynálezu inhibují aktivitu adenosinkinasy *in vitro* a *in vivo*. Aktivita adenosinkinasy *in vitro* může být měřena použitím jakýchkoliv standardních postupů dobře známých v oboru. Například, buňky obsahující adenosinkinasu takové jako buňky lidského neuroblastomu IMR-32 jsou kultivovány za přítomnosti a absence inhibitoru. Inhibice je měřena jako schopnost k inhibici fosforylace endogenního nebo zevně aplikovaného ^{14}C -adenosinu těmito buňkami. Buňky mohou být intaktní nebo porušené. Specifita inhibiční aktivity adenosinkinasy je stanovena studováním účinků inhibitorů na

vazebný receptor A1 a A2 α adenosinu, na aktivitě adenosindeaminasy a na transportu adenosinu.

Sloučeniny předloženého vynálezu jsou efektivní při inhibici aktivity adenosinkinasy *in vivo*. Četné zvířecí modely pro studování aktivity adenosinkinasy a afektů inhibice takové aktivity jsou dobře známy v oboru. Příkladem jsou inhibitory adenosinkinasy, o kterých byli podány zprávy, že chrání hlodavce (například myši a krysy) před záchvaty vyvolané podkožní aplikací pentylentetrazolu (PTZ). Typicky hlodavci jsou injektováni různými dávkami podaného inhibitoru následované, při různých časech, podkožní aplikací od asi 10 do asi 500 miligramů na kilogram PTZ. Injektovaná zvířata jsou pak pozorována od počátku záchvatů.

Sloučeniny vynálezu byly testovány *in vivo* testem s horkou plotnou na analgesii savců takových jako myši. Například sloučeniny z příkladů 55, 103 a 104, v postupu popsaném rovněž níže, byly testovány 30 minut po předběžném ošetření podáním léku (30 $\mu\text{mol/kg}$ i.p.) na latenci do desátého skoku (v sekundách). Čím delší počet sekund, tím účinnější je podání léku při maskování bolesti pociťované od horké plotny. Sloučenina 55 měla za výsledek 132,86 sekund vztahující se k samotnému vehikulu, který měl $72,76 \pm 10,51$ sekund. Sloučenina 103 měla za výsledek 103,29 sekund. Sloučenina 104, když byla testována, měla za výsledek bezvýznamných 62,44 sekund a bude znovu testována na dalších modelech bolesti. Sloučeniny vynálezu jsou proto silně účinnými odstraňovateli bolesti, jakož i inhibitory adenosinkinasy jak bylo demonstrováno na tomto zvířecím modelu a dodatečných zkoumáních popsaných níže.

Zkoumání myši na testu s horkou plotnou

Samčí myši CF1 (Charles River) přibližně 25-30 g tělesné hmotnosti jsou předběžně ošetřeny 10ml/kg testovacích sloučenin, i.p. nebo p.o., ve skupinách o 8 zvířatech na dávku. Na konci předběžného ošetření jsou myši umístěny do zařízení individuálně "Omnitech Electronics Automated 16 Animal Hot Plate Analgesia Monitor" (Columbus, OH; Model AHP16AN), 9.8 x 7.2 x 15.3 cm (délka x šířka x výška) plastického ohrazení na vrchu měděné desky vyhřívané do 55°C. Infračervené senzory lokalizované blízko vrchu každého ohrazení zaznamenávají protínání paprsků, které se objevují v případě, že se myši nedotýkají zahřívaného povrchu. Časy latence pro každý skok jsou automaticky zaznamenávány a latence na první i desátý skok jsou použity pro analýzu dat. Myši, které nedosáhnou kritéria



10 skoků za 180 sekund jsou okamžitě přesunuty z horké plotny, aby se vyhnulo poškození tkáně a je jim přidělena maximální hodnota 180 sekund jako jejich latence na desátý skok.

Četné jiné zvířecí modely aktivity adenosinkinasy byly popsány [K nahlédnutí například, Davies *et al.*, *Biochem. Pharmacol.*, **33**:347-355 (1984); Keil *et al.*, *Eur. J. Pharmacol.*, **271**:37-46 (1994); Murray, *et al.*, *Drug Development Res.*, **28**: 410-415 (1993)].

Četné sloučeniny inhibitoru předloženého vynálezu byly testovány *in vitro* a bylo zjištěno, že k inhibují aktivitu adenosinkinasy. Výsledky některých reprezentativních studií jsou ukázány níže v tabulce 1. Údaje ukazují, že sloučeniny inhibují adenosinkinasu.

Tabulka 1

Inhibice adenosinkinasy provedená reprezentativními sloučeninami vynálezu

Sloučeniny příkladu číslo	IC ₅₀ (nM)
2	73
3	185
6	467
9	115
10	317
15	11
36	250
38	45
55	5
59	117
62	30
63	200
78	25
98	95
103	33
104	8

Způsob ošetření cerebrální ischemie, epilepsie, nocipercepce(nocicepce)(bolesti), inflamace včetně takových stavů jako septický šok způsobený infekcí sepse

V dalším aspektu předloženého vynálezu je uveden způsob léčení cerebrální ischemie, epilepsie, nocipercepce nebo nocicepce, bolesti, inflamace včetně takových stavů jako septický šok způsobený infekcí sepse u lidí nebo nižších savců, vyznačující se tím, že zahrnuje aplikaci terapeuticky účinného množství sloučeniny savci.

U určitých poruch byly pozorovány změny v celulární aktivitě adenosinkinasy. Bylo zjištěno, že se aktivita adenosinkinasy snižuje, vztaženo k normálním játrům, u různých krysích hepatomas: aktivita enzymu poskytujícího negativní korelaci s mírou růstu tumoru (Jackson, *et al.*, *Br. J. Cancer*, 1978, **37**: 701-713). Aktivita adenosinkinasy byla také redukována při regeneraci jater po parciální hepatektomii u experimentálních zvířat (Jackson,



et al., *Br. J. Cancer*, 1978, **37**: 701-713). Bylo zjištěno, že aktivita adenosinkinasy erythrocytu je redukována u pacientů s dnou. (Nishizawa, *et al.*, *Clin. Chim. Acta* 1976, **67**:15-20). Aktivita adenosinkinasy lymfocytu byla snížena u pacientů infikovaných virem lidské imunodeficiency (HIV) projevujícím se symptomy AIDS a byla zvýšena u asymptomatických HIV-séropozitivních a HIV-séronegativních vysoce rizikových osob v porovnání s normálními zdravými kontrolami (Renouf, *et al.*, *Clin. Chem.* 1989, **35**: 1478-1481). Bylo navrženo, že měření aktivity adenosinkinasy je užitečné prokázat při monitorování klinického vývoje pacientů s infekcí HIV (Renouf, *et al.*, *Clin. Chem.* 1989, **35**: 1478-1481). Infekce sepse může vést k soustavnému zánětlivému syndromu (SIRS) charakterizovaného zvýšením produkce cytokinu, neutrofilní akumulací, hemodynamickými účinky a poškozením tkání nebo smrtí. Schopnost inhibitoru adenosinkinasy pozvednout hladiny adenosinu v tkáních byla demonstrována na zlepšených symptomech syndromu, díky tomu, že známe protizánětlivé účinky adenosinu (Firestein, *et al.*, *J. of immunology*, 1994, 5853-5859). Očekává se, že inhibitory adenosinkinasy budou schopny pozvednout hladiny adenosinu a zmírní bolestivé stavy, poněvadž bylo demonstrováno, že aplikace adenosinu nebo jeho analog má za výsledek antinocicepci nebo antinocipercepci (Swaynok, *et al.*, *Neuroscience*, 1989, 32: č.3, 557-569).

Následující příklady sloučenin a postupů ilustrují výhodná provedení předloženého vynálezu a nikterak neomezují rozsah vynálezu, který je plně definován formulací patentových nároků.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

4-amino-6-fenyl-7-(p-dimethylaminofenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin

Vzorek 4,6-diamino-5-(2-fenylethenyl)pyrimidinu (150 mg) se suspenduje v 10 ml fenyletheru s 1,2 ekvivalentem 4-(dimethylamino)benzaldehydu (reagencie „R⁴„) a 1,5 g 4-A molekulovém sítu. Roztok se zahřívá na 170°C po dobu 4 hodin, pak se ochladí a rozpouštědlo se odstraní. Zbytek se purifikuje na sloupci chromatografie k získání požadované sloučeniny. IR („infračervená spektroskopie„) (KBr) 3325, 1589, 1555, 1400, 1340, 1196, 819 cm⁻¹; MS („hmotnostní spektroskopie„) *m/z* 342 [M+H]⁺.

4,6-diamino-5-(2-fenylethenyl)pyrimidin se připraví následovně:

1a. 5-jod-4,6-diaminopyrimidin

Monohydrat 4,6-diaminopyrimidinhemisulfatu (26,13 g, 147,5 mmol, Aldrich) a K_2CO_3 (30,58 g, 221,3 mmol) se suspenduje ve vodě (400 ml). Do této suspenze se přidá roztok jodu (41,19 g, 162,3 mmol) v DMF (100 ml). Směs se zahřívá při 45°C po dobu 23 hodin. Po ochlazení se přidá 2 M roztok $Na_2S_2O_3$ (15 ml) do zchlazeného přebytku jodu. Bílý produkt se pak jímá, promyje vodou (3 x 20 ml) a suší za vysokého vakua k získání 33,1 g požadované sloučeniny (90%).

1b. 2-fenylethenylboronová kyselina (reagencie „R³„)

Fenylacetylen (5 mmol, Aldrich) se rozpustí v 5 mL suchého THF a přidá se po kapkách katecholboran (5 ml, 1 M v THF, Aldrich) při teplotě 0°C. Roztok se zahřívá do refluxu po dobu 1,5 hodin a rozpouštědlo se vezme ihned do dalšího kroku.

1c. 4,6-diamino-5-(2-fenylethenyl)pyrimidin

Do roztoku 5-jod-4,6-diaminopyrimidinu (1 mmol, z kroku 1 výše) v 50 ml dioxanu se přidá 2-fenylethenylboronová kyselina (5 mmol), 5% $Pd(PPh_3)_4$ a 1 M Na_2CO_3 (10 ml). Reakční směs se zahřívá po dobu 12 hodin. Rozpouštědlo se odstraní za vakua a zbytek se zředí vodou a extrahuje CH_2Cl_2 (3 x 30 ml). Organická vrstva se koncentruje pod redukováným tlakem a zbytek se suší za vysokého vakua. Surová směs se vystaví na sloupec chromatografie (použitím 5% MeOH, CH_2Cl_2 jako eluentu) k získání požadované sloučeniny. MS m/z: 213 (M+H)⁺.

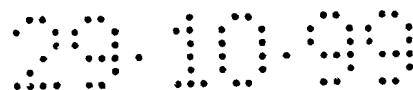
Příklady 2-107

Následujícími postupy příkladu 1, vyjma substituujících reagentů upřesněných níže v tabulce 1 pro reagenty R⁴ a R³ příkladu 1, se připraví sloučeniny příkladů 2-107.

Č. př.	Název	reagencie R ⁴ (pozice 7)	reagenci R ³ (pozice 6)	Data
2	4-amino-6-(4-methylfenyl)-7-(4-dimethylamino)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin	4-(dimethylamino)-benzaldehyd	2-(4-methylfenyl)-ethenyl-boronová kyselina	IR (KBr) 3360, 1660, 1600, 1185, cm ⁻¹ ; MS m/z 356 [M+H] ⁺ .

3	4-amino-6-(4-(dimethylamino)fenyl)-7-(4-(dimethylamino)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin	4-(dimethylamino)-benzaldehyd	2-(4-dimethylaminofenyl)-ethenyl-boronová kyselina	IR (mikroskop) 3325, 1608, 1589, 1560, 1520, 1400, 1358, 1340, 1196, 818 cm ⁻¹ : MS <i>m/z</i> 385 [M+H] ⁺ .
4	4-amino-6-(4-methylfenyl)-7-fenylpyrido[2,3-d]pyrimidin	benzaldehyd	2-(4-methylfenyl)-ethenyl-boronová kyselina	IR (mikroskop) 3325, 1659, 1553, 1340, 1340, 821 cm ⁻¹ : MS <i>m/z</i> 313 [M+H] ⁺ .
5	4-amino-6-(4-methylfenyl)-7-(4-bromfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin	4- brombenzaldehyd	2-(4-methylfenyl)-ethenyl-boronová kyselina	IR (mikroskop) 3325, 1600, 1553, 1340, 1340, 818 cm ⁻¹ ; MS <i>m/z</i> 391[M+H] ⁺ .
6	4-amino-6-(4-(dimethylamino)fenyl)-7-(4-pyridinyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin	pyridin-4-karboxaldehyd	2-(4-dimethylaminofenyl)-ethenyl-boronová kyselina	IR (mikroskop) 3320, 1608, 1560, 1521, 1410, 1344, 818 cm ⁻¹ ; MS <i>m/z</i> 343 [M+H] ⁺ .
7	4-amino-6-(4-(dimethylamino)fenyl)-7-(4-bromfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin	4-brombenzaldehyd	2-(4-dimethylaminofenyl)-ethenyl-boronová kyselina	IR (mikroskop) 3320, 1606, 1562, 1547, 1520, 1340, 1010, 818 cm ⁻¹ ; MS <i>m/z</i> 420 [M+H] ⁺ .

8	4-amino-6-(4-methylfenyl)-7-(4-(5-pyrimidinyl)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin	4-(5-pyrimidinyl)benzaldehyd	2-(4-methylfenyl)-ethenyl-boronová kyselina	IR 3360, 3160, 1600, 1555, 1410, 1345, 820; MS m/z 391 $[M+H]^+$.
9	4-amino-6-(4-methylfenyl)-7-(4-(2-(2-pyridinyl)ethenyl)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin	4-(2-(2-pyridinyl)ethenyl)benzaldehyd	2-(4-methylfenyl)-ethenyl-boronová kyselina	IR 3400, 3320, 3160, 3040, 1595, 1560, 1340; MS m/z 416 $[M+H]^+$.
10	4-amino-6-(4-methylfenyl)-7-(3-pyridinyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin	3-pyridinkarboxaldehyd	2-(4-methylfenyl)-ethenyl)-boronová kyselina	IR 3320, 3360, 3040, 1640, 1550, 1340, 815; MS m/z 314 $[M+H]^+$.
11	4-amino-6-(4-methylfenyl)-7-(thiofen-3-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin	3-thiofenkarboxaldehyd	2-(4-methylfenyl)-ethenyl-boronová kyselina	IR 3440, 3320, 3160, 3100, 1600, 1555, 1335; MS m/z 319 $(M+H)^+$.
12	4-amino-6-(4-methylfenyl)-7-(thiofen-2-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin	2-thiofenkarboxaldehyd	2-(4-methylfenyl)-ethenyl-boronová kyselina	IR 3460, 3360, 3310, 3100, 1600, 1555, 1425; MS m/z 319 $(M+H)^+$.
13	4-amino-6-(4-methylfenyl)-7-(2-pyridinyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin	2-pyridinkarboxaldehyd	2-(4-methylfenyl)-ethenyl-boronová kyselina	IR 3440, 3320, 3170, 1640, 1600, 1555, 1340; MS m/z 314 $(M+H)^+$.
14	4-amino-6-(4-methylfenyl)-7-(3,4-methylenedioxyfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin	3,4-methylenedioxybenzaldehyd	2-(4-methylfenyl)-ethenyl-boronová kyselina	IR 3365, 3120, 1600, 1555, 1440, 1250, 1040; MS m/z 357 $(M+H)^+$.



15	4-amino-6-butyl-7-(thiofen-2-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin	2-thiofenkarboxaldehyd	1-hexenyl-boronová kyselina	IR 3320, 3160, 2955, 2860, 1640, 1560, 1335; MS m/z 285 (M+H) ⁺ .
16	4-amino-6-butyl-7-(thiofen-3-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin	3-thiofenkarboxaldehyd	1-hexenyl-boronová kyselina	IR 3300, 3070, 2950, 2850, 1600, 1565, 1330; MS m/z 285 (M+H) ⁺ .
17	4-amino-6-(4-methylfenyl)-7-(5-bromthiofen-2-yl)-pyrido[2,3-d]-pyrimidin	5-bromthiofen-2-karboxaldehyd	2-(4-methylfenyl)-ethenyl-boronová kyselina	IR 3450, 3300, 3100, 1640, 1600, 1555, 1425; MS m/z 397/399 (M+H) ⁺ .
18	4-amino-6-(4-methylfenyl)-7-(5-methylthiofen-2-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin	5-methylthiofen-2-karboxaldehyd	2-(4-methylfenyl)-ethenyl-boronová kyselina	IR 3460, 3380, 3300, 3150, 1640, 1555, 1445; MS m/z 333 (M+H) ⁺ .
19	4-amino-6-(4-methylfenyl)-7-(4-trifluormethoxy)fenyl)pyrido[2,3-d]-pyrimidin	4-(trifluormethyl)benzaldehyd	2-(4-methylfenyl)-ethenyl-boronová kyselina	IR 3440, 3320, 3180, 1555, 1490, 1340, 820; MS m/z 397 (M+H) ⁺ .
20	4-amino-6-(4-methylfenyl)-7-(3-fenoxyfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin	3-fenoxybenzaldehyd	2-(4-methylfenyl)-ethenyl-boronová kyselina	IR 3400, 3180, 3050, 1555, 1340, 1255, 820; MS m/z 405 (M+H) ⁺ .
21	4-amino-6-(4-methylfenyl)-7-(5-nitrothiofen-2-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin	5-nitro-thiofen-2-karboxaldehyd	2-(4-methylfenyl)-ethenyl-boronová kyselina	IR 3380, 3100, 1595, 1550, 1330, 1260, 815; MS m/z 364 (M+H) ⁺ .
22	4-amino-6-(4-methylfenyl)-7-(4-bromthiofen-2-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin	4-brom-thiofen-2-karboxaldehyd	2-(4-methylfenyl)-ethenyl-boronová kyselina	IR 3320, 3100, 1595, 1555, 1415, 1340, 820; MS m/z 397/399 (M+H) ⁺ .

23	4-amino-6-(4-methylfenyl)-7-(3-methylthiofen-2-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin	3-methyl-thiofen-2-karboxaldehyd	2-(4-methylfenyl)-ethenyl-boronová kyselina	IR 3300, 3060, 1600, 1550, 1450, 1335, 820; MS m/z 333 (M+H) ⁺ .
24	4-amino-6-(4-methylfenyl)-7-(furan-2-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin	furan-2-karboxaldehyd	2-(4-methylfenyl)-ethenyl-boronová kyselina	IR 3430, 3300, 3170, 1630, 1560, 1450, 1340; MS m/z 303 (M+H) ⁺ .
25	4-amino-6-(4-methylfenyl)-7-(furan-3-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin	furan-3-karboxaldehyd	2-(4-methylfenyl)-ethenyl-boronová kyselina	IR 3360, 3140, 1655, 1605, 1555, 1340, 1165; MS m/z 303 (M+H) ⁺ .
26	4-amino-6-(4-methylfenyl)-7-(5-methyl-furan-2-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin	5-methylfuran-2-karboxaldehyd	2-(4-methylfenyl)-ethenyl-boronová kyselina	IR 3460, 3320, 3160, 2960, 1600, 1555, 1330, 392; MS m/z 317 (M+H) ⁺ .
27	4-amino-6-(4-(2-propyl)fenyl)-7-(thiofen-2-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin	thiofen-2-karboxaldehyd	2-(4-(2-propyl)fenyl)-ethenyl-boronová kyselina	IR 3440, 3180, 1630, 1600, 1555, 1335, 820; MS m/z 317 (M+H) ⁺ .
28	4-amino-6-(4-(2-propyl)fenyl)-7-(5-nitrothiofen-2-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin	5-nitro-thiofen-2-karboxaldehyd	2-(4-(2-propyl)fenyl)-ethenyl-boronová kyselina	IR 3380, 3160, 2960, 1635, 1600, 1555, 1330; MS m/z 392 (M+H) ⁺ .
29	4-amino-6-(4-methylfenyl)-7-(5-nitrothiofen-2-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin	5-nitro-thiofen-2-karboxaldehyd	2-(4-methylfenyl)-ethenyl-boronová kyselina	IR 3330, 3160, 1630, 1600, 1555, 1350, 810; MS m/z 348 (M+H) ⁺ .
30	4-amino-6-(4-(dimethylamino)fenyl)-7-(thiofen-2-yl)-pyrido[2,3-d]pyrimidin	thiofen-2-karboxaldehyd	2-(4-(dimethylamino)fenyl)-ethenyl-boronová kyselina	IR 3440, 3160, 1610, 1555, 1525, 1340, 820; MS m/z 348 (M+H) ⁺ .

31	4-amino-6-(3,4-dimethoxyfenyl)-7-(thiofen-2-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin	thiofen-2-karboxaldehyd	2-(3,4-dimethoxyfenyl)-ethenyl-boronová kyselina	IR 3420, 3080, 1600, 1560, 1515, 1425, 1340; MS m/z 365 (M+H) ⁺ .
32	4-amino-6-(3,4-dimethoxyfenyl)-7-(5-nitrothiofen-2-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin	5-nitro-thiofen-2-karboxaldehyd	2-(3,4-dimethoxyfenyl)-ethenyl-boronová kyselina	IR 3420, 2840, 1600, 1555, 1515, 1335, 1255; MS m/z 410 (M+H) ⁺ .
33	4-amino-6-hexyl-7-(4-(dimethylamino)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin	4-(dimethylamino)-benzaldehyd	1-oktenyl-boronová kyselina	IR 3320, 3100, 2920, 2850, 1600, 1560, 1335; MS m/z 350 (M+H) ⁺ .
34	4-amino-6-hexyl-7-(thiofen-2-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin	thiofen-2-karboxaldehyd	1-oktenyl-boronová kyselina	IR 3320, 3160, 2920, 2840, 1600, 1560, 1425; MS m/z 313 (M+H) ⁺ .
35	4-amino-6-(2-methyl-2-propyl)-7-(thiofen-2-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin	thiofen-2-karboxaldehyd	3,3-dimethyl-1-butenyl-boronová kyselina	IR 3400, 3320, 3180, IR 2960, 1640, 1565, 1335; MS m/z 285 (M+H) ⁺ .
36	4-amino-6-(4-(2-propyl)fenyl)-7-(4-(dimethylamino)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin	4-(dimethylamino)-benzaldehyd	2-(4-(2-propyl)fenyl)-ethenyl-boronová kyselina	IR 3600-3250, 2955, 1590, 1555, 1400, 1340, 1195, 815; MS m/z 384 (M+H) ⁺ .
37	4-amino-6-(4-propylfenyl)-7-(4-(dimethylamino)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin	4-(dimethylamino)-benzaldehyd	2-(4-propylfenyl)-ethenyl-boronová kyselina	IR 3520-3250, 2960, 1590, 1555, 1400, 1340, 1195, 815; MS m/z 384 (M+H) ⁺ .

38	4-amino-6-(3,4-dimethoxyfenyl)-7-(4-(dimethylamino)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin	4-(dimethylamino)-benzaldehyd	2-(3,4-dimethoxyfenyl)-ethenyl-boronová kyselina	IR 3320, 3240-2760, 1590, 1560, 1510, 1515, 1340; MS m/z 820 (M+H) ⁺ .
39	4-amino-6-(3-methoxyfenyl)-7-(4-(dimethylamino)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin	4-(dimethylamino)-benzaldehyd	2-(3-methoxyfenyl)-ethenyl-boronová kyselina	IR 3365, 3220, 3250-2780, 1660, 1590, 1560, 1460, 1400, 1200, 820; MS m/z 402 (M+H) ⁺ .
40	4-amino-6-(3-bromfenyl)-7-(4-(dimethylamino)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin	4-(dimethylamino)-benzaldehyd	2-(3-bromfenyl)-ethenyl-boronová kyselina	IR 3400-3250, 3250-284, 1660, 1590, 1560, 1340, 1200, 820; MS m/z 420 (M+H) ⁺ .
41	4-amino-6-(3-fluorfenyl)-7-(4-(dimethylamino)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin	4-(dimethylamino)-benzaldehyd	2-(3-fluorfenyl)-ethenyl-boronová kyselina	IR 3520-2800, 1645, 1610, 1590, 1560, 1525, 1400, 1340, 1200, 820; MS m/z 360 (M+H) ⁺ .
42	4-amino-6-(3-trifluormethylfenyl)-7-(4-(dimethylamino)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin	4-(dimethylamino)-benzaldehyd	2-(3-trifluormethylfenyl)-ethenyl-boronová kyselina	IR 3560, 3520, 3240-2840, 1660, 1590, 1560, 1400, 1340, 1160, 1120, 810, 700; MS m/z 410 (M+H) ⁺ .
43	4-amino-6-(3-chlormethylfenyl)-7-(4-(dimethylamino)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin	4-(dimethylamino)-benzaldehyd	2-(3-chlorfenyl)-ethenyl-boronová kyselina	IR 3500-3280, 3200-2840, 1660-1590, 1560, 1395, 1370, 1340, 1200, 820; MS m/z 376 (M+H) ⁺ .

44	4-amino-6-(3,5-dichlorfenyl)-7-(4-(dimethylamino)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin	4-(dimethylamino)-benzaldehyd	2-(3,5-dichlorfenyl)-ethenyl-boronová kyselina	IR 3560-3280, 3240-3300, 1640, 1590, 1560, 1400, 1365, 1340, 1195, 820, 800; MS m/z 411 (M+H) ⁺ .
45	4-amino-6-(3,4-methylenedioxyfenyl)-7-(4-(dimethylamino)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin	4-(dimethylamino)-benzaldehyd	2-(3,4-methylenedioxyfenyl)-ethenyl-boronová kyselina	IR 3600-3280, 3240-3000, 1595, 1560, 1400, 1195, 1040, 815; MS m/z 386 (M+H) ⁺ .
46	4-amino-6-(3,4-methylenedioxyfenyl)-7-(thiofen-2-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin	thiofen-2-karboxaldehyd	2-(3,4-methylenedioxyfenyl)-ethenyl-boronová kyselina	IR 3430, 3300, 3170, 1630, 1595, 1575, 1450, 1425, 1035, 820; MS m/z 349 (M+H) ⁺ .
47	4-amino-6-(3-methoxykarbonylfenyl)-7-(4-(dimethylamino)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin	4-(dimethylamino)-benzaldehyd	2-(3-methoxykarbonylfenyl)-ethenyl-boronová kyselina	IR 3360, 3320, 3200-3000, 1720, 1660, 1595, 1560, 1400, 1340, 1200, 820; MS m/z 400 (M+H) ⁺ .
48	4-amino-6-(3-(2-propyl)fenyl)-7-(4-(dimethylamino)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin	4-(dimethylamino)-benzaldehyd	2-(3-(2-propyl)fenyl)-ethenyl-boronová kyselina	IR 3520-3280, 3200-3000, 2960, 1590, 1555, 1395, 1340, 1195 ; MS m/z 384 (M+H) ⁺ .
49	4-amino-6-(4-(2-methyl-2-propyl)fenyl)-7-(4-(dimethylamino)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin	4-(dimethylamino)-benzaldehyd	2-(4-(2-methyl-2-propyl)fenyl)-ethenyl-boronová kyselina	IR 3500-3280, 3180, 2960, 1590, 1555, 1340, 1195, 820; MS m/z 398 (M+H) ⁺ .
50	4-amino-6-(4-fluorfenyl)-7-(4-(dimethylamino)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin	4-(dimethylamino)-benzaldehyd	2-(4-fluorfenyl)-ethenyl-boronová kyselina	IR 3490, 3320, 3200-3000, 1590, 1555, 1400, 1340, 1195, 820; MS m/z 360 (M+H) ⁺ .

51	4-amino-6-(4-methoxyfenyl)-7-(4-(dimethylamino)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin	4-(dimethylamino)-benzaldehyd	2-(4-methoxyfenyl)-ethenyl-boronová kyselina	IR 3370, 3320, 3200-3000, 1660, 1590, 1555, 1400, 1340, 1250, 1195, 815; MS m/z 372 (M+H) ⁺ .
52	4-amino-6-(3-(fenylmethoxy)fenyl)-7-(4-(dimethylamino)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin	4-(dimethylamino)-benzaldehyd	2-(3-(fenylmethoxy)fenyl)-ethenyl-boronová kyselina	IR 3360, 3320, 3200-3000, 1655, 1590, 1560, 1400, 1195, 820; MS m/z 448 (M+H) ⁺ .
53	4-amino-6-(4-chlorfenyl)-7-(4-(dimethylamino)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin	4-(dimethylamino)-benzaldehyd	2-(4-chlorfenyl)-ethenyl-boronová kyselina	IR 3480-3320, 3200-3020, 1590, 1550, 1410, 1340, 1195, 815; MS m/z 376 (M+H) ⁺ .
54	4-amino-6-(3-fluor-4-methylfenyl)-7-(4-(dimethylamino)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin	4-(dimethylamino)-benzaldehyd	2-(3-fluor-4-methylfenyl)-ethenyl-boronová kyselina	IR 3360, 3160-3000, 1660, 1590, 1555, 1340, 1200, 820; MS m/z 374 (M+H) ⁺ .
55	4-amino-6-(3-fluor-4-methylfenyl)-7-(4-(thiofen-2-yl)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin	4-(thiofen-2-karboxaldehyd)-benzaldehyd	2-(3-fluor-4-methylfenyl)-ethenyl-boronová kyselina	IR 3600-3300, 3200, 3020, 1620, 1415; MS m/z 337 (M+H) ⁺ .
56	4-amino-6-(3-fenylpropyl)-7-(4-(methoxyfenyl)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin	4-methoxybenzaldehyd	5-fenyl-1-pentenyl-boronová kyselina	NMR (CDCl ₃) δ 8.70 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.53 (d, J=9Hz, 2H), 7.22 (m, 3H), 7.06 (d, J=8Hz, 2H), 6.94 (d, J=9Hz, 2H), 6.19 (s, br, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.88 (m, 2H), 2.57 (m, 2H), 1.88 (m, 2H); MS m/z 371 (M+H) ⁺ .

57	4-amino-6-(3-fenylpropyl)-7-(4-(dimethylamino)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin	4-(dimethylamino)-benzaldehyd	5-fenyl-1-pentenyl-boronová kyselina	NMR (CDCl ₃) δ 8.73 (s,1H), 7.88 (s,1H), 7.58 (d,J=8Hz,2H), 7.22(m,3H), 7.10 (d,J=8Hz,2H), 6.73 (d,J=9Hz, 2H), 5.78 (s, br, 2H), 3.04 (s,6H), 2.96 (m, 2H), 2.61 (t,J=8Hz, 2H), 1.91 (m, 2H); MS <i>m/z</i> 384 (M+H) ⁺ .
58	4-amino-6-(2-fenylethyl)-7-(4-(dimethylamino)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin	4-(dimethylamino)-benzaldehyd	4-fenyl-1-butenyl-boronová kyselina	NMR (CDCl ₃) δ 8.75 (s,1H), 7.69 (s,1H), 7.65 (m, 2H), 7.21 (m,3H), 7.04 (m, 2H), 6.79 (m, 2H), 5.57 (s, br, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.04 (s, 6H), 2.85 (m, 2H); MS <i>m/z</i> 370 (M+H) ⁺ .
59	4-amino-6-(fenylmethyl)-7-(4-(dimethylamino)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin	4-(dimethylamino)-benzaldehyd	3-fenyl-1-propenyl-boronová kyselina	NMR (CDCl ₃) δ 8.74 (s,1H), 7.74 (s,1H), 7.65 (d, J=9Hz, 2H), 7.30 (m,3H), 7.10 (m, 2H), 6.74 (d,J=9Hz, 2H), 5.64 (s, br, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.02(s, 6H); MS <i>m/z</i> 356 (M+H) ⁺ .

60	4-amino-6-(cyklohexylmethyl)-7-(4-(dimethylamino)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin	4-(dimethylamino)-benzaldehyd	3-cyklohexyl-1-propenyl-boronová kyselina	NMR (CDCl ₃) δ 8.75 (s,1H), 7.90 (s,1H), 7.59 (d, J=9Hz, 2H), 6.76 (d,J=9Hz, 2H), 5.82 (s, br, 2H), 3.03 (s, 6H), 2.83 (d,J=7Hz, 2H), 1.70-1.40 (m,6H), 1.07 (m, 3H), 0.83 (m, 2H); MS m/z 362 (M+H) ⁺ .
61	4-amino-6-butyl-7-(4-(dimethylamino)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin	4-(dimethylamino)-benzaldehyd	3-hexenyl-boronová kyselina	NMR (CDCl ₃) δ 8.74 (s,1H), 7.96 (s,1H), 7.62 (d, J=9Hz, 2H), 6.77 (d,J=9Hz, 2H), 5.86 (s, 2H), 3.04 (s, 6H), 2.91 (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.32 (sextet, J=7Hz, 2H), 0.87 (t, J=7Hz, 3H); MS m/z 322 (M+H) ⁺ .
62	4-amino-6-pentyl-7-(4-(dimethylamino)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin	4-(dimethylamino)-benzaldehyd	3-heptenyl-boronová kyselina	NMR (DMSO-d ₆) δ 8.53 (s,1H), 8.45 (s,1H), 7.47 (d, J=8Hz, 2H), 6.82 (d,J=8Hz, 2H), 3.34 (s, 1H), 3.32 (s, 1H), 2.99 (s, 6H), 2.81 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.23 (m, 4H), 0.82 (m,3H); MS m/z 336 (M+H) ⁺ .

63	4-amino-6-(2-methylpropyl)pentyl-7-(4-(dimethylamino)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin	4-(dimethylamino)-benzaldehyd	4-methyl-1-pentenyl-boronová kyselina	NMR (CDCl ₃) δ 8.76 (s,1H), 7.88 (s,1H), 7.61 (d, J=9Hz, 2H), 6.77 (d,J=9Hz, 2H), 5.76 (s, br, 2H), 3.03 (s, 6H), 2.84 (d, J=7Hz, 2H), 1.78 (m, 1H), 0.78 (d, J=6Hz, 6H); MS m/z 322 (M+H) ⁺ .
64	4-amino-6-propyl-7-(4-(dimethylamino)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin	4-(dimethylamino)-benzaldehyd	1-pentenyl-boronová kyselina	NMR (DMSO-d ₆) δ 8.52 (s,1H), 8.45 (s,1H), 7.90 (s, br, 2H), 7.48 (d, J=8Hz, 2H), 6.82 (d, J=8Hz, 2H), 2.99 (s, 6H), 2.80 (m, 2H), 1.60 (sextet, J=7Hz, 2H), 0.85 (, J=7Hz, 3H); MS m/z 308 (M+H) ⁺ .
65	4-amino-6-(3-kyanopropyl)-7-(4-(dimethylamino)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin	4-(dimethylamino)-benzaldehyd	5-kyano-1-pentenyl-boronová kyselina	NMR (DMSO-d ₆) δ 8.56 (s,1H), 8.47 (s,1H), 7.94 (s, br, 2H), 7.50 (d, J=9Hz, 2H), 6.83 (d, J=9Hz, 2H), 3.00 (s, 6H), 2.93 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 1.90 (m, 2H); MS m/z 333 (M+H) ⁺ .
66	4-amino-6-(3-nitrofenyl)-7-(4-(dimethylamino)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin	4-(dimethylamino)-benzaldehyd	2-(3-nitrofenyl)ethenyl-boronová kyselina	IR 3360, 3100,1590, 1560; MS m/z 387 (M+H) ⁺ .

67	4-amino-6-pentyl-7-(thiofen-2-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin	thiofen-2-karboxaldehyd	1-heptenyl-boronová kyselina	IR 3320, 3100, 1560, 1430; MS m/z 299 (M+H) ⁺ .
68	4-amino-6-(3-karboxamidopropyl)-7-(4-(dimethylamino)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin	4-(dimethylamino)-benzaldehyd	5-kyano-1-pentenyl-boronová kyselina	IR 3325, 3120, 1660, 1595; MS m/z 351 (M+H) ⁺ .
69	4-amino-6-((4-methoxyfenyl)methyl)-7-(thiofen-2-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin	thiofen-2-karboxaldehyd	2-(4-methoxyfenyl)-propenyl-boronová kyselina	IR 3360, 3100, 1605, 1565; MS m/z 349 (M+H) ⁺ .
70	4-amino-6-((3-bromfenyl)methyl)-7-(thiofen-2-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin	thiofen-2-karboxaldehyd	2-(3-bromfenyl)-propenyl-boronová kyselina	IR 3440, 3120, 1605, 1565; MS m/z 397/399 (M+H) ⁺ .
71	4-amino-6-((4-(2-propyl)fenyl)methyl)-7-(thiofen-2-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin	thiofen-2-karboxaldehyd	2-(4-(2-propyl)fenyl)-propenyl-boronová kyselina	IR 3440, 3080, 1600, 1560; MS m/z 361 (M+H) ⁺ .
72	4-amino-6-((4-methoxyfenyl)methyl)-7-(4-(2-propyl)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin	4-isopropyl-benzaldehyd	2-(4-methoxyfenyl)-propenyl-boronová kyselina	IR 3360, 3120, 1565, 1510; MS m/z 385 (M+H) ⁺ .
73	4-amino-6-((4-bromfenyl)methyl)-7-(thiofen-2-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin	thiofen-2-karboxaldehyd	2-(4-bromfenyl)-propenyl-boronová kyselina	IR 3440, 3160, 1625, 1560; MS m/z 397/399 (M+H) ⁺ .
74	4-amino-6-((3-fluorfenyl)methyl)-7-(thiofen-2-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin	thiofen-2-karboxaldehyd	2-(4-fluorfenyl)-propenyl-boronová kyselina	IR 3320, 3160, 1600, 1560; MS m/z 337 (M+H) ⁺ .
75	4-amino-6-((4-bromfenyl)methyl)-7-(thiazol-2-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin	thiazol-2-karboxaldehyd	2-(4-bromfenyl)-propenyl-boronová kyselina	IR 3450, 3100, 1635, 1560; MS m/z 398/400 (M+H) ⁺ .

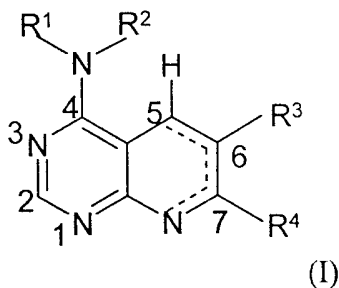
76	4-amino-6-((3-methoxyfenyl)methyl)-7-(thiofen-2-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin	thiofen-2-karboxaldehyd	2-(3-methoxyfenyl)-propenyl-boronová kyselina	IR 3450, 3150, 1600, 1560; MS m/z 349 (M+H) ⁺ .
77	4-amino-6-(fenylmethyl)-7-(thiofen-2-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin	thiofen-2-karboxaldehyd	2-fenyl-1-propenyl-boronová kyselina	IR 3390, 3110, 1605, 1565; MS m/z 319 (M+H) ⁺ .
78	4-amino-6-((3-methoxyfenyl)methyl)-7-(4-(dimethylamino)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin	4-(dimethylamino)-benzaldehyd	2-(3-methoxyfenyl)-propenyl-boronová kyselina	IR 3310, 3080, 1600, 1565; MS m/z 386 (M+H) ⁺ .
79	4-amino-6-(4-methylfenyl)-7-(4-(trifluormethyl)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin	4-(trifluormethyl)-benzaldehyd	2-(4-methylfenyl)-ethenyl-boronová kyselina	IR 3230, 1325, 820; MS m/z 381 (M+H) ⁺ .
80	4-amino-6-(4-methylfenyl)-7-(4-(methylfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin	4-methyl-benzaldehyd	2-(4-methylfenyl)-ethenyl-boronová kyselina	IR 3450, 1449, 1340, 820; MS m/z 327 (M+H) ⁺ .
81	4-amino-6-(4-methylfenyl)-7-(4-methoxyfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin	4-methoxy-benzaldehyd	2-(4-methylfenyl)-ethenyl-boronová kyselina	IR 3375, 1600, 820; MS m/z 343 (M+H) ⁺ .
82	4-amino-6-(4-methylfenyl)-7-(4-ethylfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin	4-ethyl-benzaldehyd	2-(4-methylfenyl)-ethenyl-boronová kyselina	IR 3340, 1558, 1340, 820; MS m/z 341 (M+H) ⁺ .
83	4-amino-6-(4-methylfenyl)-7-(4-kyanofenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin	4-kyano-benzaldehyd	2-(4-methylfenyl)-ethenyl-boronová kyselina	IR 3320, 1560, 820; MS m/z 338 (M+H) ⁺ .
84	4-amino-6-(4-methylfenyl)-7-(4-acetamidofenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin	4-acetamido-benzaldehyd	2-(4-methylfenyl)-ethenyl-boronová kyselina	IR 3325, 1520, 820; MS m/z 370 (M+H) ⁺ .
85	4-amino-6-(4-methylfenyl)-7-(4-fenoxyfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin	4-fenoxy-benzaldehyd	2-(4-methylfenyl)-ethenyl-boronová kyselina	IR 3340, 1550, 1240, 750; MS m/z 405 (M+H) ⁺ .
86	4-amino-6-(4-methylfenyl)-7-(4-nitrofenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin	4-nitro-benzaldehyd	2-(4-methylfenyl)-ethenyl-boronová kyselina	IR 3390, 1340, 850; MS m/z 358 (M+H) ⁺ .

87	4-amino-6-(4-methylfenyl)-7-(4-fluorfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin	4-fluor-benzaldehyd	2-(4-methylfenyl)-ethenyl-boronová kyselina	IR 3320, 1550, 1340, 840; MS m/z 331 (M+H) ⁺ .
88	4-amino-6-(4-methylfenyl)-7-(4-chlorfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin	4-chlor-benzaldehyd	2-(4-methylfenyl)-ethenyl-boronová kyselina	IR 3340, 1550, 1340, 910; MS m/z 347 (M+H) ⁺ .
89	4-amino-6-(4-methylfenyl)-7-(4-aminofenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin	4-amino-benzaldehyd	2-(4-methylfenyl)-ethenyl-boronová kyselina	IR 3325, 1550, 820; MS m/z 328 (M+H) ⁺ .
90	4-amino-6-(4-methylfenyl)-7-(4-methylthiofenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin	4-methylthio-benzaldehyd	2-(4-methylfenyl)-ethenyl-boronová kyselina	IR 3310, 1560, 1340, 819; MS m/z 359 (M+H) ⁺ .
91	4-amino-6-(4-methylfenyl)-7-((4-fenyl)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin	4-fenyl-benzaldehyd	2-(4-methylfenyl)-ethenyl-boronová kyselina	IR 3345, 1560, 820; MS m/z 389 (M+H) ⁺ .
92	4-amino-6-(4-methylfenyl)-7-((4-fenylmethoxy)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin	4-fenylmethoxy-benzaldehyd	2-(4-methylfenyl)-ethenyl-boronová kyselina	IR 3400, 1340, 1245, 700; MS m/z 419 (M+H) ⁺ .
93	4-amino-6-(4-methylfenyl)-7-((4-N,N-diethylamino)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin	4-(N,N-diethylamino)-benzaldehyd	2-(4-methylfenyl)-ethenyl-boronová kyselina	IR 3330, 1550, 1200, 819; MS m/z 384 (M+H) ⁺ .
94	4-amino-6-(4-methylfenyl)-7-((4-2-fenylethenyl)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin	4-(2-fenylethenyl)-benzaldehyd	2-(4-methylfenyl)-ethenyl-boronová kyselina	IR 3460, 1600, 1340, 690; MS m/z 415 (M+H) ⁺ .
95	4-amino-6-(4-methylfenyl)-7-(4-(2-methyl-2-propoxy)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin	4-(2-methyl-2-propoxy)-benzaldehyd	2-(4-methylfenyl)-ethenyl-boronová kyselina	IR 3315, 1550, 1160, 900; MS m/z 385 (M+H) ⁺ .
96	4-amino-6-(4-methylfenyl)-7-(3-chlorfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin	4-chlor-benzaldehyd	2-(4-methylfenyl)-ethenyl-boronová kyselina	IR 3050, 1555, 1340, 825; MS m/z 347 (M+H) ⁺ .
97	4-amino-6-(4-methylfenyl)-7-(3,5-dimethoxyfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin	3,5-dimethoxy-benzaldehyd	2-(4-methylfenyl)-ethenyl-boronová kyselina	IR 3430, 1600, 1200, 720; MS m/z 373 (M+H) ⁺ .

98	4-amino-6-(thiofen-2-yl)-7-(4- <i>N,N</i> -dimethylfenyl)pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin	4-(<i>N,N</i> -diethylamino)-benzaldehyd	2-(thiofen-2-yl)-ethenyl-boronová kyselina	IR 3320, 1590, 700,; MS <i>m/z</i> 348 (M+H) ⁺ .
99	4-amino-6-(4-methylfenyl)-7-(benzofuran-2-yl)pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin	benzofuran-2-karboxaldehyd	2-(4-methylfenyl)-ethenyl-boronová kyselina	IR 3310, 1640, 750; MS <i>m/z</i> 353 (M+H) ⁺ .
100	4-amino-6-(thiofen-2-yl)-7-(thiofen-2-yl)pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin	thiofen-2-yl-karboxaldehyd	2-(thiofen-2-yl)-ethenyl-boronová kyselina	IR 3315, 1560, 1420, 700; MS <i>m/z</i> 311 (M+H) ⁺ .
101	4-amino-6-(thiofen-2-yl)-7-(4-methoxyfenyl)pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin	4-methoxybenzaldehyd	2-(thiofen-2-yl)-ethenyl-boronová kyselina	IR 3400, 1560, 1250, 835; MS <i>m/z</i> 335 (M+H) ⁺ .
102	4-amino-6-(4-bromfenyl)-7-(4- <i>N,N</i> -dimethylfenyl)pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin	4-(<i>N,N</i> -dimethylamino)-benzaldehyd	2-(4-bromfenyl)-ethenyl-boronová kyselina	IR 3330, 1545, 1190, 810; MS <i>m/z</i> 420 (M+H) ⁺ .
103	4-amino-6-(3-brom-4-methoxyfenyl)-7-(4- <i>N,N</i> -dimethylfenyl)pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin	4-(<i>N,N</i> -dimethylamino)-benzaldehyd	2-(3-brom-4-methoxy-fenyl)-ethenyl-boronová kyselina	IR 3380, 1590, 1200, 820; MS <i>m/z</i> 451 (M+H) ⁺ .
104	4-amino-6-(3-brom-4-methoxyfenyl)-7-((thiofen-2-yl)pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin	thiofen-2-karboxaldehyd	2-(3-brom-4-methoxy-fenyl)-ethenyl-boronová kyselina	IR 3400, 1550, 1280, 715; MS <i>m/z</i> 414 (M+H) ⁺ .
105	4-amino-6-(4-methylfenyl)-7-(4-butoxyfenyl)pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin	4-butoxybenzaldehyd	2-(4-methylfenyl)-ethenyl-boronová kyselina	na
106	4-amino-6-(4-methylfenyl)-7-(3-methoxyfenyl)pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin	4-methoxybenzaldehyd	2-(4-methylfenyl)-ethenyl-boronová kyselina	na
107	4-amino-6-(4-methylfenyl)-7-(3,5-dichlorfenyl)pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidin	3,5-dichlor-benzaldehyd	2-(4-methylfenyl)-ethenyl-boronová kyselina	na

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Sloučenina a její farmaceuticky přijatelné soli a amidy mající obecný vzorec



kde

substituenty R^1 a R^2 jsou nezávisle vodík, nižší alkyl, arylalkyl nebo acyl a nebo mohou být spojeny dohromady s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, za účelem vzniku pěti až sedmi členného kruhu, případně obsahujícího další atom kyslíku nebo dusíku;

substituenty R^3 a R^4 jsou nezávisle vybrány ze skupiny obsahující nižší alkyl, nižší alkenyl, nižší alkynyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl nebo heterocyklická skupina a přerušovaná čára indikuje případně přítomnou dvojnou vazbu.

2. Sloučenina podle nároku 1, u které
 substituent R^3 je vybrán ze skupiny obsahující nižší alkyl, nižší alkenyl, nižší alkynyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl nebo heterocyklická skupina; a
 substituent R^4 je vybrán ze skupiny obsahující aryl, arylalkyl, heteroaryl nebo heterocyklická skupina.

3. Sloučenina podle nároku 1, u které
 substituenty R^1 a R^2 jsou nezávisle vybrány ze skupiny obsahující atom vodíku, nižší alkyl, arylC₁-C₆alkyl, -C(O)C₁-C₆alkyl, -C(O)aryl, -C(O)heterocyklickou skupinu nebo mohou být spojeny s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, za účelem vzniku pěti až sedmi členného kruhu, případně obsahujícího jeden až dva další heteroatomy vybrané z O, N, S;

substituenty R^3 a R^4 jsou nezávisle vybrány ze skupiny sestávající se z :

C₁-C₆alkylu,

C₂-C₆alkenylu,

C₂-C₆alkynylu,

C₃-C₈cykloalkylu,
heteroarylC₀-C₆alkylu nebo substituovaného heteroarylC₀-C₆alkylu,
arylC₀-C₆alkylu nebo substituovaného arylC₀-C₆alkylu,
heteroarylC₂-C₆alkenylu nebo substituovaného heteroarylC₂-C₆alkenylu,
arylC₂-C₆alkenylu nebo substituovaného arylC₂-C₆alkenylu,
heteroarylC₂-C₆alkynylu nebo substituovaného heteroarylC₂-C₆alkynylu,
arylC₂-C₆alkynylu nebo substituovaného arylC₂-C₆alkynylu, ve kterém substituenty
1-4 heteroarylu nebo arylu jsou nezávisle vybrány ze skupiny sestávající se z

halogenu, kyanoC₁-C₆alkylu, heteroarylu, heterocyklické skupiny, C₁-
C₆alkyloxy, C₁-C₆alkyloxyC₁-C₆alkylu, arylC₁-C₆alkylu, H₂NC₁-
C₆alkylu, arylC₁-C₆alkyloxy, H₂NC(O), kyano skupiny, C₂-C₆alkenylu,
C₂-C₆alkynylu, C₁-C₆alkylu, C₂-C₆alkenyldialkylmalonylu, CF₃,
skupiny -OH, C₁-C₆alkyloxyC₁-C₆alkyloxy, SO_nC₁-C₆alkyl, přičemž n
je 1-3, C₁-C₆alkylthio, C₁-C₆alkylakrylu, CF₃O, CF₃, C₁-
C₄alkylendioxy, C₁-C₆alkylakrylu, H₂N(CO)NH, N-
formyl(heterocyklický), NO₂, NR⁵R⁶C₀-C₆alkylu,

přičemž substituenty R⁵ a R⁶ jsou nezávisle vybrány ze skupiny
obsahující vodík, C₁-C₆alkyl, HC(O), C₁-C₆alkyloxyC₁-C₆alkyl,
C₁-C₆alkyloxy, C₁-C₆alkylC(O), CF₃C(O), NR⁷R⁸C₁-
C₆alkylC(O), ftalimidoC₁-C₆C(O), CNC₁-C₆alkylu,
H₃NC(O)NH-, heteroarylu, NR⁷R⁸C₁-C₆alkylC(O),
C₁-C₆alkyloxykarbamidoC₁-C₆alkylu,

přičemž substituenty R⁷ a R⁸ jsou nezávisle vybrány z
těch proměnných, které jsou určeny pro substituenty R⁵
a R⁶ nebo substituenty R⁵ a R⁶ nebo

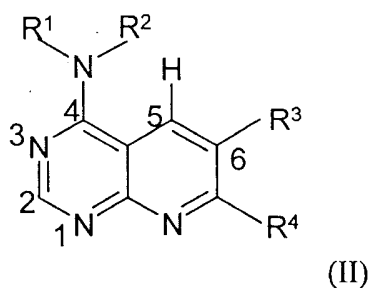
substituenty R⁷ a R⁸ mohou být spojeny dohromady s atomem dusíku, ke kterému jsou
připojeny, za účelem vzniku pěti až sedmi členného kruhu nebo případně obsahujícího jeden
až tři další heteroatomy vybrané z O, N nebo S, přičemž substituenty jsou vybrány z
C₁-C₆alkylu.

4. Sloučenina podle nároku 1, vyznačující se tím, že
substituenty R³ a R⁴ jsou nezávisle vybrány ze skupiny obsahující

fenyl; tiofen-2-yl; 1-methyl-2-oxobenzoxazolin-5-yl; 2-(dimethylamino)-5-pyrimidinyl; 2-(N-formyl-N-methylamino)-3-pyrimidinyl; 2-(N-(2-methoxyethyl)-N-methylamino)-5-pyrimidinyl; 2-(N-methylamino)-5-pyrimidinyl; 2-(1-morfolinyl)-5-pyrimidinyl; 2-(1-pyrrolidinyl)-5-pyrimidinyl; 2-dimethylamino-5-pyrimidinyl; 2-furanyl; 2-oxobenzoxazolin-5-yl; 2-pyridyl; 3-(dimethylamino)fenyl; 3-amino-4-methoxyfenyl; 3-brom-4-(dimethylamino)fenyl; 3-methoxyfenyl; 3-methyl-4-(N-acetyl-N-methylamino)fenyl; 3-methyl-4-(N-formyl-N-methylamino)fenyl; 3-methyl-4-(N-methyl-N-(trifluoracetyl)amino)fenyl; 3-methyl-4-(N-methylamino)fenyl; 3-methyl-4-pyrrolidinylfenyl; 3-pyridyl; 3,4-dichlorfenyl; 3,4-methylendioxyfenyl; 3,4,5-trimethoxyfenyl; 4-(acetylamino)fenyl; 4-(dimethylamino)-3-fluorfenyl; 4-(dimethylamino)fenyl; 4-(imidazol-1-yl)fenyl; 4-(methylthio)fenyl; 4-(morfolinyl)fenyl; 4-(N-(2-(dimethylamino)ethyl)amino)fenyl; 4-(N-(2-methoxyethyl)amino)fenyl; 4-(N-acetyl-N-methylamino)fenyl; 4-(N-ethyl-N-formylamino)fenyl; 4-(N-ethylamino)fenyl; 4-(N-formyl-N-(2-methoxyethyl)amino)fenyl; 4-(N-isopropylamino)fenyl; 4-(N-methyl-N-((2-dimethylamino)ethyl)amino)fenyl; 4-(N-methyl-N-(2-(N-ftalimidyl)acetyl)amino)fenyl; 4-(N-methyl-N-(2-kyano)ethylamino)fenyl; 4-(N-methyl-N-(2-methoxyethyl)amino)fenyl; 4-(N-methyl-N-(3-methoxy)propionylamino)fenyl; 4-(N-methyl-N-acetylamino)fenyl; 4-(N-methyl-N-formylamino)fenyl; 4-(N-methyl-N-trifluoracetylamino)fenyl; 4-(Nmorfolinyl)fenyl; 4-(tiofen-2-yl)fenyl; 4-(ureido)fenyl; 4-(2-(dimethylamino)acetylamino)fenyl; 4-(2-(2-methoxy)acetylaminoethyl)amino)fenyl; 4-(2-methoxy)ethoxyfenyl; 4-(2-oxo-1-oxazolidinyl)fenyl; 4-(4-methoxy-2-butyl)fenyl; 4-(4-methylpiperidinyl)fenyl; 4-(5-pyrimidinyl)fenyl; 4-aminofenyl; 4-bromfenyl; 4-butoxyfenyl; 4-karboxamidofenyl; 4-chlorfenyl; 4-kyanofenyl; 4-diethylaminofenyl; 4-diethylmalonylallylfenyl; 4-dimethylaminofenyl; 4-ethoxyfenyl; 4-ethylfenyl; 4-fluorfenyl; 4-hidroksyfenyl; 4-imidazolylfenyl; 4-jodfenyl; 4-isopropylfenyl; 4-methoxyfenyl; 4-methylaminofenyl; 4-methylsulfonylfenyl; 4-morfolinylfenyl; 4-N-(2-(dimethylamino)ethyl)-N-formylamino)fenyl; 4-N-(3-metoksipropionyl)-N-isopropyl-amino)fenyl; 4-N-ethyl-N-(2-methoxyethyl)amino)fenyl; 4-N-formylpiperidinylfenyl; 4-nitrofenyl; 4piperidinylfenyl; 4-pyridylfenyl; 4-pyrrolidinylfenyl; 4-t-butylakrylfenyl; 5-(dimethylamino)tiofen-2-yl; 5-amino-2-pyridyl; 5-dimethylamino-2-pyrazinyl; 3-dimethylaminopyridazin-6-yl; 5-dimethylamino-2-pyridyl; 5-pyrimidinylfenyl; 6-(N-methyl-N-formylamino)-3-pyridinyl; 6-(N-methyl-N-(2-methoxyethyl)amino)-3-pyridinyl; 6-(2-oxo-oxazolidinyl)-3-pyridinyl; 6-dimethylamino-3-pyridinyl; 6-imidazolyl-3-pyridinyl; 6-morfolinyl-3-pyridinyl; 6-

pyrrolidinyl-3-pyridinyl; (2-propyl)-3-pyridinyl; a (4-formylamino)fenyl; (thiofen-2-yl)methyl; (thiofen-3-yl)methyl; butyl; cykloheptyl; pentyl; thiofen-2-yl; 1-(3-bromfenyl)ethyl; 2-(N-fenylmethoxykarbonyl)aminofenyl; 2-(3-bromfenyl)ethyl; 2-(3-kyanofenyl)methyl; 2-(4-bromfenyl)ethyl; 2-(5-chlor-2-(thiofen-3-yl)fenyl); 2-bromfenyl; 2-furanyl; 2-methylpropyl; 2-fenylethyl; fenylmethyl; 2,3-dimethoxyfenyl; 2,3-methylendioxyfenyl; 3-(furan-2-yl)fenyl; 3-(thiofen-2-yl)fenyl; 3-(2-pyridyl)fenyl; 3-(3-methoxybenzyl)fenyl; 3-(amino)propynyl; 3-benzyloxyfenyl; 3-brom-4-fluorfenyl; 3-brom-5-jodfenyl; 3-brom-5-methoxyfenyl; 3-bromfenyl; 3-bromfenylmethyl; 3-karboxamidofenyl; 3-chlorfenyl; 3-kyanofenyl; 3-diethylmalonylallylfenyl; 3-dimethylaminofenyl; 3-ethoxyfenyl; 3-fluor-5-trifluormethylfenyl; 3-fluorfenyl; 3-hydroxyfenyl; 3-jodfenyl; 3-methoxyethoxyfenyl; 3-methoxyfenyl; 3-methylfenyl; 3methylsulfonylfenyl; 3-methylthiofenyl; 3-t-butylakrylfenyl; 3-trifloromethoxyfenyl; 3-trifluormethylfenyl; 3-vinylpyridinylfenyl; 3,4-dichlorfenyl; 3,4-dimethoxyfenyl; 3,4-methylendioxyfenyl; 3,4,5-trimethoxyfenyl; 3,5-di(trifluormethyl)fenyl; 3,5-dibromfenyl; 3,5-dichlorfenyl; 3,5-dimethoxyfenyl; 3,5-dimethylfenyl; 4-(2-propyl)fenyl; 4-(2-propyl)oxyfenyl; 4-benzyloxyfenyl; 4-bromfenyl; 4-bromthiofen-2-yl; 4-butoxyfenyl; 4-dimethylaminofenyl; 4-fluor-3-trifluormethylfenyl; 4-methoxyfenyl; 4-neopentylfenyl; 4-fenoxyfenyl; 5-bromthiofen-2-yl; 5-cyclohexyl; 5-cyklopropyl; 5-hexyl; 5-methyl; 5-fenyl; (2-brom-5-chlorfenyl)methyl; (2-bromfenyl)methyl; a (5-chlor-2-(3methoxyfenyl)fenyl)methyl.

5. Sloučenina podle nároku 1 obecného vzorce



kde

substituenty R^1 a R^2 jsou nezávisle vodík, nižší alkyl, arylalkyl nebo acyl a nebo mohou být spojeny dohromady s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, za účelem vzniku pěti až sedmi členného kruhu, případně obsahujícího další atom kyslíku nebo dusíku;

substituenty R^3 a R^4 jsou nezávisle vybrány ze skupiny nižší alkyl, nižší alkenyl, nižší alkynyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl nebo heterocyklická skupina.

6. Sloučenina podle nároku 5, kde

substituent R^3 je nižší alkyl, nižší alkenyl, nižší alkynyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl nebo heterocyklická skupina; a

substituent R^4 je aryl, arylalkyl, heteroaryl nebo heterocyklická skupina.

7. Sloučenina podle nároku 5, kde

substituenty R^1 a R^2 jsou nezávisle vybrány ze skupiny obsahující atom vodíku, nižší alkyl, arylC₁-C₆alkyl, -C(O)C₁-C₆alkyl, -C(O)aryl, -C(O)heterocyklickou skupinu nebo mohou být spojeny s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, za účelem vzniku pěti až sedmi členného kruhu, případně obsahujícího jeden až dva další heteroatomy vybrané z O, N, S;

substituenty R^3 a R^4 jsou nezávisle vybrány ze skupiny sestávající se z :

C₁-C₆alkylu,

C₂-C₆alkenylu,

C₂-C₆alkynylu,

C₃-C₈cykloalkylu,

heteroarylC₀-C₆alkylu nebo substituovaného heteroarylC₀-C₆alkylu,

arylC₀-C₆alkylu nebo substituovaného arylC₀-C₆alkylu,

heteroarylC₂-C₆alkenylu nebo substituovaného heteroarylC₂-C₆alkenylu,

arylC₂-C₆alkenylu nebo substituovaného arylC₂-C₆alkenylu,

heteroarylC₂-C₆alkynylu nebo substituovaného heteroarylC₂-C₆alkynylu,

arylC₂-C₆alkynylu nebo substituovaného arylC₂-C₆alkynylu, ve kterém substituenty

1-4 heteroaryl nebo arylu jsou nezávisle vybrány ze skupiny sestávající se z

halogenu, oxo skupiny, kyanoC₁-C₆alkylu, heteroarylC₀-C₆alkylu,

heterocyklickéhoC₀-C₆alkylu, ^{C₁-C₆alkylu} C₁-C₆alkyloxyC₁-C₆alkylu, arylC₀-

C₆alkylu, arylC₁-C₆alkyloxy, $R^5R^6NC(O)$, kyano skupiny, C₂-

C₆alkenylu, C₂-C₆alkynylu, C₁-C₆alkylu, C₂-C₆alkenyldialkylmalonylu,

CF₃, skupiny -OH, C₁-C₆alkyloxyC₁-C₆alkyloxy, C₁-C₆alkylSO_n,

přičemž n je 1-2, C₁-C₆alkylthio, C₁-C₆alkylakrylu, CF₃O, CF₃, C₁-

C₄alkylendioxy, C₁-C₆alkylakrylu, $R^5R^6N(CO)NR^5$, N-

formyl(heterocyklický), NO₂, $NR^5R^6C_0$ -C₆alkylu,

přičemž substituenty R^5 a R^6 jsou nezávisle vybrány ze skupiny

obsahující vodík, C₁-C₆alkyl, HC(O), C₁-C₆alkyloxyC₁-C₆alkyl,

C_1 - C_6 alkyloxy, C_1 - C_6 alkylC(O), $CF_3C(O)$, $NR^7R^8C_1$ -
 C_6 alkylC(O), ftalimido C_1 - $C_6C(O)$, C_1 - C_6 alkylSO $_n$, přičemž n je
 1-2, CNC $_1$ - C_6 alkylu, $R^7R^8NC(O)NR^7$ -, heteroarylu, $NR^7R^8C_1$ -
 C_6 alkylC(O), C_1 - C_6 alkyloxykarbamido C_1 - C_6 alkylu,

přičemž substituenty R^7 a R^8 jsou nezávisle vybrány těch
 proměnných, které jsou určeny pro substituenty R^5 a R^6
 nebo substituenty R^5 a R^6 nebo

substituenty R^7 a R^8 se mohou být spojeny dohromady s atomem dusíku, ke kterému jsou
 připojeny, za účelem vzniku pěti až sedmi členného kruhu nebo případně obsahujícího jeden
 až tři další heteroatomy vybrané z O, N nebo S, přičemž substituenty jsou vybrány z
 C_1 - C_6 alkylu.

8. Sloučenina podle nároku 5, u které

substituenty R^3 a R^4 jsou nezávisle vybrány ze skupiny obsahující

fenyl; thiofen-2-yl; 1-methyl-2-oxobenzoxazolin-5-yl; 2-(dimethylamino)-5-pyrimidinyl; 2-
 (N-formyl-N-methylamino)-3-pyrimidinyl; 2-(N-(2-methoxyethyl)-N-methylamino)-5-
 pyrimidinyl; 2-(N-methylamino)-5-pyrimidinyl; 2-(1-morfolinyl)-5-pyrimidinyl; 2-(1-
 pyrrolidinyl)-5-pyrimidinyl; 2-dimethylamino-5-pyrimidinyl; 2-furanyl; 2-oxobenzoxazolin-
 5-yl; 2-pyridyl; 3-(dimethylamino)fenyl; 3-amino-4-methoxyfenyl; 3-brom-4-
 (dimethylamino)fenyl; 3-methoxyfenyl; 3-methyl-4-(N-acetyl-N-methylamino)fenyl; 3-
 methyl-4-(N-formyl-N-methylamino)fenyl; 3-methyl-4-(N-methyl-N-
 (trifluoracetyl)amino)fenyl; 3-methyl-4-(N-methylamino)fenyl; 3-methyl-4-pyrrolidinylfenyl;
 3-pyridyl; 3,4-dichlorfenyl; 3,4-methylenedioxyfenyl; 3,4,5-trimethoxyfenyl; 4-
 (acetylamino)fenyl; 4-(dimethylamino)-3-fluorfenyl; 4-(dimethylamino)fenyl; 4-(imidazol-1-
 yl)fenyl; 4-(methylthio)fenyl; 4-(morfolinyl)fenyl; 4-(N-(2-
 (dimethylamino)ethyl)amino)fenyl; 4-(N-(2-methoxyethyl)amino)fenyl; 4-(N-acetyl-N-
 methylamino)fenyl; 4-(N-ethyl-N-formylamino)fenyl; 4-(N-ethylamino)fenyl; 4-(N-formyl-
 N-(2-methoxyethyl)amino)fenyl; 4-(N-isopropylamino)fenyl; 4-(N-methyl-N-((2-
 dimethylamino)ethyl)amino)fenyl; 4-(N-methyl-N-(2-(N-ftalimidyl)acetyl)amino)fenyl; 4-(N-
 methyl-N-(2-kyano)ethylamino)fenyl; 4-(N-methyl-N-(2-methoxyethyl)amino)fenyl; 4-(N-
 methyl-N-(3-methoxy)propionylamino)fenyl; 4-(N-methyl-N-acetylamino)fenyl; 4-(N-
 methyl-N-formylamino)fenyl; 4-(N-methyl-N-trifluoracetylamino)fenyl; 4-(N-
 morfolinyl)fenyl; 4-(thiofen-2-yl)fenyl; 4-(ureido)fenyl;

4-(2-(dimethylamino)acetilamino)fenyl; 4-(2-(2-metoksy)acetilaminoetyl)amino)fenyl; 4-(2-metoksy)etoksyfenyl; 4-(2-oks-1-oksazolidinyl)fenyl; 4-(4-metoksy-2-butil)fenyl; 4-(4-metilpiperidinyl)fenyl; 4-(5-pirimidinyl)fenyl; 4-aminofenyl; 4-bromfenyl; 4-butoksyfenyl; 4-karboxamidofenyl; 4-chlorfenyl; 4-kyanofenyl; 4-diethylaminofenyl; 4-diethylmalonylallylfenyl; 4-dimethylaminofenyl; 4-etoksyfenyl; 4-etilfenyl; 4-fluorfenyl; 4-hidroksyfenyl; 4-imidazolylfenyl; 4-jodfenyl; 4-isopropylfenyl; 4-metoksyfenyl; 4-metilaminofenyl; 4-metilsulfonylfenyl; 4-morfolinylfenyl; 4-N-(2-(dimethylamino)etyl)-N-formylamino)fenyl; 4-N-(3-metoksypropionyl)-N-isopropyl-amino)fenyl; 4-N-etyl-N-(2-metoksyetyl)amino)fenyl; 4-N-formylpiperidinylfenyl; 4-nitrofenyl; 4-piperidinylfenyl; 4-pyridylfenyl; 4-pyrrolidinylfenyl; 4-t-butilakrylfenyl; 5-(dimethylamino)tiofen-2-yl; 5-amino-2-pyridyl; 5-dimethylamino-2-pyrazinyl; 3-dimethylaminopyridazin-6-yl; 5-dimethylamino-2-pyridyl; 5-pirimidinylfenyl; 6-(N-metyl-N-formylamino)-3-pyridinyl; 6-(N-metyl-N-(2-metoksyetyl)amino)-3-pyridinyl; 6-(2-oks-oksazolidinyl)-3-pyridinyl; 6-dimethylamino-3-pyridinyl; 6-imidazolyl-3-pyridinyl; 6-morfolinyl-3-pyridinyl; 6-pyrrolidinyl-3-pyridinyl; (2-propyl)-3-pyridinyl; a (4-formylamino)fenyl; (tiofen-2-yl)metyl; (tiofen-3-yl)metyl; butyl; cykloheptyl; pentyl; tiofen-2-yl; 1-(3-bromfenyl)etyl; 2-(N-fenylmetoksykarbonyl)aminofenyl; 2-(3-bromfenyl)etyl; 2-(3-kyanofenyl)metyl; 2-(4-bromfenyl)etyl; 2-(5-chlor-2-(tiofen-3-yl)fenyl; 2-bromfenyl; 2-furanyl; 2-metilpropyl; 2-fenyleetyl; fenylmetyl; 2,3-dimetoksyfenyl; 2,3-metylendioksyfenyl; 3-(furan-2-yl)fenyl; 3-(tiofen-2-yl)fenyl; 3-(2-pyridyl)fenyl; 3-(3-metoksybenzyl)fenyl; 3-(amino)propynyl; 3-benzyloksyfenyl; 3-brom-4-fluorfenyl; 3-brom-5-jodfenyl; 3-brom-5-metoksyfenyl; 3-bromfenyl; 3-bromfenylmetyl; 3-karboxamidofenyl; 3-chlorfenyl; 3-kyanofenyl; 3-diethylmalonylallylfenyl; 3-dimethylaminofenyl; 3-etoksyfenyl; 3-fluor-5-trifluormetilfenyl; 3-fluorfenyl; 3-hidroksyfenyl; 3-jodfenyl; 3-metoksyetyloksyfenyl; 3-metoksyfenyl; 3-metilfenyl; 3-metilsulfonylfenyl; 3-metilthiofenyl; 3-t-butilakrylfenyl; 3-triflorometoksyfenyl; 3-trifluormetilfenyl; 3-vinylpyridinylfenyl; 3,4-dichlorfenyl; 3,4-dimetoksyfenyl; 3,4-metylendioksyfenyl; 3,4,5-trimetoksyfenyl; 3,5-di(trifluormetyl)fenyl; 3,5-dibromfenyl; 3,5-dichlorfenyl; 3,5-dimetoksyfenyl; 3,5-dimetilfenyl; 4-(2-propyl)fenyl; 4-(2-propyl)oksyfenyl; 4-benzyloksyfenyl; 4-bromfenyl; 4-bromtiofen-2-yl; 4-butoksyfenyl; 4-dimethylaminofenyl; 4-fluor-3-trifluormetilfenyl; 4-metoksyfenyl; 4-neopentylfenyl; 4-fenoksyfenyl; 5-bromtiofen-2-yl; 5-cykloheksyl; 5-cyklopropyl; 5-hexyl; 5-metyl; 5-fenyl; (2-brom-5-chlorfenyl)metyl; (2-bromfenyl)metyl; a (5-chlor-2-(3-metoksyfenyl)- fenyl)metyl.

9. Sloučenina podle nároku 5, u které

substituenty R^3 a R^4 jsou nezávisle vybrány ze skupiny obsahující:

fenyl; 4-dimethylaminofenyl; 4-methylfenyl; 4-bromfenyl; 4-pyridinyl; (5-pyrimidinyl)fenyl; 2-(2-pyridinyl)ethenyl)fenyl; 3-pyridinyl; thiofen-3-yl; 2-pyridinyl; 3,4-methylenedioxyfenyl; butyl; 5-bromthiofen-2-yl; 5-methylthiofen-2-yl; 4-(trifluormethoxy)fenyl; 3-fenoxyfenyl; 5-nitrothiofen-2-yl; 4-bromthiofen-2-yl; 3-methylthiofen-2-yl; furan-2-yl; furan-3-yl; 5-methylfuran-2-yl; 4-(2-propyl)fenyl; 3,4-dimethoxyfenyl; hexyl; 2-methyl-2-propyl; 4-(2-propyl)fenyl; 4-propylfenyl; 3-methoxyfenyl; 3-bromfenyl; 3-fluorfenyl; 3-trifluormethylfenyl; 3-chlorfenyl; 3,5-dichlorfenyl; 3-methoxykarbonylfenyl; 3-(2-propyl)fenyl; 4-(2-methyl-2-propyl)fenyl; 4-fluorfenyl; 4-methoxyfenyl; 3-(fenylmethoxy)fenyl; 4-chlorfenyl; 3-fluor-4-methylfenyl; 3-fenylpropyl; 4-methoxyfenyl; 3-fenylpropyl; 2-fenylethyl; fenylmethyl; cyclohexylmethyl; pentyl; 2-methylpropyl; propyl; 3-kyanopropyl; 3-nitrofenyl; 3-karboxamidopropyl; (4-methoxyfenyl)methyl; (3-bromfenyl)methyl; (4-(2-propyl)fenyl)methyl; (4-methoxyfenyl)methyl; (4-bromfenyl)methyl; (3-fluorfenyl)methyl; (4-bromfenyl)methyl; thiazole-2-yl; (3-methoxyfenyl)methyl; fenylmethyl; (3-methoxyfenyl)methyl; 4-methylfenyl; 4-(trifluormethyl)fenyl; 4-ethylfenyl; 4-acetamidofenyl; 4-fenoxyfenyl; 4-nitrofenyl; 4-fluorfenyl; 4-chlorfenyl; 4-aminofenyl; 4-methylthiofenyl; (4-fenyl)fenyl; (4-fenylmethoxy)fenyl; (4-N,N-diethylamino)fenyl; (4-2-fenylethenyl)fenyl; (2-methyl-2-propoxy)fenyl; 3-chlorfenyl; 3,5-dimethoxyfenyl; 4-N,N-dimethylfenyl; benzofuran-2-yl; 3-brom-4-methoxyfenyl; 4-butoxyfenyl; 3-methoxyfenyl a 3,5-dichlorfenyl.

10. Sloučenina podle nároku 5, vyznačující se tím, že je:

4-amino-6-fenyl-7-(4-dimethylaminofenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
 4-amino-6-(4-methylfenyl)-7-(4-(dimethylamino)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
 4-amino-6-(4-(dimethylamino)fenyl)-7-(4-(dimethylamino)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
 4-amino-6-(4-methylfenyl)-7-fenylpyrido[2,3-d]pyrimidin;
 4-amino-6-(4-methylfenyl)-7-(4-bromfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
 4-amino-6-(4-(dimethylamino)fenyl)-7-(4-pyridinyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
 4-amino-6-(4-(dimethylamino)fenyl)-7-(4-bromfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
 4-amino-6-(4-methylfenyl)-7-(4-(5-pyrimidinyl)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;

4-amino-6-(4-methylphenyl)-7-(4-(2-(2-pyridinyl)ethenyl)phenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
 4-amino-6-(4-methylphenyl)-7-(3-pyridinyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
 4-amino-6-(4-methylphenyl)-7-(thiofen-3-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
 4-amino-6-(4-methylphenyl)-7-(thiofen-2-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
 4-amino-6-(4-methylphenyl)-7-(2-pyridinyl)pyrido[Z,3-d]pyrimidin;
 4-amino-6-(4-methylphenyl)-7-(3,4-methylenedioxyphenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
 4-amino-6-butyl-7-(thiofen-2-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
 4-amino-6-butyl-7-(thiofen-3-yl)pyrido[2,3'd]pyrimidin;
 4-amino-6-(4-methylphenyl)-7-(5-bromthiofen-2-yl)pyrido[2,3-d] pyrimidin;
 4-amino-6-(4-methylphenyl)-7-(5-methylthiofen-2-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
 4-amino-6-(4-methylphenyl)-7-(4-(trifluormethoxy)phenyl)pyrido[2,3-d] pyrimidin;
 4-amino-6-(4-methylphenyl)-7-(3-fenoxyphenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
 4-amino-6-(4-methylphenyl)-7-(5-nitrothiofen-2-yl)pyrido[2,3-d] pyrimidin;
 4-amino-6-(4-methylphenyl)-7-(4-bromthiofen-2-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
 4-amino-6-(4-methylphenyl)-7-(3-methylthiofen-2-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
 4-amino-6-(4-methylphenyl)-7-(furan-2-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
 4-amino-6-(4-methylphenyl)-7-(furan-3-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
 4-amino-6-(4-methylphenyl)-7-(5-methyl-furan-2-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
 4-amino-6-(4-(2-propyl)phenyl)-7-(thiofen-2-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
 4-amino-6-(4-(2-propyl)phenyl)-7-(5-nitrothiofen-2-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
 4-amino-6-(4-methylphenyl)-7-(5-nitrothiofen-2-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
 4-amino-6-(4-(dimethylamino)phenyl)-7-(thiofen-2-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
 4-amino-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-7-(thiofen-2-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
 4-amino-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-7-(5-nitrothiofen-2-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
 4-amino-6-hexyl-7-(4-(dimethylamino)phenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
 4-amino-6-hexyl-7-(thiofen-2-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
 4-amino-6-(2-methyl-2-propyl)-7-(thiofen-2-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
 4-amino-6-(4-(2-propyl)phenyl)-7-(4-(dimethylamino)phenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
 4-amino-6-(4-propylphenyl)-7-(4-(dimethylamino)phenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
 4-amino-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-7-(4-(dimethylamino)phenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
 4-amino-6-(3-methoxyphenyl)-7-(4-(dimethylamino)phenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
 4-amino-6-(3-bromphenyl)-7-(4-(dimethylamino)phenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
 4-amino-6-(3-fluorphenyl)-7-(4-(dimethylamino)phenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;

4-amino-6-(3-trifluormethylfenyl)-7-(4-(dimethylamino)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-(3-chlorfenyl)-7-(4-(dimethylamino)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-(3,5-dichlorfenyl)-7-(4-(dimethylamino)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-(3,4-methylendioxyfenyl)-7-(4-(dimethylamino)fenyl)pyrido[2,3-d]-
pyrimidin;
4-amino-6-(3,4-methylendioxyfenyl)-7-(thiofen-2-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-(3-methoxykarbonylfenyl)-7-(4-(dimethylamino)fenyl)pyrido[2,3-d]-
pyrimidin;
4-amino-6-(3-(2-propyl)fenyl)-7-(4-(dimethylamino)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-(4-(2-methyl-2-propyl)fenyl)-7-(4-(dimethylamino)fenyl)pyrido[2,3-d]-
pyrimidin;
4-amino-6-(4-fluorfenyl)-7-(4-(dimethylamino)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-(4-methoxyfenyl)-7-(4-(dimethylamino)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-(3-(fenylmethoxy)fenyl)-7-(4-(dimethylamino)fenyl)pyrido[2,3-d]-
pyrimidin;
4-amino-6-(4-chlorfenyl)-7-(4-(dimethylamino)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-(3-fluor-4-methylfenyl)-7-(4-(dimethylamino)fenyl)pyrido[2,3-d]-
pyrimidin;
4-amino-6-(3-fluor-4-methylfenyl)-7-(thiofen-2-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-(3-fenylpropyl)-7-(4-methoxyfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-(3-fenylpropyl)-7-(4-(dimethylamino)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-(2-fenylethyl)-7-(4-(dimethylamino)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-(fenylmethyl)-7-(4-(dimethylamino)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-(cyklohexylmethyl)-7-(4-(dimethylamino)fenyl)pyrido[2,3d]pyrimidin;
4-amino-6-butyl-7-(4-(dimethylamino)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-pentyl-7-(4-(dimethylamino)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-(2-methylpropyl)-7-(4-(dimethylamino)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-propyl-7-(4-(dimethylamino)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-(3-kyanopropyl)-7-(4-(dimethylamino)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-(3-nitrofenyl)-7-(4-(dimethylamino)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-pentyl-7-(thiofen-2-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
4-amino-6-(3-karboxamidopropyl)-7-(4-(dimethylamino)fenyl)pyrido[2,3-d]-
pyrimidin;

4-amino-6-((4-methoxyfenyl)methyl)-7-(thiofen-2-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
 4-amino-6-((3-bromfenyl)methyl)-7-(thiofen-2-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
 4-amino-6-((4-(2-propyl)fenyl)methyl)-7-(thiofen-2-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
 4-amino-6-((4-methoxyfenyl)methyl)-7-(4-(2-propyl)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
 4-amino-6-((4-bromfenyl)methyl)-7-(thiofen-2-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
 4-amino-6-((3-fluorfenyl)methyl)-7-(thiofen-2-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
 4-amino-6-((4-bromfenyl)methyl)-7-(thiazol-2-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
 4-amino-6-((3-methoxyfenyl)methyl)-7-(thiofen-2-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
 4-amino-6-(fenylmethyl)-7-(thiofen-2-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
 4-amino-6-((3-methoxyfenyl)methyl)-7-(4-(dimethylamino)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
 4-amino-6-(4-methylfenyl)-7-(4-(trifluormethyl)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
 4-amino-6-(4-methylfenyl)-7-(4-methylfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
 4-amino-6-(4-methylfenyl)-7-(4-methoxyfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
 4-amino-6-(4-methylfenyl)-7-(4-ethylfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
 4-amino-6-(4-methylfenyl)-7-(4-kyanofenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
 4-amino-6-(4-methylfenyl)-7-(4-acetamidofenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
 4-amino-6-(4-methylfenyl)-7-(4-fenoxyfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
 4-amino-6-(4-methylfenyl)-7-(4-nitrofenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
 4-amino-6-(4-methylfenyl)-7-(4-fluorfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
 4-amino-6-(4-methylfenyl)-7-(4-chlorfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
 4-amino-6-(4-methylfenyl)-7-(4-aminofenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
 4-amino-6-(4-methylfenyl)-7-(4-methylthiofenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
 4-amino-6-(4-methylfenyl)-7-((4-fenyl)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
 4-amino-6-(4-methylfenyl)-7-((4-fenylmethoxy)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
 4-amino-6-(4-methylfenyl)-7-((4-N,N-diethylamino)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
 4-amino-6-(4-methylfenyl)-7-((4-2-fenylethenyl)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
 4-amino-6-(4-methylfenyl)-7-(4-(2-methyl-2-propoxy)fenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
 4-amino-6-(4-methylfenyl)-7-(3-chlorfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
 4-amino-6-(4-methylfenyl)-7-(3,5-dimethoxyfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
 4-amino-6-(thiofen-2-yl)-7-(4-N,N-dimethylaminofenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
 4-amino-6-(4-methylfenyl)-7-(benzofuran-2-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
 4-amino-6-(thiofen-2-yl)-7-(thiofen-2-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;

4-amino-6-(thiofen-2-yl)-7-(4-methoxyfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
 4-amino-6-(4-bromfenyl)-7-(4-N,N-dimethylaminofenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
 4-amino-6-(3-brom-4-methoxyfenyl)-7-(4-N,N-dimethylaminofenyl)pyrido[2,3-d]
 pyrimidin;
 4-amino-6-(3-brom-4-methoxyfenyl)-7-(thiofen-2-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
 4-amino-6-(4-methylfenyl)-7-(4-butoxyfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin;
 4-amino-6-(4-methylfenyl)-7-(3-methoxyfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin; a
 4-amino-6-(4-methylfenyl)-7-(3,5-dichlorfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin.

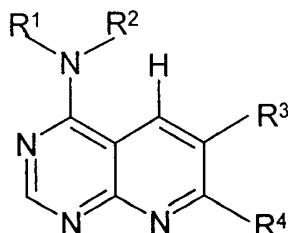
11. Způsob inhibice adenosinkinasy, vyznačující se tím, že zahrnuje vystavení adenosinkinasy účinnému inhibičnímu množství sloučeniny podle nároku 1 nebo podle nároku 5.

12. Farmaceutický přípravek, vyznačující se tím, že zahrnuje terapeuticky účinné množství sloučeniny podle nároku 1 nebo podle nároku 5 v kombinaci s farmaceuticky přijatelným nosičem.

13. Způsob ošetření ischemie, neurologických poruch, nocipercepce, inflamace, imunosuprese, gastrointestinálních disfunkcí, diabetes a sepse u savce při potřebě takového ošetření, vyznačující se tím, že zahrnuje aplikaci terapeuticky účinného množství sloučeniny savci podle nároku 1 nebo podle nároku 3.

14. Způsob podle nároku 12, vyznačující se tím, že se způsob sestává z ošetření cerebrální ischemie, myokardiální ischemie, angíny, koronární arteriální transplantát bypassu chirurgicky provedený, perkutánní transluminální angioplastiky, mrtvice, trombotických a embolických stavů, epilepsie, úzkost, schizofrenie, bolestivé percepce, neuropatické bolesti, viscerální bolesti, artritidy, sepse, diabetes a abnormalní gastrointestinální motility.

15. Způsob přípravy sloučeniny mající obecný vzorec



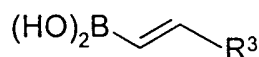
(II)

kde

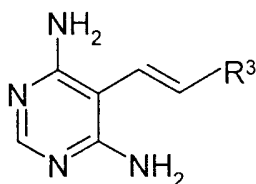
substituenty R^1 a R^2 jsou vodík;substituent R^3 je nižší alkyl, nižší alkenyl, nižší alkynyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl nebo heterocyklická skupina nebo z nich substituované verze;substituent R^4 je aryl, heteroaryl nebo heterocyklická skupina nebo z nich substituované verze;

vyznačující se tím, že zahrnuje

(a) reakci 4,6-diamino-5-jodpyrimidin s derivátem kyseliny ethenylboronové mající obecný vzorec



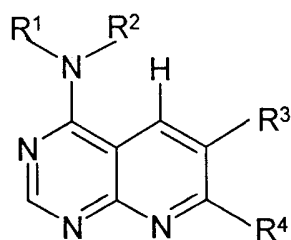
ve kterém substituent R^3 je nižší alkyl, nižší alkenyl, nižší alkynyl, aryl, arylalkyl nebo heterocyklické nebo heteroarylové nebo substituované verze z nich, za přítomnosti tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) a vodné báze alkalických kovů, a izolaci prvního meziproduktu mající obecný vzorec



;

(b) reakci prvního meziproduktu se sloučeninou aldehydu mající vzorec R^4-CHO , ve kterém substituent R^4 je aryl, heteroaryl nebo heterocyklická skupina nebo z nich substituované verze, za bezvodých podmínek a s odstraněním vody z reakce, a izolující sloučeninu vzorce (II).

16. Způsob přípravy sloučeniny mající obecný vzorec



(II)

kde

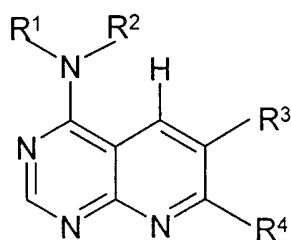
substituenty R^1 a R^2 jsou nezávisle vodík, nižší alkyl, arylalkyl nebo acyl a nebo mohou být spojeny dohromady s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, za účelem vzniku pěti až sedmi členného kruhu, případně obsahujícího další atom kyslíku nebo dusíku, s požadavkem spočívajícím v tom, že oba substituenty R^1 a R^2 nejsou vodík;

substituent R^3 je nižší alkyl, nižší alkenyl, nižší alkynyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl nebo heterocyklická skupina nebo z nich substituované verze;

substituent R^4 je aryl, heteroaryl nebo heterocyklická skupina nebo z nich substituované verze;

vyznačující se tím, že zahrnuje

(a) reakci sloučeniny mající obecný vzorec



ve kterém

substituenty R^1 a R^2 jsou vodík;

substituent R^3 je nižší alkyl, nižší alkenyl, nižší alkynyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl nebo heterocyklická skupina nebo z nich substituované verze;

substituent R^4 je aryl, heteroaryl nebo heterocyklická skupina nebo z nich substituované verze;

se sloučeninou vybranou ze skupiny sestávající se z

(i) alkylačního činidla obecného vzorce R^1 -Y, ve kterém substituent R^1 je nižší alkyl a označení Y je vybráno ze skupiny sestávající se z halogenidu, methansulfonatu a p-toluensulfonatu;

(ii) arylalkylačního činidla obecného vzorce R^1 -nižší alkyl-Y, ve kterém substituent R^1 je arylalkyl a označení Y je vybráno ze skupiny sestávající se z halogenidu, methansulfonatu a p-toluensulfonatu;

(iii) acylové sloučeniny obecného vzorce R^1-Z , ve kterém substituent R^1 je acylová skupina a označení Z je vybráno ze skupiny sestávající se ze části anhydridu kyseliny, halogenidu nebo z aktivační skupiny acylu;

a izolaci požadované sloučeniny;

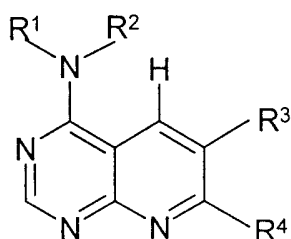
(b) případně, pokud je požadováno, aby substituent R^2 nebyl vodík, reakci sloučeniny z kroku (a) se sloučeninou vybranou ze skupiny sestávající se z

(i) alkylačního činidla obecného vzorce R^2-Y , ve kterém substituent R^2 je nižší alkyl a označení Y je vybráno ze skupiny sestávající se z halogenidu, methansulfonatu a p-toluensulfonatu;

(ii) arylalkylačního činidla obecného vzorce R^2 -nižší alkyl- Y , ve kterém substituent R^2 je arylalkyl a označení Y je vybráno ze skupiny sestávající se z halogenidu, methansulfonatu a p-toluensulfonatu;

(iii) acylové sloučeniny obecného vzorce R^2-Z , ve kterém substituent R^2 je acylová skupina a označení Z je vybráno ze skupiny sestávající se ze části anhydridu kyseliny, halogenidu nebo z aktivační skupiny acylu; a izolaci sloučeniny vzorce (II).

17. Způsob přípravy sloučeniny mající obecný vzorec



(II),

kde

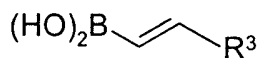
substituenty R^1 a R^2 jsou nezávisle vodík, nižší alkyl, arylalkyl nebo acyl a nebo mohou být spojeny dohromady s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, za účelem vzniku pěti až sedmi členného kruhu, případně obsahujícího další atom kyslíku nebo dusíku, s výhradou spočívající v tom, že oba substituenty R^1 a R^2 nejsou vodík;

substituent R^3 je nižší alkyl, nižší alkenyl, nižší alkynyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl nebo heterocyklická skupina nebo z nich substituované verze;

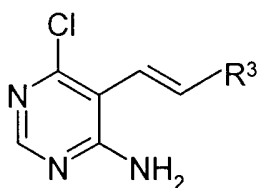
substituent R^4 je aryl, heteroaryl nebo heterocyklická skupina nebo z nich substituované verze;

vyznačující se tím, že zahrnuje

(a) reakci 6-amino-4-chlor-5-jodpyrimidin s derivátem kyseliny ethenylboronové mající obecný vzorec

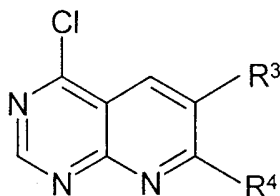


ve kterém substituent R^3 je nižší alkyl, nižší alkenyl, nižší alkynyl, aryl, arylalkyl, heterocyklická skupina nebo heteroaryl nebo z nich substituované verze, za přítomnosti tetrakis(trifenylfosfin)palladia(0) a vodné báze alkalických kovů, a izolaci prvního meziproductu mající obecný vzorec



;

(b) reakci prvního meziproductu s aldehydem sloučeniny mající vzorec $\text{R}^4\text{-CHO}$, ve kterém substituent R^4 je aryl, heteroaryl nebo heterocyklická skupina nebo z nich substituované verze, za bezvodých podmínek a s odstraněním vody z reakce, a izolaci druhého

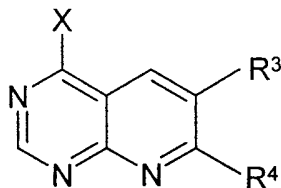


meziproductu mající obecný vzorec

;a

(c) reakci čtvrtého meziproductu se sloučeninou aminu mající obecný vzorec $\text{R}^1\text{-NH-R}^2$, ve kterém substituenty R^1 a R^2 jsou tak, jak byli popsány výše, a izolaci sloučeninu vzorce (II).

18. Sloučenina obecného vzorce:



kde označení X je vybráno ze skupiny sestávající se z halogenu nebo skupiny $-\text{OH}$ a substituenty R^3 a R^4 jsou jako definované výše.