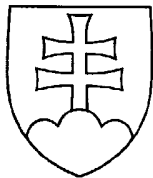


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

- (21) Číslo prihlášky: **609-97**
(22) Dátum podania prihlášky: **13. 11. 1995**
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **10. 7. 2001**
Vestník ÚPV SR č.: **07/2001**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **08/339 051, 08/539 410**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **14. 11. 1994, 6. 11. 1995**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **US, US**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **6. 5. 1998**
Vestník ÚPV SR č.: **05/1998**
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **18. 5. 2001**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/US95/14700**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO96/15128**

(11) Číslo dokumentu:

281 724

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁷:

C07D 471/04
A61K 31/44
A61K 31/505
// (C07D 471/04,
C07D 221:00,
C07D 221:00)
(C07D 471/04,
C07D 239:00,
C07D 221:00)

(73) Majiteľ: **WARNER-LAMBERT COMPANY, Morris Plains, NJ, US;**

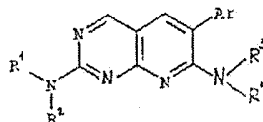
(72) Pôvodca: **Blankley Clifton John, Ann Arbor, MI, US;**
Doherty Annette Marian, Ann Arbor, MI, US;
Hamby James Marino, Ann Arbor, MI, US;
Panek Robert Lee, Canton, MI, US;
Schroeder Mel Conrad, Dexter, MI, US;
Showalter Howard Daniel Hollis, Ann Arbor, MI, US;
Connolly Cleo, Livonia, MI, US;

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

(54) Názov: **6-Arylpyrido[2,3-d]pyrimidíny, ich použitie a farmaceutické prostriedky na ich báze**

(57) Anotácia:

Sú opísané 6-arylpyrido[2,3-d]pyrimidíny všeobecného vzorca (I), kde jednotlivé všeobecné symboly R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a Ar majú význam uvedený v nárokoch. Uvedené pyrimidíny sú inhibítormi proteínovej tyrozín kinázy a sú teda užitočné pri liečbe bunkovej proliferácie, najmä pri liečbe aterosklerózy, restenózy a psoriázy, ako tiež bakteriálnych infekcií. Ďalej je opísané použitie týchto zlúčenín na uvedené účely a farmaceutický prostriedok na ich báze.



(I).

Oblasť techniky

Vynález sa týka 6-arylpyrido[2,3-d]pyrimidínov, ktoré inhibujú enzymatickú aktivitu proteínovej tyrozín kinázy (PTK), ktorá je mediátorom bunkovej proliferácie. Vynález sa ďalej týka použitia týchto zlúčenín a farmaceutických prostriedkov na ich báze.

Doterajší stav techniky

Mnohé chorobné stavy sú charakterizované nekontrolovanou proliferáciou a diferenciáciou buniek. Tieto chorobné stavy zahŕňajú rôzne bunkové typy a choroby, ako sú nádory, ateroskleróza a restenóza. Stimulácie rastového faktora, autofosforylácia a fosforylácia intracelulárnych bielkovinových substrátov sú významnými biologickými javmi v patologickom mechanizme proliferatívnych chorôb.

Pri normálnych bunkách predstavuje fosforylácia tyrozínových zvyškov v proteínových substrátoch kritickú funkciu v signálnych dráhach intracelulárneho rastu, ktoré sú iniciované stimulovanými extracelulárnymi receptormi rastového faktora. Tak napríklad pripojenie rastových faktorov, ako je rastový faktor pochádzajúci z krvných doštičiek (Platelet Derived Growth Factor, PDGF), rastový faktor fibroblastov (FGF) a epidermálny rastový faktor (EGF), k príslušným receptorom aktivuje intracelulárne domény enzýmu tyrozín kinázy v týchto receptoroch a tým katalyzuje fosforyláciu buď intracelulárnych substrátov alebo samotných receptorov. Fosforylácia receptorov rastového faktora v odpovedi na väzbu ligandu je známa pod označením autofosforylácia.

Tak napríklad receptor EGF obsahuje ako dva svoje najdôležitejšie ligandy EGF a transformačný rastový faktor α (TGF α). Zdá sa, že tieto receptory majú len malú funkciu u normálnych dospelých ľudí, ale hrajú svoju úlohu pri chorobných procesoch veľkej časti všetkých rakovín, najmä rakoviny hrubého čreva a prsníka. Blízko príbuzné receptory Erb-B2 a Erb-B3 obsahujú ako svoje hlavné ligandy ligandy patriace do skupiny heregulinov a bolo nad všetku pochybnosť preukázané, že nadexpresia a mutácia receptora je hlavným rizikovým faktorom pri rakovine prsníka so zlou prognózou.

Proliferácia a riadená migrácia buniek vaskulárneho hladkého svalstva (VSMC) predstavujú dôležité zložky v takých procesoch, ako je vaskulárna remodelácia, restenóza a ateroskleróza. Rastový faktor pochádzajúci z krvných doštičiek bol identifikovaný ako jeden z najúčinnějších endogénnych mitogénov VSMC a chemoatraktantov. Zvýšená vaskulárna mRNA expresia reťazcov PDGF-A a PDGF-B a receptorov PDGF bola pozorovaná v karotidových artériách potkanov poranených balónikom (J. Cell. Biol. 111: 2149 až 2158 (1990)). Pri tomto modelovom poškodení infúzia PDGF silne zvyšuje tučnenie intimy a migráciu VSMC (J. Clin. Invest. 89: 507 až 511 (1992)). Okrem toho, protilátky neutralizujúce PDGF významne znižujú tučnenie intimy po poškodení balónikom (Science, 253: 1129 až 1132 (1991)).

Tak kyslý rastový faktor fibroblastov (aFGF), ako bázický rastový faktor fibroblastov (bFGF) má veľa biologických účinností vrátane schopnosti povzbudzovať proliferáciu a diferenciáciu buniek. Bolo ukázané, že tyrozín kinázové inhibítory receptora tyrfostínu, ktoré blokujú transdukčnú dráhu PDGF signálu, inhibujú in vivo fosforyláciu receptorovej tyrozín kinázy stimulovanú PDGF (Drug Develop. Res., 29: 158 až 166 (1993)). Priamy dôkaz podpo-

rujúci podiel FGF u VSMC oznámili Lindner a Reidy (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88: 3739 až 3743 (1991)). Títo vedci demonštrovali, že systemická injekcia neutralizačnej protilátky proti bFGF pred balónikovou angioplastikou karotidovej artérie potkana inhibuje mediálnu proliferáciu SMC indukovanú poranením o viac ako 80 %, pri meraní 2 dni po poškodení. Je pravdepodobné, že bFGF uvoľnený z poškodených buniek pôsobí parakrinným spôsobom a indukuje rast VSMC. Lindner a Reidy (Cir. Res. 73: 589 až 595 (1993)) nedávno demonštrovali zvýšenú expresiu mRNA pre bFGF a mRNA pre EGFR-1 v replikujúcich VSMC a endotelu v pozdĺžnych preparátoch karotidových artérií potkana poškodených balónikom. Tieto údaje poskytujú dôkaz, že v poranených artériách sa môže systém ligand/receptor bFGF a FGFR-1 podieľať na pokračujúcej proliferatívnej odpovedi VSMC, ktorá vedie k tvorbe neointimy.

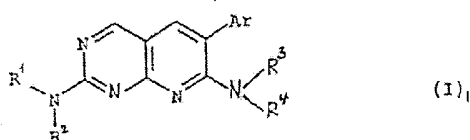
EGF, PDGF, FGF a iné rastové faktory teda hrajú ústrednú úlohu v patomechanizme bunkových proliferatívnych chorôb, ako je rakovina, ateroskleróza a restenóza. Po asociácii s príslušnými receptormi stimulujú tieto rastové faktory účinnosť tyrozín kinázy, ako jeden z úvodných biochemických stupňov vedúcich k syntéze DNA a deleniu buniek.

Z toho vyplýva, že zlúčeniny inhibujúce proteínové tyrozín kinázy spojené s transdukčnými signálnymi cestami intracelulárneho rastového faktora sú dôležitými činidlami na liečbu bunkových proliferatívnych chorôb. Teraz sa v súvislosti s vynálezom zistilo, že určité pyrido[2,3-d]pyrimidíny a naftyridíny inhibujú proteínové tyrozín kinázy a sú užitočné pri liečení a prevencii aterosklerózy, restenózy a rakoviny.

Niektoré pyrido[2,3-d]pyrimidíny a naftyridíny sú známe. Tak napríklad US patent č. 3 534 039 opisuje rad 2,7-diamino-6-arylpyrido[2,3-d]pyrimidínových zlúčenín ako diuretické činidlá; US patent č. 3 639 401 opisuje rad 6-aryl-2,7-bis[(trialkylsilyl)amino]pyrido[2,3-d]pyrimidínových zlúčenín ako diuretické činidlá; US patent č. 4 271 164 opisuje rad 6-substituovaný arylpyrido[2,3-d]pyrimidín-7-aminov a derivátov ako hypertenzívne činidlá; zverejnená európska patentová prihláška č. 0 537 463 A2 opisuje rad substituovaných pyrido[2,3-d]pyrimidínov, ktoré sú užitočné ako herbicidy a US patent č. 4 771 054 opisuje niektoré naftyridíny, ako antibiotiká. Žiadny z citovaných dokumentov sa netýka zlúčenín podľa nášho vynálezu ani nenaznačuje, že by tiež zlúčeniny boli užitočné na liečbu aterosklerózy, restenózy a rakoviny.

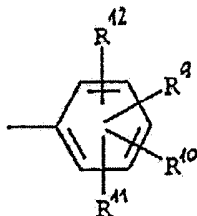
Podstata vynálezu

Predmetom vynálezu sú 6-arylpyrido[2,3-d]pyrimidíny všeobecného vzorca (I)



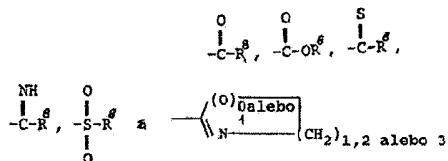
kde R¹, R² a R⁴ predstavuje každý nezávisle atóm vodíka, alkylskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, alkenylskupinu s 2 až 8 atómami uhlíka, alkynylskupinu s 2 až 8 atómami uhlíka, Ar, aminoskupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka alebo dialkylaminoskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka v každej z alkylových častí, pričom uvedené alkylové, alkenylové a alkynylové skupiny sú prípadne substituované skupinou NR⁵R⁶, kde R⁵ a R⁶ predstavuje každý nezávisle

atóm vodíka, alkylskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, alkenylskupinu s 2 až 8 atómami uhlíka, alkinylskupinu s 2 až 8 atómami uhlíka, cykloalkylskupinu s 3 až 10 atómami uhlíka alebo skupinu všeobecného vzorca

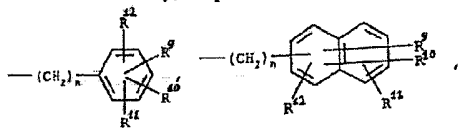


a kde uvedené alkylové, alkenylové a alkinylové skupiny sú prípadne substituované hydroxyskupinou alebo päť- alebo šesťčlenným karbocyklickým kruhom, alebo päť- alebo šesťčlenným heterocyklickým kruhom, ktorý obsahuje jeden alebo dva heteroatómy zvolené zo súboru zahŕňajúceho dusík, kyslík a síru, pričom tieto kruhy sú prípadne substituované jednou alebo dvoma alkylskupinami s 1 až 6 atómami uhlíka, a R^9 , R^{10} , R^{11} a R^{12} predstavuje každý nezávisle atóm vodíka, nitroskupinu, trifluórmetylskupinu, fenylskupinu, fenylskupinu substituovanú jedným až štyrmi substituentmi zo súboru zahŕňajúceho halogén, hydroxyskupinu, aminoskupinu, alkylskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka a alkoxykupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, skupinu

$\begin{matrix} \text{S} \\ || \\ -\text{C}-\text{R}^8 \end{matrix}$, $\begin{matrix} \text{NH} \\ || \\ -\text{C}-\text{R}^8 \end{matrix}$, $-\text{SO}_2\text{R}^8$, atóm halogénu, alkylskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, alkoxykupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, tioskupinu, skupinu $-\text{S}-\text{alkyl}$ s 1 až 8 atómami uhlíka, hydroxyskupinu, alkanoylskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, alkanoyloxykupinu s 1 až 8 atómami uhlíka alebo skupinu $-\text{NH}_2$, alebo R^9 a R^{10} dohromady, pokiaľ spolu susedia, prípadne predstavujú metylén-dioxykupinu; n predstavuje číslo 0, 1, 2 alebo 3; a kde R^5 a R^6 dohromady s atómom dusíka, ku ktorému sú pripojené, prípadne tvoria kruh s 3 až 6 atómami uhlíka, ktorý prípadne obsahuje heteroatóm zvolený zo súboru zahŕňajúceho atóm dusíka, kyslíka a síry, pričom tento kruh je prípadne substituovaný jednou alebo dvoma alkylskupinami s 1 až 6 atómami uhlíka; R^3 predstavuje acylový analóg zvolený zo súboru zahŕňajúceho skupiny vzorca

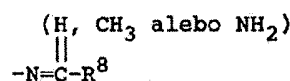


kde R^8 predstavuje atóm vodíka, alkylskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, alkenylskupinu s 2 až 8 atómami uhlíka, alkinylskupinu s 2 až 8 atómami uhlíka, cykloalkylskupinu s 3 až 10 atómami uhlíka, ktorá prípadne obsahuje atóm kyslíka, dusíka alebo síry, skupinu vzorca



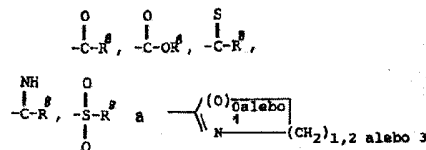
alebo $-\text{NR}^5\text{R}^6$, pričom alkylové, alkenylové a alkinylové skupiny vo význame R^8 sú prípadne substituované skupinou NR^5R^6 ; R^1 a R^2 dohromady s atómom dusíka, ku ktorému sú pripojené, a

R^3 a R^4 dohromady s atómom dusíka, ku ktorému sú pripojené, prípadne tvoria skupinu

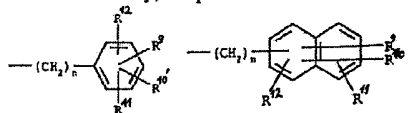


alebo dopĺňajú kruh s 3 až 6 atómami uhlíka, ktorý prípadne obsahuje 1 až 2 heteroatómy zvolené zo súboru zahŕňajúceho atóm dusíka, kyslíka a síry a

R^1 navyše prípadne predstavuje acylový analóg zvolený zo súboru zahŕňajúceho skupiny vzorca



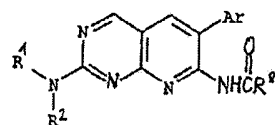
kde R^8 predstavuje atóm vodíka, alkylskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, alkenylskupinu s 2 až 8 atómami uhlíka, alkinylskupinu s 2 až 8 atómami uhlíka, cykloalkylskupinu s 3 až 10 atómami uhlíka, ktorá prípadne obsahuje atóm kyslíka, dusíka alebo síry, skupinu vzorca



alebo $-\text{NR}^5\text{R}^6$, pričom alkylové, alkenylové a alkinylové skupiny vo význame R^8 sú prípadne substituované skupinou NR^5R^6 ;

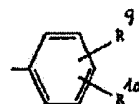
Ar a Ar' predstavuje nesubstituovanú alebo substituovanú aromatickú alebo heteroaromatickú skupinu zvolenú zo súboru zahŕňajúceho fenylskupinu, imidazolylskupinu, pyrolylskupinu, pyridylskupinu, pyrimidylskupinu, benzimidazolylskupinu, benzotienylskupinu, benzofurylskupinu, indolylskupinu, pyrazinylskupinu, tiazolylskupinu, oxazolylskupinu, izoxazolylskupinu, furylskupinu, tienylskupinu a naftylskupinu, pričom prípadnými substituentmi sú substituenty R^9 , R^{10} , R^{11} a R^{12} , ktoré majú uvedený význam; a ich farmaceuticky vhodné adičné soli s kyselinami a bázami;

Prednosť majú zlúčeniny všeobecného vzorca



kde R^1 , R^2 , R^3 a Ar majú uvedený význam, a ich farmaceuticky vhodné soli s kyselinami a bázami.

Prednosť sa tiež venuje 6-arylpyrido[2,3-d]pyrimidínom všeobecného vzorca (I), kde Ar predstavuje skupinu všeobecného vzorca



kde všeobecné substituenty majú význam uvedený v základnej definícii všeobecného vzorca (I), a ich farmaceuticky vhodným adičným soliam s kyselinami a bázami.

Zo zlúčenín uvedených bezprostredne hore sa venuje prednosť 6-arylpyrido[2,3-d]pyrimidínom všeobecného vzorca (I), kde R^1 a R^4 predstavujú atómy vodíka a ostatné symboly majú bezprostredne uvedený význam, a ich farmaceuticky vhodným adičným soliam s kyselinami a bázami.

Z nich potom sa venuje osobitná prednosť zlúčeninám, kde R^1 predstavuje atóm vodíka, alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo skupinu všeobecného vzorca



alebo



a ostatné symboly majú význam uvedený bezprostredne hore a ich farmaceuticky vhodným adičným soliam s kyselinami a bázami.

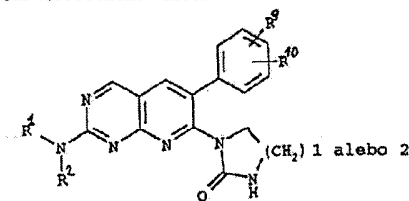
Prednosťnými zlúčeninami zo súboru uvedeného bezprostredne hore sú 6-arylpyrido[2,3-d]pyrimidíny všeobecného vzorca (I), kde R^8 predstavuje alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo skupinu vzorca $-NR^5R^6$ alebo $-alkyl-NR^5R^6$ s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti a ostatné symboly majú význam uvedený v predchádzajúcom odseku, a ich farmaceuticky vhodné adičné soli s kyselinami a bázami.

Osobitne vhodnými zlúčeninami zo súboru uvedeného v predchádzajúcom odseku sú 6-arylpyrido[2,3-d]pyrimidíny všeobecného vzorca (I), kde R^5 predstavuje atóm vodíka a R^6 predstavuje alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo $-alkyl-NR^5R^6$ s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti a ostatné symboly majú význam uvedený v predchádzajúcom odseku, a ich farmaceuticky vhodné adičné soli s kyselinami a bázami.

Ako osobitne výhodné 6-arylpyrido[2,3-d]pyrimidíny patriace do rozsahu súboru, uvedené v predchádzajúcom odseku je možné uviesť

1-terc.-butyl-3-[7-(3-terc.-butylureido)-6-(2,6-dichlórfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-yl]močovinu;
1-[2-amino-6-(2,6-dichlórfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-terc.-butylmočovinu;
1-terc.-butyl-3-[7-(3-terc.-butylureido)-6-o-tolylpyrido[2,3-d]pyrimidin-2-yl]močovinu;
1-[2-amino-6-o-tolylpyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-terc.-butylmočovinu;
1-[2-amino-6-(2,6-dimetylfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-terc.-butylmočovinu;
N-[2-acetylamo-6-(2,6-dichlórfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]acetamid;
1-[2-amino-6-(2,6-dichlórfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-etylmočovinu;
1-[2-amino-6-(2,3-dichlórfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-terc.-butylmočovinu;
1-[2-amino-6-(2,6-difluórfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-terc.-butylmočovinu;
1-[2-amino-6-(2,6-dibrómfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-terc.-butylmočovinu;
1-[2-amino-6-(2,6-dichlórfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-izopropylmočovinu;
1-(2-amino-6-fenylpyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-3-terc.-butylmočovinu;
1-[2-amino-6-(2,3-dimetylfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-terc.-butylmočovinu;
1-[2-amino-6-(3,5-dimetylfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-terc.-butylmočovinu;
1-[2-amino-6-(2-metoxifyenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-terc.-butylmočovinu;
1-[2-amino-6-(3-metoxifyenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-terc.-butylmočovinu a
1-[2-amino-6-(2-bróm-6-chlórfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-terc.-butylmočovinu.

Prednosť sa tiež venuje 6-arylpyrido[2,3-d]pyrimidínom všeobecného vzorca

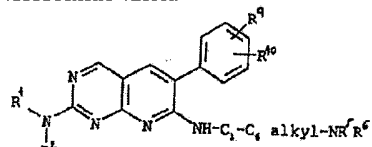


kde R^1 , R^2 , R^9 a R^{10} majú význam uvedený v základnej definícii všeobecného vzorca (I), a ich farmaceuticky vhodným adičným soliam s kyselinami a bázami.

Zo súboru zlúčenín definovaných v predchádzajúcom odseku sa venuje prednosť 6-arylpyrido[2,3-d]pyrimidínom, kde R^9 a R^{10} obidva predstavujú vždy atóm halogénu alebo metylskupinu a ostatné symboly majú význam uvedený v predchádzajúcom odseku a ich farmaceuticky vhodné adičné soli s kyselinami a bázami.

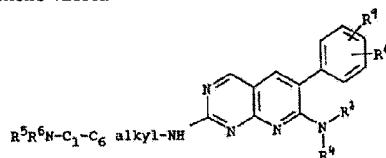
Z nich potom sú osobitne výhodné 6-arylpyrido[2,3-d]pyrimidíny, kde R^1 a R^2 obidva predstavujú vždy atóm vodíka a ostatné symboly majú význam uvedený v predchádzajúcom odseku a ich farmaceuticky vhodné adičné soli s kyselinami a bázami, najmä 1-[2-amino-6-(2,6-dichlórfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]imidazolidin-2-ón.

Prednosť sa tiež venuje 6-arylpyrido[2,3-d]pyrimidínom všeobecného vzorca



kde R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , R^9 a R^{10} majú význam uvedený v základnej definícii všeobecného vzorca (I), a ich farmaceuticky vhodným adičným soliam s kyselinami a bázami.

Ďalej majú tiež prednosť 6-arylpyrido[2,3-d]pyrimidíny všeobecného vzorca



kde všeobecné symboly majú význam uvedený v základnej definícii všeobecného vzorca (I), a ich farmaceuticky vhodné adičné soli s kyselinami a bázami.

Z nich sa potom venuje prednosť 6-arylpyrido[2,3-d]pyrimidínom, kde R^3 predstavuje skupinu vzorca



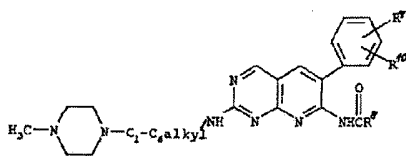
, R^4 predstavuje atóm vodíka a ostatné symboly majú význam uvedený v predchádzajúcom odseku a ich farmaceuticky vhodným adičným soliam s kyselinami a bázami.

Prednosťnými 6-arylpyrido[2,3-d]pyrimidínmi zo súboru definovaného v predchádzajúcom odseku sú zlúčeniny zvolené zo súboru zahŕňajúceho

1-terc.-butyl-3-[6-(2,6-dichlórfenyl)-2-(3-dietylaminopropylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]močovinu;
1-terc.-butyl-3-[6-(2,6-dichlórfenyl)-2-(3-dimetylaminopropylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]močovinu;
1-terc.-butyl-3-[6-(2,6-dichlórfenyl)-2-(3-dimetylaminopropylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]močovinu;
1-terc.-butyl-3-[6-(2,6-dichlórfenyl)-2-(3-dimetylaminopropylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]močovinu;

1-terc.-butyl-3-{6-(2,6-dichlórfenyl)-2-[3-(2-metyl-piperidin-1-yl)propylamino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl}močovinú;
 1-[6-(2,6-dichlórfenyl)-2-(4-dietylaminobutylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-fenylmočovinú;
 1-[6-(2,6-dichlórfenyl)-2-(4-dietylaminobutylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-etylmočovinú,
 hydrochlorid 1-[6-(2,6-dichlórfenyl)-2-(4-dietylaminobutylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-etylmočoviny,
 1-cyklohexyl-3-[6-(2,6-dichlórfenyl)-2-(4-dietylaminobutylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]močovinú;
 1-terc.-butyl-3-[6-(2,6-dibromfenyl)-2-(3-dietylaminopropylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]močovinú;
 1-terc.-butyl-3-[6-(2,6-dichlórfenyl)-2-(2-dietylamoetyl-amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]močovinú;
 1-[6-(2,6-dichlórfenyl)-2-(2-dietylamoetylaminamo)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-etylmočovinú;
 1-terc.-butyl-3-{6-(2,6-dichlórfenyl)-2-[(3-dimetylaminopropyl)metylaminamo]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl}močovinú;
 1-[6-(2,6-dichlórfenyl)-2-(3-dietylaminopropylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-etylmočovinú;
 1-[6-(2,6-dichlórfenyl)-2-(3-dietylaminopropylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-izopropylmočovinú;
 1-[2-(3-dimetylaminopropylamino)-6-(2,6-dimetylfenyl)-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-etylmočovinú;
 1-terc.-butyl-3-[2-(3-dietylaminopropylamino)-6-(2,6-dimetylfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]močovinú;
 1-terc.-butyl-3-[6-(2,6-dichlórfenyl)-2-(4-dietylaminobutylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]močovinú a 1-[6-(2,6-dichlórfenyl)-2-(4-dietylaminobutylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-etylmočovinú.

Prednosť sa tiež venuje 6-arylpyrido[2,3-d]pyrimidinom všeobecného vzorca



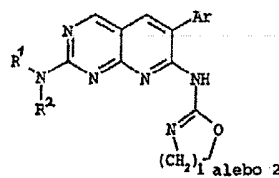
kde všeobecné symboly majú význam bezprostredne uvedený, a ich farmaceuticky vhodným adičným soliam s kyselinami a bázami.

Ako prednostné zlúčeniny z podskupiny zlúčenín definované bezprostredne hore je možné uviesť zlúčeniny zvolené zo súboru zahŕňajúceho

1-terc.-butyl-3-{6-(2,6-dichlórfenyl)-2-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl)butylamino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl}močovinú;
 1-cyklohexyl-3-{6-(2,6-dichlórfenyl)-2-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)propylamino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl}močovinu;
 1-[6-(2,6-dichlórfenyl)-2-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)propylamino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-izopropylmočovinu;
 1-benzyl-3-{6-(2,6-dichlórfenyl)-2-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)propylamino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl}močovinu;
 1-aryl-3-{6-(2,6-dichlórfenyl)-2-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)propylamino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl}močovinu;
 1-[6-(2,6-dichlórfenyl)-2-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)propylamino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-(4-metoxifenyl)-močovinu;
 1-[6-(2,6-dichlórfenyl)-2-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)propylamino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-(3-metoxifenyl)-močovinu;

1-[6-(2,6-dichlórfenyl)-2-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)propylamino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-(2-metoxifenyl)-močovinu;
 1-(4-bromfenyl)-3-{6-(2,6-dichlórfenyl)-2-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)propylamino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl}-močovinu;
 1-(4-chlórfenyl)-3-{6-(2,6-dichlórfenyl)-2-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)propylamino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl}-močovinu;
 1-[6-(2,6-dichlórfenyl)-2-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)propylamino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-p-tylmočovinu;
 1-[6-(2,6-dichlórfenyl)-2-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)propylamino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-oktylmočovinu;
 1-[6-(2,6-dichlórfenyl)-2-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)propylamino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-(4-trifluórmetylfenyl)močovinu;
 1-[6-(2,6-dichlórfenyl)-2-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)propylamino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-etylmočovinu;
 1-[6-(2,6-dichlórfenyl)-2-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)propylamino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3,3-dietylmočovinu;
 1-[6-(2,6-dichlórfenyl)-2-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)propylamino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-naftalen-1-ylmočovinu;
 1-[6-(2,6-dichlórfenyl)-2-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)propylamino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-fenylmočovinu;
 1-terc.-butyl-3-{6-(2,6-dichlórfenyl)-2-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)propylamino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl}močovinu;
 1-adamantan-1-yl-3-{6-(2,6-dichlórfenyl)-2-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)propylamino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl}-močovinu a
 1-terc.-butyl-3-2-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)propylamino]-6-(2,3,5,6-tetrametylfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl}močovinu.

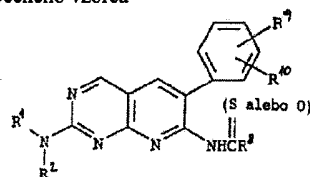
Prednosť sa venuje tiež 6-arylpyrido[2,3-d]pyrimidinom všeobecného vzorca



kde všeobecné symboly majú význam uvedený v základnej definícii všeobecného vzorca (I), a ich farmaceuticky vhodným adičným soliam s kyselinami a bázami.

Z týchto zlúčenín sa venuje prednosť 2-[2-amino-6-(2,6-dichlórfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]amino-4,5-dihydrooxazolu a 6-(2,6-dichlórfenyl)-N²-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)propyl]-N⁷-(5,6-dihydro-4H-[1,3]oxazin-2-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,7-diamínu.

Prednosť sa tiež venuje 6-arylpyrido[2,3-d]pyrimidinom všeobecného vzorca

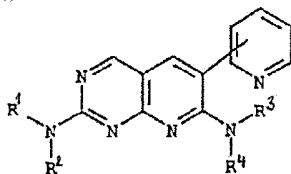


kde všeobecné symboly majú význam uvedený v základnej definícii všeobecného vzorca (I) a ich farmaceuticky vhodným adičným soliam s kyselinami a bázami.

Z týchto zlúčenín sa venuje prednosť zlúčeninám zvoleným zo súboru zahŕňajúceho

1-[2-amino-6-(2,6-dichlórfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-(3-morfolin-4-ylpropyl)tiomočovinu;
1-butyl-3-[7-(3-butylureido)-6-(2,6-dichlórfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-yl]močovinu;
1-[2-amino-6-(2,6-dichlórfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-propylmočovinu;
1-terc.-butyl-3-[6-(2,6-dichlórfenyl)-2-(3-morfolin-4-ylpropylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]močovinu;
1-terc.-butyl-3-[6-(2,6-dichlórfenyl)-2-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propylamino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]tiomočovinu;
1-terc.-butyl-3-[6-(2,6-dichlórfenyl)-2-[N-(3-dimetylaminopropyl)-N-metylamino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]močovinu;
1-[6-(2,6-dichlórfenyl)-2-(4-dietylaminobutylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-(3-morfolin-4-ylpropyl)tiomočovinu a
1-terc.-butyl-3-[6-(2,6-dichlórfenyl)-2-[N-(3-dimetylaminopropyl)-N-metylamino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]močovinu.

Prednosť sa tiež venuje 6-arylpyrido[2,3-d]pyrimidínom všeobecného vzorca

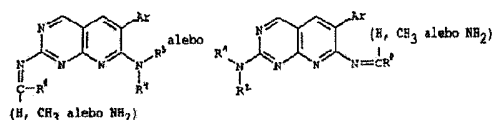


kde všeobecné symboly majú význam uvedený v základnej definícii všeobecného vzorca (I), a ich farmaceuticky vhodným adičným soliam s kyselinami a bázami.

Z týchto zlúčenín sa venuje prednosť zlúčeninám zvoleným zo súboru zahŕňajúceho

1-[2-amino-6-(pyridin-2-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-terc.-butylmočovinu;
1-[2-amino-6-(pyridin-3-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-terc.-butylmočovinu a
1-[2-amino-6-(pyridin-4-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-terc.-butylmočovinu.

Prednosť sa ďalej venuje 6-arylpyrido[2,3-d]pyrimidínom všeobecného vzorca

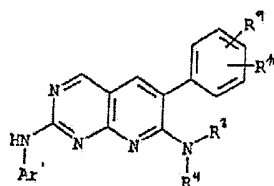


kde všeobecné symboly majú význam uvedený v základnej definícii všeobecného vzorca (I), a ich farmaceuticky vhodným adičným soliam s kyselinami a bázami.

Z týchto zlúčenín sa venuje prednosť zlúčeninám zvoleným zo súboru zahŕňajúceho

N-[6-(2,6-dichlórfenyl)-2-(3-dietylaminopropylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-N-etylguanidín;
N'-[6-(2,6-dichlórfenyl)-2-[3-(dietylaminopropylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-N,N-dimetylformamidín;
N'-[6-(2,6-dichlórfenyl)-7-[(dimetylamino)metylénamino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-yl]-N,N-dimetylformamidín a
N'-[7-(3-terc.-butylureido)-6-(2,6-dichlórfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-yl]-N,N-dimetylformamidín.

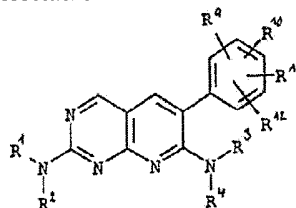
Prednosť sa ďalej venuje 6-arylpyrido[2,3-d]pyrimidínom všeobecného vzorca



kde všeobecné symboly majú význam uvedený v základnej definícii všeobecného vzorca (I), a ich farmaceuticky vhodným adičným soliam s kyselinami a bázami.

Z týchto zlúčenín sa venuje prednosť 1-terc.-butyl-3-[[6-(2,6-dichlórfenyl)-2-fenylamino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]močovine.

Prednosť sa venuje tiež 6-arylpyrido[2,3-d]pyrimidínom všeobecného vzorca



kde všeobecné symboly majú význam uvedený v základnej definícii všeobecného vzorca (I) a ich farmaceuticky vhodným adičným soliam s kyselinami a bázami.

Z týchto zlúčenín sa venuje prednosť zlúčeninám zvoleným zo súboru zahŕňajúceho

1-[2-amino-6-(2,3,5,6-tetrametylfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-terc.-butylmočovinu;
1-[2-amino-6-(2,4,6-trimetylfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-terc.-butylmočovinu a 1-[2-amino-6-(2,3,6-trichlórfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-terc.-butylmočovinu.

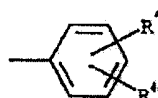
Výhodnou zlúčeninou je najmä tiež [2-amino-6-(2,6-dichlórfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]amid propán-1-sulfónovej kyseliny.

6-Arylpyrido[2,3-d]pyrimidíny podľa vynálezu sú užitočné pri inhibícii proteínovej proteín kinázy a sú teda účinné pri liečbe bunkových proliferatívnych chorôb, aterosklerózy, restenózy a rakoviny.

Predmetom vynálezu sú teda aj 6-arylpyrido[2,3-d]pyrimidíny všeobecného vzorca (I) a ich farmaceuticky vhodné adičné soli s kyselinami alebo bázami na použitie na liečbu proliferatívnych chorôb vaskulárneho hladkého svalstva a na liečenie aterosklerózy alebo postchirurgickej restenózy.

Predmetom vynálezu je tiež farmaceutický prostriedok, ktorého podstata spočíva v tom, že obsahuje 6-arylpyrido[2,3-d]pyrimidín podľa nároku 1 alebo jeho farmaceuticky vhodnú adičnú soľ s kyselinou alebo bázou spolu s farmaceuticky vhodným nosičom, riedidlom alebo excipientom pre túto zlúčeninu.

Vo výhodnom rozpracovaní obsahuje tento farmaceutický prostriedok 6-arylpyrido[2,3-d]pyrimidín všeobecného vzorca (I), kde Ar predstavuje prípadne substituovanú fenylskupinu všeobecného vzorca



pričom všetky všeobecné symboly majú inak význam uvedený v základnej definícii všeobecného vzorca (I), alebo jeho farmaceuticky vhodnú adičnú soľ s kyselinou alebo bázou.

Osobitne výhodný farmaceutický prostriedok opísaný v predchádzajúcom odseku obsahuje 6-arylpýrido[2,3-d]pyrimidín všeobecného vzorca (I), kde R^2 a R^4 predstavujú atómy vodíka a R^1 predstavuje atóm vodíka, alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, skupinu $-C(=O)-R^8$ alebo $-C(=S)-R^8$, kde R^8 predstavuje alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo skupinu $-NR^5R^6$, pričom všetky všeobecné symboly majú inak význam uvedený v základnej definícii všeobecného vzorca (I), alebo jeho farmaceuticky vhodnú adičnú soľ s kyselinou alebo bázou.

Zlúčeniny podľa vynálezu majú špecifickú afinitu k jednému alebo viacerým substrátovým miestam tyrozín kinázových domén EGF, FGF, PDGF, V-src a C-src. Zlúčeniny podľa vynálezu účinne inhibujú autofosforyláciu EGF a PDGF receptora a inhibujú proliferáciu a migráciu buniek vaskulárneho hladkého svalstva.

Ako inhibitory proteín kinázy sú zlúčeniny podľa vynálezu užitočné pri potlačovaní proliferatívnych porúch, ako je leukémia, rakovina, psoriáza, proliferácia vaskulárneho hladkého svalstva spojená s aterosklerózou a postchirurgická vaskulárna stenóza, a restenóza u cicavcov.

Zlúčeniny podľa vynálezu sa môžu vyskytovať v nesolvátovaných formách alebo tiež v solvátovaných formách vrátane hydratovaných foriem. Všeobecne sú solvátované formy, vrátane hydratovaných foriem ekvivalentné nesolvátovaným formám a všetky tieto formy patria do rozsahu tohto vynálezu.

V zlúčeninách všeobecného vzorca (I) sa pod pojmom „alkylskupina s 1 až 8 atómami uhlíka“ rozumie priamy alebo rozvetvený uhlíkovodíkový zvyšok s 1 až 8 atómami uhlíka, ako napríklad metyl, etyl, n-propyl, izopropyl, n-butyl, sek.-butyl, izobutyl, terc.-butyl, n-pentyl, 2,2-dimetylpropyl, n-hexyl, n-heptyl, n-oktyl a pod. Prednosť sa venuje alkylskupinám s 1 až 6 atómami uhlíka.

Pod pojmom „halogén“ sa rozumie fluór, chlór, bróm a jód.

Pod pojmom „alkenylskupina s 2 až 8 atómami uhlíka“ sa rozumie priamy alebo rozvetvený uhlíkovodíkový zvyšok s 2 až 8 atómami uhlíka, ktorý obsahuje jednu dvojitú väzbu. Ako príklady alkenylskupín je možné uviesť etenyl, 3-buten-1-yl, 2-etenylbutyl, 3-okten-1-yl a pod. Alkynylové skupiny s 2 až 8 atómami uhlíka zahŕňajú propinyl, 2-butin-1-yl, 3-pentin-1-yl a pod. Prednosť sa venuje alkenylskupinám s 2 až 6 atómami uhlíka.

Pod pojmom „cykloalkylskupina s 3 až 10 atómami uhlíka“ sa rozumie cyklická alebo bicyklická uhlíkovodíková skupina, ako cyklopropyl, cyklobutyl, cyklohexyl, cyklopentyl, adamantyl, bicyklo[3.2.1]oktyl, bicyklo[2.2.1]heptyl a pod., ako tiež heterocyklické skupiny, ako piperazín, tetrahydropyran, pyrrolidín a pod.

Pod pojmom „alkoxy skupina s 1 až 8 atómami uhlíka“ sa rozumie alkylskupina, ako je definovaná, ktorá je viazaná k zvyšku molekuly cez atóm kyslíka. Ako príklady alkoxy skupín je možné uviesť metoxy skupinu, etoxy skupinu, izopropoxy skupinu, terc.butoxy skupinu, n-oktyloxy skupinu a pod. Prednosť sa venuje alkoxy skupinám s 1 až 6 atómami uhlíka.

Ako „alkanoylskupiny s 1 až 8 atómami uhlíka“ je možné uviesť formylskupinu, acetylskupinu, propionylskupinu, butyrylskupinu a izobutyrylskupinu. Pod pojmom „alkanoyloxy skupina s 1 až 8 atómami uhlíka“ sa rozumie acetoxyskupina, terc.butanoyloxy skupina, pentanoyloxy skupina a pod.

Alkyllové, alkenylové a alkynyllové skupiny môžu byť substituované skupinou NR^5R^6 a päť- alebo šesťčlennými karbocyklickými a heterocyklickými skupinami, ktoré obsahujú jeden alebo dva heteroatómy zvolené zo súboru za-

hŕňajúceho dusík, kyslík a síru. Tieto kruhy môžu byť substituované, napríklad jednou alebo dvoma alkylskupinami s 1 až 6 atómami uhlíka. Ako príklady takých skupín je možné uviesť dimetylaminometyl, 4-dietylamin-3-buten-1-yl, 5-etylmetylamin-3-pentin-1-yl-4-morfolinobutyl, 4-(4-metypiperazin-1-yl)butyl, 4-tetrahydropyridylbutyl-, 2-metyl-tetrahydropyridinometyl-, 3-imidazolidin-1-ylpropyl, 4-tetrahydrothiazol-3-ylbutyl, fenylmetyl, 3-chlórfenylmetyl a pod.

Pod označením „Ar“ a „Ar“ sa rozumejú nesubstituované a substituované aromatické a heteroaromatické skupiny, ako fenyl, 3-chlórfenyl, 2,6-dibromfenyl, pyridyl, 3-metylpyridyl, benzotienyl, 2,4,6-tribromfenyl, 4-etylbenzotienyl, furyl, 3,4-dietylfuryl, naftyl, 4,7-dichlórnaftyl a pod.

Ar a Ar' prednostne predstavuje fenylskupinu alebo fenylskupinu substituovanú jedným, dvoma alebo tromi substituentmi nezávisle zvolenými zo súboru zahŕňajúceho atóm halogénu, alkylskupinu, alkoxy skupinu, tioskupinu, tioalkylskupinu, hydroxy skupinu, alkanoylskupinu, skupinu $-CN$, $-NO_2$, $-COOR^8$, $-CF_3$, alkanoyloxy skupinu a amino skupinu vzorca $-NR^5R^6$. Prednosť sa venuje disubstituovanej fenylskupine, najmä 2,6-disubstituovanej fenylskupine. Ako iné prednostné skupiny vo význame Ar a Ar' je možné uviesť pyridylskupinu, napríklad 2-pyridyl- a 4-pyridylskupinu.

Ako substituované fenylskupiny vo význame Ar a Ar' je teda možné uviesť 2-aminofenyl, 3-chlór-4-metoxifenyl, 2,6-dietylfenyl, 2-n-hexyl-3-fluórfenyl, 3-hydroxyfenyl, 3,4-dimetoxifenyl, 2,6-dichlórfenyl, 2-chlór-6-metylfenyl, 2,4,6-trichlórfenyl, 2,6-dimetoxifenyl, 2,6-dihydroxyfenyl, 2,6-dibromfenyl, 2,6-dinitrofenyl, 2,6-di(trifluórmetyl)-fenyl, 2,6-dimetylfenyl, 2,3,6-trimetylfenyl, 2,6-dibrom-4-metylfenyl a pod.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) sú ďalej schopné tvoriť farmaceuticky vhodné adičné soli s kyselinami a/alebo bázami. Všetky tieto formy patria do rozsahu tohto vynálezu.

Farmaceuticky vhodné adičné soli zlúčenín všeobecného vzorca (I) s kyselinami zahŕňajú soli netoxických anorganických kyselín, ako je kyselina chlorovodíková, kyselina dusičná, kyselina fosforečná, kyselina sírová, kyselina bromovodíková, kyselina jodovodíková, kyselina fosforečná pod. a soli organických kyselín, ako napríklad alifatických monokarboxylových a dikarboxylových kyselín, fenylsubstituovaných alkánových kyselín, hydroxyalkánových kyselín, alkándiových kyselín, aromatických kyselín, alifatických a aromatických sulfónových kyselín a pod. Tieto soli teda zahŕňajú sulfáty, disulfáty, hydrogensulfáty, sulfity, hydrogensulfity, nitráty, fosfáty, monohydrogenfosfáty, dihydrogenfosfáty, metafosfáty, difosfáty, chloridy, bromidy, jodidy, acetáty, propionáty, kapryláty, izobutyráty, oxaláty, malonáty, sukcináty, suberáty, sebakáty, fumaráty, maleáty, mandeláty, benzoáty, chlórbenzoáty, metylbenzoáty, dinitrobenzoáty, ftaláty, benzénsulfonáty, toluénsulfonáty, fenylacetáty, citráty, laktáty, maleáty, tartráty, metánsulfonáty a pod. Do rozsahu solí patria tiež soli odvodené od aminokyselín, ako sú argináty a pod., a glukonáty a galakturonáty (pozri napríklad Berge, S. M. et al. „Pharmaceutical Salts“, Journal of Pharmaceutical Science, 66, strana 1 až 19 (1977)). Adičné soli s kyselinami odvodené od základných zlúčenín podľa vynálezu sa pripravujú obvyklým spôsobom, tzn. tak, že sa zlúčenina vo forme voľnej bázy uvedie do styku s dostatočným množstvom požadovanej kyseliny, aby vznikla soľ. Voľnú bázu je možné regenerovať zo soli tým, že sa soľ uvedie do styku s bázou a získaná voľná báza sa obvyklým spôsobom izoluje. Voľ-

né bázy sa trochu líšia od zodpovedajúcich soľných foriem v určitých fyzikálnych vlastnostiach, ako je rozpustnosť v polárnych rozpúšťadlách, ale na účely tohto vynálezu sú inak soli ekvivalentné zodpovedajúcim voľným bázam.

Farmaceuticky vhodné adičné soli s bázami vznikajú s kovmi alebo amínmi, ako napríklad s alkalickými kovmi a kovmi alkalických zemín alebo organickými amínmi. Ako príklady kovov, ktoré sa môžu používať ako kationy, je možné uviesť sodík, draslík, horčík, vápnik a pod. Ako príklady vhodných aminov je možné uviesť N,N'-dibenzyletyléndiamín, chlórprokaín, cholin, dietanolamín, etyléndiamín, N-metylglukamín a prokaín (pozri napríklad Berge, S. M. et al. „Pharmaceutical Salts“, Journal of Pharmaceutical Science, 66, strana 1 až 19 (1977)).

Adičné soli s bázami odvodené od kyslých zlúčenín podľa vynálezu sa pripravujú obvyklým spôsobom, tzn. tak, že sa zlúčenina vo forme voľnej kyseliny uvedie do styku s dostatočným množstvom požadovanej bázy, aby vznikla soľ. Voľnú kyselinu je možné regenerovať zo soli tým, že sa soľ uvedie do styku s kyselinou a získaná voľná kyselina sa obvyklým spôsobom izoluje. Voľné kyseliny sa trochu líšia od zodpovedajúcich soľných foriem v určitých fyzikálnych vlastnostiach, ako je rozpustnosť v polárnych rozpúšťadlách, ale na účely tohto vynálezu sú inak soli ekvivalentné zodpovedajúcim voľným kyselinám.

Formám rozpracovania tohto vynálezu, ktoré sú opísané v týchto podkladoch, sa síce v súčasnosti venuje prednosť, to však neznamená, že by neboli možné aj formy iné. Nie je účelom uvádzať tu všetky ekvivalentné formy a ich alternatívy. Opis tohto vynálezu je iba deskriptívny, ale nemá žiaden obmedzujúci charakter. Všetky zmeny a modifikácie, ktoré sa neodchyľujú od ducha vynálezu, patria do rozsahu nárokovanej ochrany.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) je možné pripravovať syntetickými postupmi ilustrovanými v schémach I až VII.

Napriek tomu, že sú v týchto schémach často uvedené špecifické štruktúry, spôsoby sa vzťahujú aj na analogické zlúčeniny všeobecného vzorca (I). Pritom je tiež nutné brať potrebný ohľad na nutnosť ochrany reaktívnych funkčných skupín a následné odstraňovanie chrániacich skupín, tak ako je to bežné v odbore organickej chémie. Pri zavádzaní a odstraňovaní chrániacich skupín sa používajú štandardné postupy. Tak napríklad, aby sa zabránilo hydroxyskupinám podieľať sa na nežiaducich vedľajších reakciách, obvyčajne sa musia premieňať na étery alebo estery pred uskutočňovaním chemických reakcií na iných miestach molekuly. Chraniace skupiny hydroxyskupín sa potom ľahko odstraňujú a pritom sa regenerujú voľné hydroxyskupiny. Podobne býva nutné derivatizovať aminoskupiny a karboxyskupiny, a tým ich chrániť pred nežiaducimi vedľajšími reakciami. Typické chraniace skupiny, spôsoby ich zavádzania a odštiepovania sú podrobne opísané v publikácii Greene a Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, New York (2. vydanie), 1991) a McOmie, Protective Group in Organic Chemistry, Plenum Press, New York, 1973.

V schéme I je ilustrovaný obvyklý spôsob výroby 1-terc.butyl-3-[7-(3-terc.butylureido)-6-(aryl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-yl]močovín a 1-[2-amino-6-(aryl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-terc.butylmočovín z kľúčového medziproduktu, 2,7-diamino-6-(aryl)pyrido[2,3-d]pyrimidínu. Tento kľúčový medziprodukt je možné získať spôsobom opísaným v US patente č. 3 534 039. Pri postupe podľa schémy I sa všeobecne nechá reagovať 2,7-diamino-6-(aryl)pyrido[2,3-d]pyrimidinová zlúčenina s jedným ekvivalentom acylačného činidla, ako alkylizokyanátu, izo-

tiokyanátu, karbamoylchloridu, karbamoylbromidu, sulfamoylchloridu, chlórformiátu alebo iného aktivovaného derivátu kyseliny, ako symetrického anhydridu, zmesového anhydridu a pod. Táto reakcia sa uskutočňuje v neriedenom izokyanáte alebo v prítomnosti bázy, prednostne nátriumhydridu vo vhodnom nereaktívnom rozpúšťadle, ako dimetylformamide, dioxáne pod. Východiskovú látku, 2,7-diamino-6-(aryl)pyrido[2,3-d]pyrimidín, je možné nechať reagovať rovnakým spôsobom, ktorý je opísaný, pri použití dvojnásobného alebo vyššieho prebytku acylačného činidla. Tým sa získa prevažne diacylovaná zlúčenina, napríklad 1-terc.butyl-3-[7-(3-terc.butylureido)-6-(aryl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-yl]močovina.

Acylácia je obvyčajne v podstate dokončená v priebehu 1 až 3 hodín pri teplote 20 až 80 °C. Produkt sa ľahko izoluje bežnými postupmi, napríklad tak, že sa pevná látka odfiltruje a odparením sa odstráni reakčné rozpúšťadlo. Keď je to žiaduce, je produkt možné rutinnými postupmi čistiť. Ako príklady takých postupov je možné uviesť kryštalizáciu z organických rozpúšťadiel, ako etylacetátu, dichlórmetánu, hexánu a pod., ako tiež chromatografiu na pevnom nosiči, ako silikagéli. Zlúčeniny podľa vynálezu sú obvyčajne vo forme pevnej látky a ľahko kryštalizujú.

V schéme II je ilustrovaná obvyklá acylácia 2,7-diamino-6-(aryl)pyrido[2,3-d]pyrimidínu pri použití dvojnásobného alebo väčšieho prebytku acethanhydridu za zahrievania, pri ktorej sa získa diacylovaný produkt, napríklad N-[2-acetylamo-6-(aryl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]acetamid. Diacylované zlúčeniny tohto typu je možné týmto spôsobom všeobecne získať z východiskovej 2,7-diamino-6-(aryl)pyrido[2,3-d]pyrimidinovej zlúčeniny reakciou s prebytkom acylačného činidla, ako anhydridu kyseliny, zmesového anhydridu kyseliny alebo aktivovaného acylderivátu, ako chloridu kyseliny alebo sulfonylchloridu. Reakcia sa všeobecne uskutočňuje pri teplote asi 20 až 200 °C. Na zachytávanie kyslého vedľajšieho produktu vznikajúceho v priebehu reakcie môže byť žiaduce k reakčnej zmesi pridať organickú alebo anorganickú bázu, ako trietylamín alebo hydroxid sodný. Diacylovaný produkt sa ľahko izoluje a purifikuje chromatografiou alebo prekryštalizovaním, ako je to uvedené.

V schéme III je ilustrovaná niekoľkostupňová výroba 6-(aryl)-N⁷-alkylpyrido[2,3-d]pyrimidin-2,7-diamínu pri použití 2,7-diamino-6-(aryl)pyrido[2,3-d]pyrimidínu, ktorý je možné vyrobiť spôsobom opísaným v US patente č. 3 534 039. Reakciou východiskovej látky s vodnou minerálnou kyselinou za podmienok spätného toku sa získa hydrolyzovaný produkt, 2-amino-6-(aryl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ol. Reakciou 2-amino-6-(aryl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-olu s tionylchloridom za podmienok Vilsmeier-Haackovej reakcie sa získa chlórformamidínový produkt, N⁷-(7-chlór-6-(aryl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-yl)-N,N-dimetylformamidín. Tento reaktívny medziprodukt je možné nechať priamo reagovať s nukleofilným činidlom, ako amínom, za vzniku N⁷-alkyl-6-(aryl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,7-diamínu. Alternatívne je formamidínovú funkčnú skupinu možné odstrániť alkoholózou za vzniku 7-chlórderivátu, tzn. 2-amino-7-chlór-6-(aryl)pyrido[2,3-d]pyrimidínu. Reakciou 7-chlórovaného medziproduktu s nukleofilným činidlom, ako alkylamínom, sa získa zodpovedajúci 6-(aryl)-N⁷-alkylpyrido[2,3-d]pyrimidin-2,7-diamín.

V schéme IV je opísaná výroba 3-(aryl)-[1,6]naftiridin-2,7-diamínu, ktorá predstavuje všeobecný postup výroby týchto zlúčenín. Hydrogenolózou 6-brom-2,4-diamino-5-kyanopyridínu (JACS, 80: 2838-2840 (1958)) sa získa intermediárny 2,4-diamino-5-kyanopyridín. Následnou hyd-

rogenáciou kyanopyridínovej zlúčeniny, napríklad v zmesi kyseliny mravčej a vody pri použití Raneyho niklu, ako katalyzátora, sa získa kľúčový viacúčelový medziprodukt, 2,4-diamino-5-pyridínkarboxaldehyd. Tento aldehyd sa potom kondenzuje s arylacetónitrilom spôsobom opísaným v reakčnej schéme IV na 3-(aryl)-[1,6]naftyridín-2,7-diamín. Kondenzačná reakcia sa uskutočňuje v prítomnosti alkoxidovej bázy, napríklad etoxidu sodného alebo 2-etoxyetoxidu sodného, ktorý je možné pripraviť in situ prídavkom kovového sodíka alebo natriumhydridu k etanolu alebo 2-etoxyetanolu. V schéme IV je opísaný všeobecný postup prípravy 3-(aryl)-[1,6]naftyridín-2,7-diamínov podľa vynálezu.

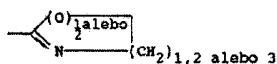
V schéme V je ilustrovaná priama dialkylácia 6-arylpyrido[2,3-d]pyrimidín-2,7-diamínu (US patent č. 3 534 039) s alkylamínom v bombe pri vysokej teplote, pri ktorej sa získa N²,N⁷-dialkyl-6-arylpyrido[2,3-d]pyrimidín-2,7-diamín. Všeobecne sa táto reakcia uskutočňuje pri použití neriedeného aminového reakčného činidla, ako izobutylamínu a n-hexylamínu, pri teplote asi 150 až 300 °C v tlakovom zariadení (bombe).

V schéme VI je ilustrovaná syntéza zlúčenín všeobecného vzorca (I), kde R¹ predstavuje aminoalkylskupinu, ako dietylaminopropylskupinu. 6-(Aryl)-2,7-diaminopyrido[2,3-d]pyrimidín je možné nechať priamo reagovať s nukleofilnou aminozlúčeninou, ako aminoalkylamínom (napríklad vzorca H₂Nalkyl-NR⁴), obvyčajne v bombe a v prítomnosti kyseliny, ako amidosírovej kyseliny. Tuto reakciou sa získa aminoalkylsubstituovaná zlúčenina podľa vynálezu, ktorou - keď je to žiaduce - je možné rutinnými postupmi ďalej acylovať. Získané zlúčeniny sa ľahko izolujú a čistia konvenčnými postupmi kryštalizácie a chromatografie.

V schéme VII je ilustrovaná syntéza zlúčenín všeobecného vzorca (I), kde R³ a R⁴ dohromady s atómom dusíka, ku ktorému sú pripojené, tvoria cyklický zvyšok. Tento cyklický zvyšok prípadne obsahuje ďalší heteroatóm, ako dusík, kyslík alebo síru. Pri postupe podľa schémy VII sa diaminopyridopyrimidín nechá reagovať s halogénetylizokyanátom za vzniku imidazolidinónu. Reakcia sa všeobecne vykonáva v organickom rozpúšťadle, ako dimetylformamide, obvyčajne v prítomnosti bázy, ako natriumhydridu. Pokiaľ sa reakcia uskutočňuje pri asi 30 °C, je obvyčajne dokončená v priebehu asi 8 až 16 hodín.

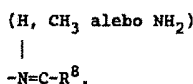
Získaný produkt sa ľahko izoluje a prečistenie sa urobí rutinnými postupmi.

Opísanou reakciou sa rovnako vyrábajú zlúčeniny všeobecného vzorca (I), kde R¹ alebo R³ predstavuje acylový analóg všeobecného vzorca



Táto reakcia je ilustrovaná v schéme VIIa. Získaný produkt sa izoluje rutinnými postupmi, ako je chromatografia, frakčná kryštalizácia a pod.

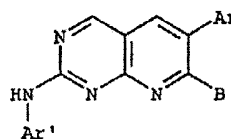
Ďalšiu skupinu zlúčenín podľa vynálezu tvoria amidíny, zlúčeniny všeobecného vzorca (I), kde R¹ a R² dohromady s atómom dusíka, ku ktorému sú pripojené, a R³ a R⁴ dohromady s atómom dusíka, ku ktorému sú pripojené, tvoria zvyšok všeobecného vzorca



V schéme VIII je ilustrovaná syntéza obvyklých pyridopyrimidínamidínov, ktoré je možné vyrobiť reakciou aminopyridopyrimidínu s acetátom amidu alebo cyklického

amidu, napríklad dimetylacetátom N,N-dimetylformamidu alebo dimetylacetátom N-metylpyrolidónu. Reakcia sa obvyčajne uskutočňuje tak, že sa aminopyridopyrimidín zmieša s asi ekvimolárnym množstvom alebo prebytkom acetátu v rozpúšťadle, ktoré rozpúšťa obidve tieto zložky, ako dimetylformamid, dimetylsulfoxid, tetrahydrofurán pod. Pokiaľ sa reakcia uskutočňuje pri teplote asi 5 až asi 50 °C, je obvyčajne dokončená po asi 3 až 6 hodinách. Produkt sa ľahko izoluje pri použití rutinných postupov, a keď je to žiaduce, je možné ho prečistiť obvyklými postupmi, ako chromatografiou, prekryštalizovaním a pod.

Predmetom vynálezu sú tiež aminopyridopyrimidíny, kde je aminoskupina substituovaná arylskupinou Ar', napríklad fenylskupinou, substituovanou fenylskupinou, pyridylskupinou, tiazolylskupinou, pyrimidínyskupinou a pod. Prednostné N-arylové zlúčeniny zodpovedajú všeobecnému vzorcu



kde Ar a Ar' majú uvedený význam a B je -NR³R⁴. Tieto zlúčeniny je možné pripravovať niekoľkými postupmi, napríklad postupmi, ktoré sú ilustrované v schémach IX a X.

Pri postupe podľa schémy IX sa pyridopyrimidín substituovaný alkyltioskupinou, alkylsulfoxidovou skupinou alebo alkylsulfónovou skupinou, napríklad v 2-polohe, nechá reagovať s arylamínom (napríklad vzorca Ar'NH₂), čím sa dosiahne vytesnenie tiosubstituenta alebo sulfoxidového alebo sulfónového substituenta, za vzniku zodpovedajúceho N-arylamino-pyridopyrimidínu. Vytesňovacia reakcia sa zvyčajne vykonáva v organickom rozpúšťadle, ako dimetylformamide, zvyčajne pri teplote asi 20 až asi 80 °C. Reakcia je zvyčajne dokončená po asi 3 až asi 8 hodinách. Získaný produkt sa ľahko izoluje tak, že sa reakčná zmes pridá do vody a produkt sa z vodnej zmesi extrahuje do rozpúšťadla, ako metylénchloridu a pod.

V schéme X je ilustrovaná syntéza N-arylamino-pyridopyrimidínov pri použití vhodne substituovaného pyrimidínu, napríklad 4-amino-2-chlórpymidín-5-karbonitrilu, ako východiskovej látky. Halogénová skupina sa vytesní reakciou s arylamínom (Ar'NH₂) za vzniku zodpovedajúceho 2-N-arylamino-pyrimidínu, ktorý v polohe 5 obsahuje kyanoskupinu. Kyanoskupina sa premení redukciou pri použití Raneyho niklu vo vode a kyseliny mravčej na aldehydickú skupinu a získaný 2-arylamino-4-aminopyrimidín-5-karboxaldehyd sa nechá reagovať s arylacetónitrilom (napríklad fenylnitrilom, 2-pyridylacetónitrilom a pod.) spôsobom opísaným v schéme IV za vzniku zodpovedajúceho N-arylamino-pyridopyrimidínu podľa vynálezu.

Schéma X

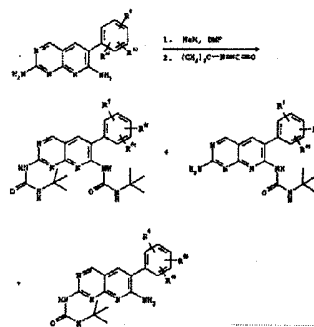


Schéma II

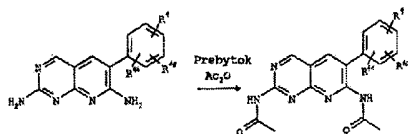


Schéma III

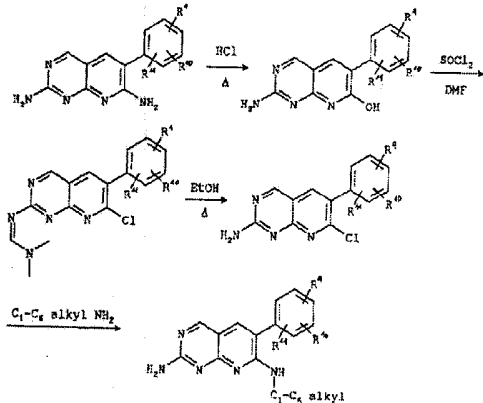


Schéma IV

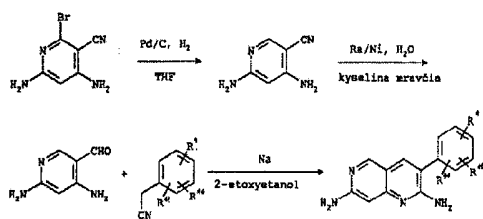


Schéma V

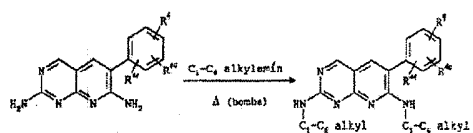


Schéma VI

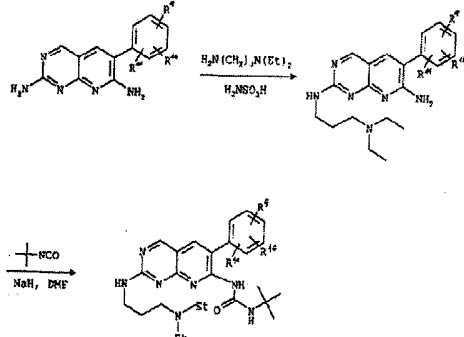


Schéma VII

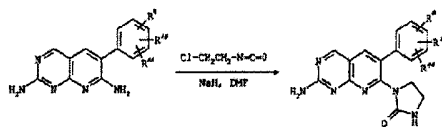


Schéma VIIa

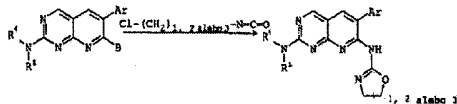


Schéma VIII

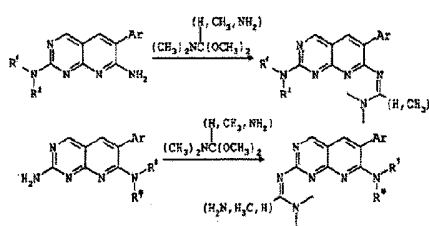


Schéma VIII (pokračovanie)

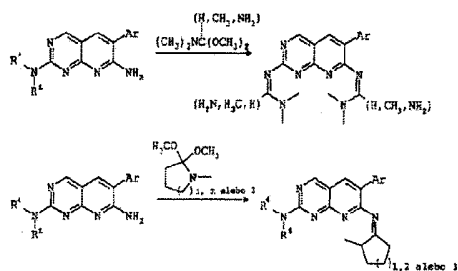


Schéma IX

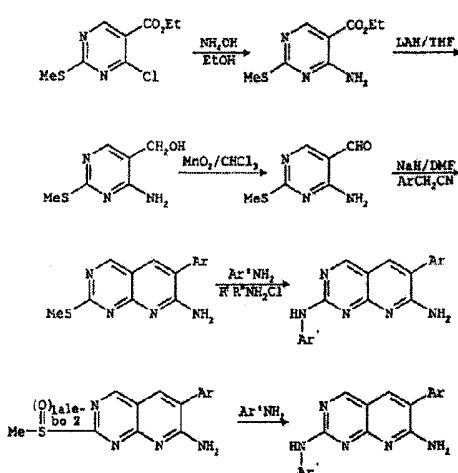
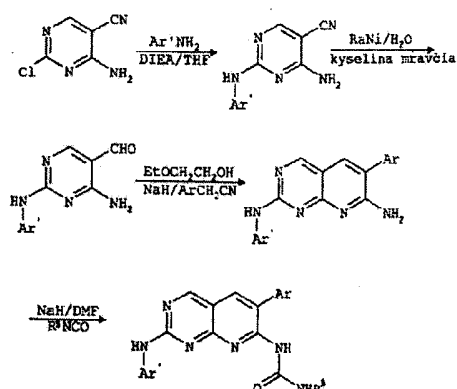


Schéma X



Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) sú cenné inhibitory proteínových tyrozín kináz a majú terapeutickú hodnotu ako celulózne antiproliferačné činidlá pri liečbe proliferatívnych chorôb. Tieto zlúčeniny sú silné inhibitory jednej alebo viacerých proteín kináz, PDGF, FGF, EGF, V-src a C-src. Zlúčeniny podľa vynálezu sú teda užitočné pri liečbe aterosklerózy, restenózy a rakoviny. Ako konkrétne tumory, ktoré sa liečia pri použití týchto zlúčenín, je možné uviesť malobunkový karcinóm pľúc, ako je karcinóm opísaný v An. Rev. Respir. Dis., 142: 554 až 556 (1990); rakovina prsníka u človeka, ktorá je opísaná v Cancer Research, 52: 4773 až 4778 (1992); nízkostupňové karcinómy močového mechúra u človeka typu opísaného v Cancer Research 52: 1457 až 1462 (1992), rakovina kolorektu u človeka, o ktorej sa diskutuje v J. Clin. Invest. 91: 53 až 60 (1993) a v J. Surg. Res. 54: 293 až 294 (1993). Tieto zlúčeniny sú tiež užitočné ako antibiotiká proti baktériám, ako je Streptococcus pneumoniae. Tak napríklad zlúčeniny z príkladov 9 a 18 majú pri štandardných in vitro testoch účinnosť proti grampozitívnym bakteriálnym kmeňom. Tieto zlúčeniny sú okrem toho tiež užitočné ako herbicidy proti širokému rozsahu nežiaducich burinových rastlín, ako sú širokolistá a trávne burinové rastliny.

Zlúčeniny podľa vynálezu je možné spracovávať na celý rad dávkovacích foriem vhodných na orálne a parenterálne podávanie vrátane transdermálneho a rektálneho podávania. Také dávkovacie formy obsahujú ako účinnú zložku zlúčeninu všeobecného vzorca (I) alebo jej farmaceuticky vhodnú soľ alebo solvát.

Predmetom vynálezu sú ďalej farmaceutické prostriedky, ktorých podstata spočíva v tom, že obsahujú zlúčeninu všeobecného vzorca (I) spolu s farmaceuticky vhodným nosičom, riedidlom alebo excipientom.

Pri výrobe farmaceutických prostriedkov zo zlúčenín podľa vynálezu sa používajú inertné farmaceuticky vhodné nosiče, ktoré môžu byť pevné alebo kvapalné. Ako pevné farmaceutické prostriedky je možné uviesť prášky, tablety, dispergovateľné granuly, piluly, kapsuly, obličky a čapíky. Ako pevné nosiče sa môže používať jedna alebo viaceré látky, ktoré môžu tiež pôsobiť ako riedidlá, ochucovadlá, spojivá, konzervačné činidlá a napučiavacie látky. Do rozsahu pojmu „nosič“ sa tiež zahŕňajú zapuzdruvacie látky.

V práškoch sa ako nosiče používajú jemne rozdelené pevné látky, ako je mastenec alebo škrob, ktoré sú zmiešané s jemne rozdelenou účinnou zložkou.

V tabletách je účinná zložka zmiešaná s vhodným množstvom nosiča, ktorý má potrebné spojivové vlastnosti a zlisovaná na požadovanú veľkosť a tvar.

Prostriedky podľa vynálezu prednostne obsahujú asi 5 až asi 70 % hmotnostných účinných prísady. Ako vhodné nosiče je možné uviesť uhličitán horečnatý, stearan horečnatý, mastenec, laktózu, cukor, pektín, dextrín, škrob, želatínu, tragan, metylcelulózu, sodnú soľ karboxymetylcelulózy, nízko sa topiaci vosk, kakaové maslo a pod. Prednostnou formou na orálne podávanie sú kapsuly, v ktorej je účinná zložka (prípadne v zmesi s nosičmi) zapuzdrená. Patria sem tiež obličky a pastilky. Tablety, prášky, kapsuly, piluly, obličky a pastilky môžu byť používané ako pevné dávkovacie formy na orálne podávanie.

Na výrobu čapíkov sa používa nízko sa topiaci vosk, ako zmes glyceridov mastných kyselín alebo kakaového masla. Táto zložka sa najskôr roztopí a potom sa v nej homogénne disperguje (napríklad miešaním) účinná zložka. Roztopená homogénna zmes sa potom naleje do foriem vhodnej veľkosti, nechá schladnúť a pritom stuhne.

Prostriedky v kvapalnej forme zahŕňajú roztoky, suspenzie a emulzie, napríklad roztoky vo vode alebo v zmesi vody a propylénglykolu. Také prostriedky sa hodia na parenterálne podávanie vo forme injekcií. Na tento druh podávania sa tiež môžu používať roztoky vo vodnom polyetylénoglykole. Na parenterálne injekčné kvapalné prípravky sa hodia roztoky vo vodnom roztoku polyetylénoglykolu, izotonizovanom roztoku chloridu sodného, 5 % vodnom roztoku glukózy a pod.

Vodné roztoky, ktoré sa hodia na orálne podávanie, je možné vyrábať rozpustením účinnej zložky vo vode, pričom sa podľa potreby môžu pridať vhodné farbivé látky, príchuť, stabilizátory a zahusťovadlá.

Vodné suspenzie, ktoré sa hodia na orálne podávanie, je možné vyrábať dispergáciou jemne rozdelenej účinnej zložky vo vode v prítomnosti viskózne látky, ako sú prírodné alebo syntetické živice, metylcelulóza, sodná soľ karboxymetylcelulózy a iné dobre známe suspenzné činidlá.

Do rozsahu vynálezu patria tiež pevné prostriedky, ktoré majú byť krátko pred použitím premenené na prostriedky v kvapalnej forme vhodnej na orálne podávanie. Také kvapalné formy zahŕňajú roztoky, suspenzie a emulzie. Okrem účinnej zložky môžu také prostriedky obsahovať farbivé činidlá, príchuť, stabilizátory, tlmivé roztoky, umelé a prírodné sladidlá, dispergátory, zahusťovadlá, solubilizátory a pod.

Vosky, polyméry a podobné látky môžu slúžiť na výrobu foriem s predĺženým uvoľňovaním. Na rovnomernú predĺženú dodávku účinnej zlúčeniny je tiež možné použiť tzv. osmotické pumpy.

Farmaceutické prostriedky sa prednostne vyrábajú ako jednotkové dávkovacie formy. V takej forme je prostriedok rozdelený do jednotkových dávok obsahujúcich vhodné množstvo účinnej zlúčeniny. Prostriedok obsahujúci jednotkové dávkovacie formy môže mať podobu obalu obsahujúceho oddelené množstvá prostriedku, napríklad tabliet, kapsúl alebo práškov vo fľaštičkách alebo injekciách. Pod pojmom „jednotková dávkovacia forma“ sa rozumie samotná kapsula, oblička, tableta alebo pastilka, alebo tiež väčší počet kapsúl, obliček, tabliet alebo pastiliek umiestnených v obale.

Terapeuticky účinná dávka zlúčeniny všeobecného vzorca (I) bude obvyčajne ležať v rozmedzí od asi 1 mg do asi 100 mg/kg telesnej hmotnosti za deň. Obvyklá dávka pre dospelého človeka bude predstavovať asi 50 až asi 800 mg/deň. Množstvo účinnej zložky v jednotkovej dávkovacej forme prostriedku podľa vynálezu sa môže meniť a môže byť nastavené od asi 0,1 do asi 500,0 mg, prednostne na asi 0,5 až do 100 mg podľa konkrétnej aplikácie a účinnosti

zvolenej účinnej zložky. Prostriedky podľa vynálezu môžu tiež prípadne obsahovať iné kompatibilné terapeutické činidlá. Pacientovi, ktorý bude vyžadovať liečenie zlúčeninou všeobecného vzorca (I), sa táto zlúčenina bude podávať v dávke od asi 1 do asi 500 mg za deň, buď vo forme jednej dávky alebo vo forme niekoľkých dávok rozložených v priebehu 24 hodín.

Zlúčeniny podľa vynálezu boli podrobené štandardným testom používaným na stanovenie inhibície tyrozín kináz. Jeden z týchto testov sa uskutočňuje nasledujúcim spôsobom:

Purifikácia tyrozín kinázy receptora epidermálneho rastového faktora

Tyrozín kináza humánneho receptora EGF sa izoluje z buniek epidermoidného karcinómu A431 pri použití nasledujúcich postupov:

Bunky sa nechajú rásť v prevažovaných fľašiach v 50 % Dulbeccom modifikovaného Eaglovho média a 50 % živného média HAM F-12 (Gibco) s obsahom 10 % fetálneho teľacieho séra. Približne 10^9 buniek sa podrobia lýze v dvoch objemoch tlmivého roztoku obsahujúceho 20mM 2-(4N-[2-hydroxyetyl]piperazin-1-yl)etánsulfónovú kyselinu (hepes) s pH 7,4, 5mM etylénglykolbis(2-aminoetyléter) N,N,N',N'-tetraoctovú kyselinu, 1 % Triton X-100, 10 % glycerol, 0,1mM ortovanadičnan sodný, 5mM fluorid sodný, 4mM difosforečnan, 4mM benzamid, 1mM ditiotritol, aprotinín (80 µg/ml), leupeptín (40 µg/ml) a 1mM fenylmetylsulfonylfluorid. Lyzát sa 10 minút odstredzuje pri 25 000 x g, supernatant sa 2 hodiny ekvilibruje pri 4 °C s 10 ml živice Sepharose s aglutinínom z pšeničných klíčkov, ktorá bola predtým ekvilibrovaná s 50mM Hepes, 10 % glycerolom, 0,1 % Triton X-100 a 150mM chloridom sodným s pH 7,5 (ekvilibračný tlmivý roztok). Kontaminačné proteíny sa zo živice vymyjú 1M chloridom sodným v ekvilibračnom tlmivom roztoku a enzým sa eluuje 0,5M N-acetyl-L-D-glukozamínom v ekvilibračnom tlmivom roztoku.

Stanovenie hodnôt IC₅₀

Enzymatické stanovenia kvôli získaniu hodnôt IC₅₀ sa vykonávajú v celkovom objemu 0,1 ml, v ktorom je obsiahnutý 25mM Hepes s pH 7,4, 5mM chlorid horečnatý, 2mM chlorid mangánatý, 50 µM vanadičnan sodný, tyrozín kináza receptora EGF (5 až 10 ng), 200 µM substrátový peptid [napríklad Ac-Lys-His-Lys-Lys-Leu-Ala-Glu-Gly-Ser-Ala-Tyr⁴⁷²-Glu-Glu-Val-NH₂] (Wahl, M. I. et al., J. Biol. Chem. 265, 3944 až 3948 (1990)), 10 µM ATP s obsahom 1 µCi [³²P]ATP a vzniknutá zmes sa inkubuje 10 minút pri teplote miestnosti.

Reakcia sa ukončí prídavkom 2 ml 75mM kyseliny fosforečnej a vzniknutá zmes sa nechá prejsť 2,5 cm filtračným kotúčikom z fosfocelulózy, aby sa peptid naviazal. Filter sa premyje 5 x 75 mM kyselinou fosforečnou a umiestni sa do fľaštičky spolu s 5 ml scintilačnej kvapaliny (Ready Gel, Beckman).

Stanovenie tyrozín kinázy receptora PDGF a FGF

cDNA s plnou dĺžkou tyrozín kináz myšieho receptora PDGF-β a ľudského receptora FGF-1 (flg) boli získané od J. Escobeda a pripravené spôsobom opísaným v J. Biol. Chem. 262: 1482 až 1487 (1991). Ďalej boli skonštruované PCR prajmery na amplifikáciu fragmentu DNA kódujúceho intracelulárnu tyrozín kinázovú doménu. Fragment bol zavedený do vektora Baculovírusu, kotransfekovaný s AcMNPV DNA a rekombinantný vírus bol izolovaný. Týmto vírusom boli infikované hmyzie bunky SF9 kvôli nadexpresii tohto proteínu a bunkový lyzát bol použitý na

vlastné stanovenie. Toto stanovenie bolo vykonané podľa nasledujúceho protokolu. Použijú sa 96-jamkové misky (100 µl inkubačnej zmesi/jamka) a podmienky sa optimalizujú na meranie inkorporácie ³²P z gama³²P-ATP do glutamát-tyrozínového kopolymérneho substrátu. Do každej jamky sa pridá 82,5 µl inkubačného tlmivého roztoku obsahujúceho Hepes (25 mM, pH 7,0), chlorid sodný (150 mM), Triton X100 (0,1 %), PMSF (0,2 mM), vanadičnan sodný Na₃VO₄ (0,2 mM), chlorid mangánatý (10 mM) a poly (4 : 1) glutamát-tyrozín (750 µg/ml) a potom 2,5 µl inhibítora a 5 µl enzymového lyzátu (7,5 µg/µl FGF-TK alebo 6,0 µg/µl PDGF-TK) kvôli iniciácii reakcie. Po 10 minútovej inkubácii pri 25 °C sa do každej jamky pridá 10 µl gama³²P-ATP (0,4 µCi + 50 µM ATP) a vzorky sa ďalších 10 minút inkubujú pri 25 °C. Reakcia sa zastaví prídavkom 100 µl 30 % kyseliny trichlóroctovej (TCA) obsahujúcej difosforečnan sodný (20 mM) a látka sa vyzráža na filtračnej rohoži zo sklenených vlákien (Wallac). Filtre sa premyjú 3 x 15 % kyselinou trichlóroctovou s obsahom difosforečnanu sodného (100 mM) a rádioaktivita zachytená na filtroch sa spočíta vo vyhodnocovacom zariadení Wallac 1250 Betaplate. Nešpecifická aktivita je definovaná ako rádioaktivita zachytená na filtroch po inkubácii vzoriek so samotným tlmivým roztokom (bez enzýmu). Špecifická enzymatická aktivita je definovaná ako celková aktivita (enzým + tlmivý roztok) zmenšená o nešpecifickú aktivitu. Koncentrácia zlúčeniny inhibujúcej špecifickú aktivitu z 50 % (IC₅₀) sa stanoví z inhibičnej krivky.

Stanovenie kinázy V-src a C-src

Kináza V-src a C-src sa purifikuje z bunkového lyzátu hmyzích buniek infikovaných Baculovírusom pri použití antipeptidovej monoklonálnej protilátky zameranej proti N-terminálnym aminokyselinám 2 až 17. Táto protilátka kovalentne viazaná k 0,65 µm latexovým perlam sa pridá k suspenzii tlmivého roztoku na lýzu hmyzích buniek, ktorý obsahuje chlorid sodný (150 mM), Tris s pH 7,5 (50 mM), DTT (1 mM), NP-40 (1 %), EGTA (2 mM), vanadičnan sodný (1 mM), PMSF (1 mM), leupeptín (1 µg/ml), pepstatín (1 µg/ml) a aprotinín (1 µg/ml). Lyzát hmyzích buniek obsahujúci buď proteín c-src alebo v-src sa inkubuje s týmito perlami počas 3 až 4 hodín pri 4 °C, pričom v priebehu inkubácie sa inkubačná nádoba otáča. Na konci inkubácie lyzátu sa perly 3x opláchnu v tlmivom roztoku na lýzu, resuspendujú v tlmivom roztoku na lýzu s obsahom 10 % glycerolu a zmrazia. Zmrazené latexové perly sa nechajú roztopiť, 3x sa premyjú skúškovým tlmivým roztokom, ktorý obsahuje 40 mM Tris s pH 7,5 s prísadou chloridu horečnatého (5 mM) a suspendujú v rovnakom tlmivom roztoku. Do jamiek 96-jamkovej platne, ktoré ako dno obsahujú 0,65 µm polyvinylidénovú membránu, sa pridajú tieto reakčné zložky: 10 µl perliel v-src alebo c-src, 10 µl poly-Glu-Tyr substrátu (2,5 mg/ml), ATP (5 µM), ktorý obsahuje 0,2 µCi ³²P-ATP, ako značku, 5 µl DMSO s obsahom inhibítorov alebo ako rozpúšťadlo (v prípade kontrolných vzoriek) a tlmivého roztoku do konečného objemu 125 µl. Reakcia sa začne pri teplote miestnosti prídavkom ATP a ukončí po 10 minútach prídavkom 125 µl 30 % kyseliny trichlóroctovej a 0,1 M difosforečnanu sodného a chladením vzniknutej zmesi počas 5 minút na ľade. Potom sa obsah jamiek prefiltruje a jamky sa premyjú dvoma 250 µl alikvotnými vzorkami 15 % kyseliny trichlóroctovej s prísadou difosforečnanu (0,1 M). Rádioaktivita filtrov sa spočíta v kvapalinovom scintilačnom počítaní a zistené údaje sa zhodnotia, pokiaľ sa týka inhibičnej aktivity, porovnaním s údajmi nameranými pri použití známeho inhibítora.

ra, ako je erbstatín. Tento spôsob je podrobnejšie opísaný v J. Med. Chem. 37: 598 až 609 (1994).

Bunková kultúra

Bunky hladkého svalstva aorty potkana (RASMC) sa izolujú z hrudnej aorty potkana a explantujú spôsobom opísaným v Ross, J. Cell. Biol. 30, 172 až 186 (1971). Bunky sa pestujú v Dulbeccom modifikovanom Eaglovom médiu (DMEM, Gibco) s 10 % obsahom fetálneho teľacieho séra (FBS, Hyclone, Logan, Utah, USA), 1 % obsahom glutamínu (Gibco) a 1 % obsahom zmesi penicilínu a streptomycínu (Gibco). Bunky sa identifikujú ako bunky hladkého svalstva na základe výzoru ich nárastu, ktorý obsahuje „kopčeky a údolia“ a pomocou fluorescenčného farbenia pri použití monoklonálnej protilátky špecifickej pre SMC μ -aktín (Sigma). Pri všetkých experimentoch sa použije RASMC medzi pasážami 5 a 20. Skúšané zlúčeniny sa rozpustia v dimetylsulfoxide (DMSO), aby bola zachovaná konzistencia vehikula a aby sa zaručilo, že zlúčenina bude rozpustná. Spolu so skúšanými zlúčeninami sa tiež súčasne urobí príslušný kontrolný pokus so samotným dimetylsulfoxidom.

Stanovenie inkorporácie [3 H]-tymidínu

Bunky RASMC sa naniesú do 24-jamkových platní (30 000 buniek na jamku) v DMEM s 10 % FBS. Po 4 dňoch dospejú bunky ku konfluencii a uvedú sa do quiescentného. Inkubácia v médiu DMEM/F12 (Gibco) s obsahom 0,2 % FBS počas ďalších 2 dní. Syntéza DNA sa indukuje inkubáciou buniek počas 22 hodín buď s PDGF-BB, bFGF alebo FBS s prísadou skúšanej zlúčeniny v substitučnom médiu pre sérum (DMEM/F12 + 1 % CPSR-2 od firmy Sigma) (0,5 ml/jamka). Po 18 hodinách sa pridá [3 H]-tymidín v množstve 0,25 μ Ci/jamka. Po ďalších 4 hodinách sa inkubácia zastaví odstránením rádioaktívneho média, bunky sa 2x premyjú 1 ml chladného roztoku chloridu sodného tlmivého fosforečnanom a potom sa 2x premyjú chladnou 5 % kyselinou trichlóroctovou. Frakcia, ktorá je nerozpustná v kyseline, sa podrobí lýze v 0,75 ml 0,25N roztoku hydroxidu sodného a rádioaktivita sa stanoví v kvapalinovom scintilačnom počítachi. Hodnoty IC_{50} sa stanovia graficky.

Autofosforylácia receptora PDGF

Bunky RASMC sa pestujú do konfluencie v 100 mm miskách. Rastové médium sa odstráni a nahradí médiom bez séra a potom sa bunky inkubujú ďalších 24 hodín pri 37 °C. Potom sa priamo k médiu pridajú skúšané zlúčeniny a bunky sa inkubujú ďalšie 2 hodiny. Po 2 hodinách sa pridá PDGFBB do konečnej koncentrácie 30 ng/ml (5 minút pri 37 °C) kvôli stimulácii autofosforylácie receptora PDGF. Potom sa médium odstráni a bunky sa premyjú chladným roztokom chloridu sodného tlmivým fosforečnanom a ihneď podrobí lýze v 1 ml lyzačného tlmivého roztoku (50 mM Hepes (pH 7,5), 150 mM chlorid sodný, 10 % glycerol, 1% Triton X100, 1mM EDTA, 1mM EGTA, 50 mM fluorid sodný, 1mM ortovanadičnan sodný, 30 mM p-nitrofenylfosfát, 10 mM difosforečnan sodný, 1 mM fenylmetylsulfonylfluorid, 10 μ g/ml aprotinínu a 10 μ g/ml leupeptínu). Lyzáty sa 10 minút odstredia pri 10 000 x g. Supernatanty sa inkubujú s 10 μ l králičej antihumánnej protilátky voči receptora PDGF typu AB (1 : 1000) počas 2 hodín. Po inkubácii sa 2 hodiny pridajú perly obsahujúce proteín-A na Sepharose, pričom zmes sa neustále mieša a imunitné komplexy naviazané na perly sa 4 x premyjú 1 ml premývacieho lyzačného tlmivého roztoku. Imunitné komplexy sa solubilizujú v 30 μ l Laemliho vzorkového tlmiv-

ho roztoku a podrobia elektroforéze v 4 až 20 % SDS-polyakrylamidovom géli. Po elektroforéze sa oddelené proteíny prenesú na nitrocelulózu a imunoblotujú sa pri použití antifosfotyrozínového antiséra. Po inkubácii s [32 P]-proteínom-A sa deteguje hladina tyrozínom fosforylovaných proteínov analýzou pri použití zobrazenia fosforu a proteínové pásy sa kvantifikujú denzitometricky. Z denzitometrických údajov sa určia hodnoty IC_{50} .

Biologické údaje pre reprezentatívne zlúčeniny podľa vynálezu analyzované pomocou uvedených stanovení sú uvedené v nasledujúcich tabuľkách I a II.

Tabuľka I

Inhibícia proteínových tyrozín kináz vyjadrená ako IC_{50} (μ M) alebo inhibícia (%) pri 50 μ M koncentracii

Príklad	PDGF	EGF	EGF	V-acc	C-acc
1	21,2	2,98		(-2,48)	0,21
2	16,2	1,50	(52,58)	(27,43)	19,5
3	1,25	0,140	1,17	(46,88)	0,22
4	(31,98)	(21,54)	(36,658)	(3,14)	(33,68)
5	0,466	1,40	0,928	(23,38)	0,407
6	0,34	0,357	0,457	(39,88)	0,11
7	(33,59)	17,9	(25,158)	(17,64)	2,3
8	25,1	10,56			18,3
13	(18,24)	30,5		(21,28)	(15,58)
16	10,72	9,21	7,08	(16,58)	1,38
17	27,0	4,50	7,22	(9,38)	2,76
18	21,3	1,19	10,2	(21,44)	0,514
19	(47,76)	16,93	(26,18)	(5,24)	(52,88)
20	46,1	2,38		(51,74)	0,748
21	0,66	0,0824	6,97	(46,48)	0,073
22	1,3	0,128		(46,98)	0,077
23	4,51	0,291	(104,68)	(10,28)	0,613
24	11,38	7,29	(58,38)	(15,48)	0,214
25	0,04	11,82	(57,558)	(0,04)	0,207
26	1,08	0,116			0,0395
28	0,676	0,075			0,117
30	1,78	0,264			(46,88)
32	0,415	0,0739			5,0
34	0,349	0,0552			0,011
35	2,08	(87,98)			
36	22,86	0,523			0,184
37	0,263	0,0401			(106,58)
38	0,360	0,047			0,019
39	1,98	0,125			0,021
40	0,697	0,0574			
41	0,793	0,139			0,086
42	0,424	0,108			0,032
43	0,405	0,091			0,011
44	1,55	0,196			0,023
45	1,85	0,158			0,04
47	6,17	0,637			0,161
48	5,22	0,613			0,26
49	0,420	0,0535			0,024
50	2,40	0,306			
51	0,573	0,084			0,10
52	0,468	0,051			0,032
53	7,08	0,683			0,153
54	0,231	0,0954			
58	15,0	3,46			(105,88)
59	0,838	0,072			0,085

Tabuľka I - pokračovanie

Príklad	PDGF	EGF	EGF	V-acc	C-acc
60	35,9	13,0			1,57
61	45,6	7,85			0,764
62	7,01	0,543			1,78
64	(18,08)	(23,98)			(0,08)
65	(28,68)	17,0			(95,08)
66	3,15	1,28			3,42
67	22,05	1,38			1,56
68	19,55	1,96			4,66
70	31,95	2,59			0,929
78	32,9	4,01			
79	17,78	1,09	(60,838)		
80	(22,91)	10,2			
81					
82	4,67	3,71		(-20,38)	(67,58)
83	42,8	1,98		(-9,08)	(53,61)
84	2,26	0,162			3,82
85	7,63	0,123			4,46
86	2,96	0,114			1,41
87	1,83	0,118			(92,78)
88	0,713	0,148	(14,46)		0,213
89	0,857	0,111			0,036
90	0,01	11,46	22,75	(16,88)	1,63
92	(33,18)	2,01		(-10,18)	(44,58)
93	6,05	0,343			4,17
94	(11,58)	17,6			
95	41,6	0,605			(0,08)
96	27,4	5,94			
97	1,72	0,284			(28,98)
98	(34,31)	1,80			(0,58)
99	(15,54)	0,708			(17,18)
100	(22,38)	(27,18)		(5,08)	(46,68)
101	4,49	11,22			10,3
102	(44,48)	3,21		(-8,28)	(18,88)
103	19,6	0,300			36,4
104	36,7	5,32			
105	0,818	0,181			0,234
106	4,8	0,363			0,236
107	(20,58)	(37,28)		(1,48)	(37,08)
108	15,7	4,48			5,68
109	(23,68)	(10,38)			
110	11,8	12,8			(27,58)
111	23,3	(47,78)		(-26,48)	(25,78)
112	1,26	0,128			0,077
113	1,09	0,077			0,078
114	23,9	19,2			

Tabuľka I - pokračovanie

Príklad	PMG	PGF	EGF	V-src	C-src
115	2,63	1,24			0,024
116	0,804	0,335			0,098
117	2,79	0,135			(103%)
118	1,92	0,124			
119	62,4	7,71			
120	3,84	3,27			42,7
121	(21,8%)	0,142			
122	1,46	0,171			
123	0,26	0,045			0,029
124	0,253	0,055			0,026

Tabuľka II

Biskové stanovenia [IC₅₀ (μM)]

Príklad číslo	Inhibícia autofosforylácie receptoru stimulovaného PDGF [IC ₅₀ (μM)]	Inhibícia inkorporácie [³ H]-tymidínu stimulovanú rastovým faktorom [IC ₅₀ (μM)]
3	0,97	2,7 (PDGF), 0,9 (PGF)
124	0,245	0,55 (PDGF), 0,93 (PGF)
21	0,365	
123	0,296	< 0,30 (PDGF), 0,32 (PGF)
32	0,241	0,45 (PDGF), 0,40 (PGF)
65	6,46	
113	1,1	
85	1,63	
59	1,19	
67	5,42	
115	5,13	
66	5,29	
114	0,91	
28	1,38	
114	15,85	
112	1,08	
22	3,73	
21	1,8	
6	0,35	
90		>10 (PDGF), 20,0 (PGF)

Zlúčeniny podľa vynálezu sú osobitne užitočné na liečbu restenózy po balónikovej angioplastike okludovaných artérií. K restenóze dochádza u asi 40 % pacientov, ktorí podstúpili angioplastiku kalcifikovaných artérií a predstavuje hlavný problém spojený s touto formou liečenia pacientov postihnutých touto srdcovou poruchou. Zlúčeniny podľa vynálezu majú dobrú účinnosť pri skúšaní štandardnými testami, ako sú testy uvedené ďalej.

Balóniková angioplastika na karotidovej artérii potkana Samce potkana Sprague-Dawley s hmotnosťou 350 až 450 g sa podľa ošetrenia rozdelia do dvoch skupín: jedna skupina (počet potkanov v skupine = 10) sa liečia podávaním liečiva (100 mg/kg p. o., BID) a druhej skupine sa podáva samotné vehikulum (2 ml/kg p. o., BID, n = 10). Všetky zvieratá sú medikované 2 dni pred chirurgickým zásahom a v dennom podávaní liečiva sa pokračuje po chirurgickom zásahu až do času usmrtenia.

Poškodenie balónikovou angioplastikou karotidovej artérie potkana sa urobí podľa nasledujúceho protokolu. Potkany sa anestetizujú Telazolom (0,1 ml/100 g intramuskulárne) a exponuje sa ich karotidová artéria pomocou prednej incisie v stredovej čiare krku. Karotidová artéria sa izoluje pri rozvetvení na vnútornú a vonkajšiu karotidovú artériu. Do vonkajšej karotidovej artérie sa vloží embolektomický katéter 2F a posunie sa smerom dole až na úroveň aortálneho oblúka. Balónik sa nafúkne a katéter sa ťahne späť do miesta vstupu a potom sa vyfúkne. Tento postup sa ešte dvakrát opakuje. Potom sa embolektomický katéter vyberie a vonkajšia karotidová artéria sa podviaže, pričom tok vnútornou karotidovou artériou sa nechá nezmenený. Incisia sa uzatvoria a zviera sa nechá zotaviť z anestézy a potom sa vráti do domovskej klieťky.

V rôznych časoch po poškodení sa zvieratá usmrťia vdychovaním oxidu uhličitého, ich karotidová artéria sa fixuje perfúziou a pripraví na histologické vyšetrenie. Morfológické stanovenie veľkosti lézií sa vykoná zmeraním oblasti intimy karotidovej artérie a vyjadrí sa ako pomer média u jednotlivých zvierat. Od každého zvieraťa sa zhotoví až 16 rezov, aby sa dosiahlo rovnomerné zastúpenie veľkosti lézie pozdĺž celej karotidovej artérie. Prierezová

plocha ciev sa kvantifikuje pri použití programu na obrazovú analýzu od firmy Princeton Gamma Tech (Princeton, New Jersey, USA).

Vynález je bližšie objasnený v nasledujúcich príkladoch rozpracovania. Tieto príklady, v ktorých sú opísané spôsoby prípravy medziproduktov a konečných zlúčenín, majú výhradne ilustratívny charakter a rozsah vynálezu v žiadnom ohľade neobmedzujú. Pomery pri rozpúšťadlových zmesiac sú objemové.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

2,7-Diamino-6-(2,6-dichlórfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidín (pripravený spôsobom opísaným v US patente č. 3 534 039)

K roztoku 2-etoxyetoxidu sodného pripravenému z 0,14 g sodíka a 60 ml 2-etoxyetanolu sa pridá 2,07 g 2,4-diamino-5-pyrimidínkarboxaldehydu a 2,79 g 2,6-dichlórfenylacetonitrilu. Reakčná zmes sa 4 hodiny zahrieva k spätnému toku, ochladí a nerozpustný produkt sa premyje dietyléterom. Získa sa 2,7-diamino-6-(2,6-dichlórfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidín s teplotou topenia 325 až 332 °C (MS).

Príklad 2

1-terc. Butyl-3-[7-(3-terc. butylureido)-6-(2,6-dichlórfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidín-2-yl]močovina

K suspenzii 3,0 g 2,7-diamino-6-(2,6-dichlórfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidínu pripraveného podľa predchádzajúceho príkladu v 45 ml dimetylformamidu sa po častiach pridá 0,48 g nátriumhydridu (50 % v minerálnom oleji). Reakčná zmes sa 1 hodinu mieša a pridá sa k nej 1,0 g terc. butylizokyanátu a v miešaní pri teplote okolia sa pokračuje 16 hodín. Potom sa reakčná zmes prefiltruje, čím sa odstráni malé množstvo nerozpustnej látky a filtrát sa zriedi 500 ml vody. Nerozpustný produkt sa zhromaždí filtráciou, premyje vodou a potom éterom a na filtri vysuší vzduchom. Získaný produkt sa prečistí chromatografiou na silikagéli pri použití gradientu 0 až 1 % metanolu v chloroforme a potom prekryštalizovaním z etanolu. Získa sa 0,7 g 1-terc. butyl-3-[7-(3-terc. butylureido)-6-(2,6-dichlórfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidín-2-yl]močoviny s teplotou topenia 200 °C (za rozkladu).

Analýza pre C₂₃H₂₂Cl₂N₇O₂ · 0,1 H₂O:
vypočítané: C 54,57, H 5,42, N 19,37, H₂O 0,36
nájdené: C 54,05, H 5,43, N 19,08, H₂O 0,37

Príklad 3

1-[2-Amino-6-(2,6-dichlórfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidín-7-yl]-3-terc. butylmočovina

Pokračovaním v elúcii, ktorá je opísaná v príklade 2, sa získa 1,5 g 1-[2-amino-6-(2,6-dichlórfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidín-7-yl]-3-terc. butylmočoviny, ktorá má po prekryštalizovaní z etanolu teplotu topenia 335 °C. Analýza pre C₁₈H₁₈Cl₂N₆O · 0,5 H₂O:
vypočítané: C 52,18, H 4,62, N 20,28, H₂O 2,17
nájdené: C 51,90, H 4,56, N 20,01, H₂O 2,39

Príklad 4

1-terc. Butyl-3-[7-(3-terc. butylureido)-6-o-tolylpyrido[2,3-d]pyrimidín-2-yl]močovina

Suspenzia 0,5 g 2,7-diamino-6-o-tolylpyrido[2,3-d]pyrimidínu vyrobeného podľa uvedeného príkladu 1 v 10 ml dimetylformamidu sa nechá reagovať s 0,16 g 60 % nátriumhydridu. Reakčná zmes sa mieša 1,5 hodiny pri tep-

lote okolia. K vzniknutej suspenzii sa pridá 0,49 ml terc.butylizokyanátu a výsledná zmes sa mieša cez noc pri teplote okolia a potom prefiltruje, čím sa odstráni nerozpustné soli. Filtrát sa odparí pri zníženom tlaku a zvyšok sa zriedi vodou. Nerozpustný surový produkt sa zhromažďí filtráciou, vysuší za vákua a prekryštalizuje zo zmesi hexánu, etylacetátu a dichlórmetánu v pomere 3 : 2 : 5 (objemovo). Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise s teplotou topenia 209 až 212 °C (za rozkladu).

Analýza pre $C_{24}H_{31}N_7O_2 \cdot 0,3 H_2O$:
vypočítané: C 63,36, H 7,00, N 21,55
nájdené: C 63,37, H 6,92, N 21,16

Príklad 5

1-[2-Amino-6-o-tolylpyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-terc.butylmočovina

Spôsobom opísaným v príklade 2 sa pri použití 2,7-diamino-6-o-tolylpyrido[2,3-d]pyrimidínu, ako východiskovej látky, vyrobí titulná 1-[2-amino-6-o-tolylpyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-terc.butylmočovina s teplotou topenia 285 až 290 °C (za rozkladu), MS (CI).

Príklad 6

1-[2-Amino-6-(2,6-dimetylfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-terc.butylmočovina

Spôsobom opísaným v príklade 2 sa pri použití 2,7-diamino-6-(2,6-dimetylfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidínu, ako východiskovej látky, vyrobí titulná 1-[2-amino-6-(2,6-dimetylfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-terc.butylmočovina s teplotou topenia 203 až 205 °C (za rozkladu), CIMS (1 % amoniak v metáne) 365 (M + 1, 50), 366 (M + 2, 10), 84 (100).

Príklad 7

N-[2-Acetylamino-6-(2,6-dichlórfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]acetamid

Zmes 10 g 2,7-diamino-6-(2,6-dichlórfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidínu vyrobeného spôsobom opísaným v príklade 1 v 100 ml acetanhydridu sa 2 hodiny zahrieva k spätnému toku. Reakčná zmes sa nechá ochladíť na teplotu miestnosti a prebytok acetanhydridu sa odstráni za vákua. Zvyšok sa rozpustí v etanole, etanolický roztok sa zmieša s aktívnym uhlím a vzniknutá zmes sa prefiltruje. Filtrát sa cez noc chladí na 0 °C. Nerozpustný surový produkt sa zhromažďí filtráciou, premyje dietyléterom a vysuší za vákua. Surový produkt sa prekryštalizuje z vriaceho etylacetátu pri použití aktívneho uhlia. Získa sa 2,7 g nečistého produktu, ktorý sa ďalej prečistí tak, že sa suspenduje v horúcom etylacetáte. Zhromažďí sa nerozpustný čistý produkt (1,2 g) s teplotou topenia 223 až 225 °C.

Analýza pre $C_{17}H_{13}Cl_2N_2O_2$:
vypočítané: C 52,32, H 3,36, N 17,95
nájdené: C 51,92, H 3,43, N 17,78

Príklad 8

2-Amino-6-fenylpyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ol

K roztoku 2 litrov koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej a 1 litra vody sa pridá 300 g disulfátovej soli 2,7-diamino-6-fenylpyrido[2,3-d]pyrimidínu. Vzniknutá zmes sa za miešania cez noc zahrieva k spätnému toku, ochladí v ľadovom kúpeli a prefiltruje. Nerozpustný produkt sa premyje vodou a potom etanolom. Získa sa 149 g titulného 2-amino-6-fenylpyrido[2,3-d]pyrimidin-7-olu s teplotou topenia 390 až 395 °C (pri teplotách nad 350 °C pomaly tmavne).

Príklad 9

N⁷-Butyl-6-fenylpyrido[2,3-d]pyrimidin-2,7-diamín

K zmesi 23,8 g 2-amino-6-fenylpyrido[2,3-d]pyrimidin-7-olu vyrobeného spôsobom opísaným v príklade 8, 250 ml dichlórmetánu a 77,5 ml dimetylformamidu sa za chladenia prekvapká 36 ml tionylchloridu, pričom sa teplota udržiava pod 15 °C. Po dokončení prídavku sa vzniknutá suspenzia 5 hodín za miešania zahrieva k spätnému toku. Rozpúšťadlá sa odstránia pri zníženom tlaku, pričom sa teplota udržiava pod 60 °C. Výsledná pevná látka sa za chladenia pridá k 250 ml n-butylamínu a vzniknutá suspenzia sa 6 hodín za miešania zahrieva k spätnému toku. Reakčná zmes sa nechá schladnúť na teplotu miestnosti, prefiltruje a z filtrátu sa v rotačnom odparovači pri zníženom tlaku odstránia prchavé látky. Viskózný olejovitý zvyšok sa rozdelí medzi dietyléter a vodu. Vrstvy sa oddelia a éterová vrstva sa premyje vodou. Organická vrstva sa vysuší bezvodým síranom horečnatým, prefiltruje a filtrát sa odparí. Zvyšok sa rozdelí medzi dietyléter a zriedenú 1N kyselinu chlorovodíkovú. Vodná vrstva sa premyje trikrát dietyléterom a prídavkom hydroxidu sodného zalkalizuje na pH 12. Pevný produkt sa zhromažďí filtráciou a vysuší za vákua. Získa sa 6,5 g titulného N⁷-butyl-6-fenylpyrido[2,3-d]pyrimidin-2,7-diamínu s teplotou topenia 174 až 181 °C (za rozkladu).

Analýza pre $C_{17}H_{19}N_5$:
vypočítané: C 69,60, H 6,53, N 23,87
nájdené: C 69,53, H 6,63, N 24,37

Príklad 10

2-Amino-6-(4-metoxifyenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ol

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí spôsobom opísaným v príklade 8 pri použití 2,7-diamino-6-(4-metoxifyenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidínu, ako východiskovej látky (US patent č. 3 534 039). Titulná zlúčenina má teplotu topenia 380 až 385 °C (za rozkladu).

Analýza pre $C_{14}H_{12}N_4O_2 \cdot 0,75 H_2O$:
vypočítané: C 59,90, H 4,42, N 19,88
nájdené: C 60,10, H 4,32, N 19,64

Príklad 11

N⁷-(7-Chlór-6-(4-metoxifyenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-yl)-N,N-dimetylformamidín

K zmesi 67,0 g 2-amino-6-(4-metoxifyenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-olu z príkladu 10, 1 litra dichlórmetánu a 155 ml dimetylformamidu sa za chladenia prikvapá 72 ml tionylchloridu, pričom sa teplota udržiava pod 15 °C. Výsledná suspenzia sa za miešania 6 hodín zahrieva k spätnému toku. Reakčná zmes sa prefiltruje a filtrát sa odparí pri zníženom tlaku, pričom sa teplota udržiava pod 60 °C. Zvyšok sa rozpustí v ľadovej vode a k vzniknutému roztoku sa pridá vodný hydroxid sodný s ľadom. Produkt sa vyberie do chloroformu, premyje vodou, vysuší bezvodým uhličitanom draselným a odparí. Zvyšok sa suspenduje v acetonitrile a nerozpustný produkt sa zhromažďí filtráciou. Získa sa 31 g titulného N⁷-(7-chlór-6-(4-metoxifyenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-yl)-N,N-dimetylformamidínu. Produkt sa použije v nasledujúcom stupni bez ďalšieho prečistenia.

Príklad 12

2-Amino-7-chlór-6-(4-metoxifyenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin

Zmes 10 g N⁷-(7-chlór-6-(4-metoxifyenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-yl)-N,N-dimetylformamidínu z príkladu 11 a 500 ml 95 % etanolu sa 3 hodiny zahrieva k spätnému toku. Reakčný roztok sa skonzcentruje pri zníženom tlaku a vylúčená zrazenina sa zhromažďí filtráciou. Prekryštalizovaním z etanolu sa získa 2,7 g titulného 2-amino-7-chlór-6-

-(4-metoxifynyl)pyrido[2,3-d]pyrimidínu s teplotou topenia 275 až 280 °C (za rozkladu).

Analýza pre $C_{14}H_{11}N_4ClO$:

vypočítané: C 58,64, H 3,87, N 19,54

nájdene: C 58,70, H 3,94, N 19,51

Príklad 13

6-(4-Metoxifynyl)-N⁷-metylpyrido[2,3-d]pyrimidín-2,7-diamín

Zmes 3,4 g 2-amino-7-chlór-6-(4-metoxifynyl)pyrido[2,3-d]pyrimidínu z príkladu 12, 40 ml bezvodého metylamínu a 10 ml metanolu sa 4 hodiny zahrieva v bombe v parnom kúpeli a ochladí. Vzniknutá suspenzia sa z bomby vypláchnie 50 ml zmesi metanolu a vody (50 : 50). Rozpúšťadlá sa odstránia pri zníženom tlaku a pevný zvyšok sa suspenduje v 50 ml vody. Výsledná suspenzia sa prefiltruje a oddelená pevná látka sa prekryštalizuje z etanolu. Získa sa 2,2 g titulóneho 6-(4-metoxifynyl)-N⁷-metylpyrido[2,3-d]pyrimidín-2,7-diamínu s teplotou topenia 270 až 275 °C (za rozkladu).

Analýza pre $C_{15}H_{15}N_5O$:

vypočítané: C 64,03, H 5,37, N 24,90

nájdene: C 63,82, H 5,17, N 24,94

Príklad 14

2,4-Diamino-5-kyanopyridín

Suspenzia 21,3 g 6-bróm-2,4-diamino-5-kyanopyridínu (JACS, 80: 2838-2840 (1958)) a 1 g 20 % paládia na aktívnom uhlí v 250 ml tetrahydrofuránu sa trepe v Parrovom zariadení pod atmosférou vodíka. Po 2 hodinách sa reakcia zastaví a k reakčnej zmesi sa pridá 10 g octanu draselného a 50 ml metanolu. Reakčná nádoba sa opäť naplní vodíkom a zmes sa trepe 18 hodín. Rozpúšťadlá sa odstránia pri zníženom tlaku a zvyšok sa prekryštalizuje z izopropylalkoholu. Získa sa titulný 2,4-diamino-5-kyanopyridín s teplotou topenia 201 až 202 °C.

Analýza pre $C_6H_6N_4$:

vypočítané: C 53,73, H 4,51, N 41,78

nájdene: C 53,69, H 4,18, N 41,40

Príklad 15

2,4-Diaminonikotínaldehyd

Suspenzia 13,4 g 2,4-diamino-5-kyanopyridínu z príkladu 14, 2 g Raneyho niklu ako katalyzátora, 40 ml 97 až 100 % kyseliny mravečej a 80 ml vody sa trepe v Parrovom zariadení pod atmosférou dusíka až do spotrebovania požadovaného množstva vodíka. Rozpúšťadlá sa odstránia pri zníženom tlaku a zvyšok sa zmieša so 17 ml koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej. Získaná ružová pevná látka sa suspenduje v malom množstve vody, vzniknutá suspenzia sa prefiltruje, filtračný koláč sa premyje izopropylalkoholom a potom dietyléterom a vysuší. Prekryštalizovaním z etanolu sa získa 6,5 g titulóneho 2,4-diaminonikotínaldehydu.

Analýza pre $C_6H_8N_3ClO$:

vypočítané: C 41,52, H 4,65, N 24,21

nájdene: C 41,47, H 4,63, N 24,05

Príklad 16

3-o-Tolyl-[1,6]naftyridín-2,7-diamín

K roztoku 0,55 g sodíka rozpusteného v 50 ml 2-etoxyetanolu sa pridá 2,3 g 2-metylphenylacetónitrilu a 3,0 g 2,4-diaminonikotínaldehydu z príkladu 15. Reakčná zmes sa 6 hodín zahrieva k spätnému toku. Nerozpustné soli sa odstránia filtráciou a premyjú 2-etoxyetanolom. Filtrát sa zmieša s aktívnym uhlím, výsledná zmes sa prefiltruje a filtrát sa odparí do sucha. Zvyšok sa prečistí chromatogra-

fiu na florosile pri použití gradientu 0 až 8 % metanolu v chloroforme. Získa sa 0,7 g titulóneho 3-o-tolyl[1,6]naftyridín-2,7-diamínu s teplotou topenia 200 až 201,5 °C (za rozkladu).

Analýza pre $C_{15}H_{14}N_4$:

vypočítané: C 72,03, H 5,63, N 22,38

nájdene: C 71,79, H 5,4r, N 22,18

Príklad 17

3-(2-Chlórphenyl)-[1,6]naftyridín-2,7-diamín

Spôsobom opísaným v príklade 16 sa pri použití 2-chlórphenylacetónitrilu namiesto 2-metylphenylacetónitrilu získa 3-(2-chlórphenyl)-[1,6]naftyridín-2,7-diamín s teplotou topenia 175 °C (MS).

Príklad 18

3-(2,6-Dichlórphenyl)-[1,6]naftyridín-2,7-diamín

Spôsobom opísaným v príklade 16 sa pri použití 2,6-dichlórphenylacetónitrilu namiesto 2-metylphenylacetónitrilu získa 3-(2,6-dichlórphenyl)-[1,6]naftyridín-2,7-diamín s teplotou topenia 235 až 237 °C (za rozkladu).

Analýza pre $C_{14}H_{10}N_4Cl_2$:

vypočítané: C 55,10, H 3,30, N 18,36, Cl 23,23

nájdene: C 54,87, H 3,21, N 18,45, Cl 23,04

Príklad 19

N²,N⁷-Dimetyl-6-fenylpyrido[2,3-d]pyrimidín-2,7-diamín

Zmes 45 g disulfamátvej soli 6-fenylpyrido[2,3-d]pyrimidín-2,7-diamínu (US patent č. 3 534 039) a 500 g metylamínu sa v bombe 10 hodín zahrieva na 205 až 210 °C. Bomba sa premyje metanolom a premývacia kvapalina sa spojí s reakčnou zmesou. Výsledná zmes sa zahreje do varu, prefiltruje a zriedi 200 ml vody. Zriedený filtrát sa odparí pri zníženom tlaku a zvyšok sa suspenduje v zmesi ľadu a vody. Nerozpustná látka sa odfiltruje, premyje chladnou vodou a rozpustí v chloroforme. Chloroformový roztok sa prefiltruje, aby sa odstránili nečistoty a premyje niekoľkokrát vodou. Organická vrstva sa vysuší uhličitanom draselným a odparí. Získaný produkt sa prekryštalizuje z izopropylalkoholu. Získa sa 15 g titulóneho N²,N⁷-dimetyl-6-fenylpyrido[2,3-d]pyrimidín-2,7-diamínu s teplotou topenia 204 až 205 °C.

Analýza pre $C_{15}H_{15}N_5$:

vypočítané: C 67,90, H 5,70, N 26,90

nájdene: C 67,89, H 5,62, N 26,66

Príklad 20

7-Amino-6-(2,6-dichlórphenyl)-2-(3-dietylaminopropylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidín

Zmes 2,7-diamino-6-(2,6-dichlórphenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidínu (3,0 g) z príkladu 1, kyseliny amidosírovej (2 g) a 3-(dietylaminopropylamínu) (30 ml) sa za miešania 18 hodín zahrieva k spätnému toku. Reakčná zmes sa nechá schladnúť na teplotu miestnosti a naleje do zmesi ľadu a vody (500 ml). Nerozpustný produkt sa odfiltruje, premyje vodou a suspenduje v teplom diizopropyléteri. Vzniknutá suspenzia sa prefiltruje, čím sa získa biela pevná látka. Prekryštalizovaním z etylacetátu sa získa 1,5 g 7-amino-6-(2,6-dichlórphenyl)-2-(3-dietylaminopropylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidínu s teplotou topenia 220 až 230 °C.

Príklad 21

1-terc. Butyl-3-[6-(2,6-dichlórphenyl)-2-(3-dietylaminopropylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidín-7-yl]močovina

K roztoku 7-amino-6-(2,6-dichlórphenyl)-2-(3-dietylaminopropylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidínu (0,48 g) z príkladu 20 v dimetylformamide (5 ml) sa pridá 60 % suspen-

zia natriumhydridu (46 mg). Reakčná zmes sa mieša 1 hodinu pri teplote miestnosti a pridá sa k nej terc.butylizokyanát (0,113 g). Vzniknutá zmes sa 18 hodín mieša a zriedi vodou. Nerozpustná látka sa zhromažďí filtráciou a suspenduje vo vode (20 ml). Vodná suspenzia sa okyslí 1,0 N kyselinou chlorovodíkovou, čím vznikne roztok. K výslednému roztoku sa pridá aktívne uhlie, vzniknutá suspenzia sa prefiltruje cez celit a filtračná vrstva sa premyje vodou. Filtrát sa zalkalizuje 1,0 N hydroxidom sodným a nerozpustný produkt sa zhromažďí filtráciou a premyje vodou. Vzorka produktu (180 mg) sa ďalej prečistí preparatívnou vysokotlakovou kvapalinovou chromatografiou s obrátenými fázami na stĺpci C18, pričom elúcia sa vykonáva gradientom 86 % 0,1 % trifluóroctovej kyseliny vo vode/14 % acetonitrilu až 14 % 0,1 % trifluóroctovej kyseliny vo vode/86 % acetonitrilu počas 22 minút. Získa sa 165 mg 1-terc.butyl-3-[6-(2,6-dichlórfenyl)-2-(3-dietylaminopropylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]močoviny, ktorá sa rozkladá pri teplotách nad 80 °C.

Analýza pre $C_{25}H_{33}N_7O_1Cl_2$. 0,22 CF_3CO_2H :

vypočítané: C 56,21, H 6,16, N 18,04

nájdene: C 56,13, H 6,02, N 18,14

Príklad 22

1-[2-Amino-6-(2,6-dichlórfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-etylmočovina

2,7-Diamino-6-(2,6-dichlórfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidín sa nechá reagovať s etylizokyanátom spôsobom opísaným v príklade 2. Surový produkt sa prečistí radiálnou chromatografiou, pričom elúcia sa uskutočňuje gradientom 70 % etylacetátu/30 % chloroformu až 100 % chloroformom. Získa sa titulná 1-[2-amino-6-(2,6-dichlórfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-etylmočovina s teplotou topenia 185 až 187 °C.

Analýza pre $C_{16}H_{14}N_6O_1Cl_2$. 0,15 EtOAc:

vypočítané: C 51,07, H 3,92, N 21,52

nájdene: C 50,74, H 3,75, N 21,50

Príklad 23

1-[2-Amino-6-(2,6-dichlórfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-(3-morfolin-4-ylpropyl)tiomočovina

2,7-Diamino-6-(2,6-dimetylfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidín sa pri použití všeobecného postupu opísaného v príklade 21 nechá reagovať s 3-morfolinopropylizotiokyanátom. Surový produkt sa prečistí radiálnou chromatografiou pri použití gradientu 2 až 8 % metanolu v metylénchloride, ako elučného činidla. Získa sa 1-[2-amino-6-(2,6-dichlórfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-(3-morfolin-4-ylpropyl)tiomočovina s teplotou topenia 178 až 181 °C (za rozkladu).

Analýza pre $C_{21}H_{23}N_7O_1Cl_2$:

vypočítané: C 51,22, H 4,71, N 19,91

nájdene: C 50,95, H 4,63, N 19,74

Príklad 24

2-[2-Amino-6-(2,6-dichlórfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]amino-4,5-dihydrooxazol

K suspenzii 2,7-diamino-6-(2,6-dichlórfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidínu (5,0 g) z príkladu 1 v dimetylformamide (50 ml) sa po častiach pridá 0,65 g 60 % natriumhydridu. Reakčná zmes sa 1 hodinu mieša pri teplote okolia a potom sa k nej pridá 2-chlóretylizokyanát (1,72 g). Výsledná zmes sa mieša ďalších 18 hodín pri teplote okolia a zriedi 100 ml vody. Vodná zmes sa prefiltruje. Oddelený nerozpustný surový produkt sa prečistí flash chromatografiou pri použití gradientu 2 až 3 % metanolu v metylénchloride, ako elučného činidla. Získa sa 1,0 g bielej pevnej látky, ktorá sa

ďalej prečistí prekryštalizovaním zo zmesi chloroformu a etylacetátu. Získa sa titulný 2-[2-amino-6-(2,6-dichlórfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]amino-4,5-dihydrooxazol. Ďalšia analýza reakčnej zmesi ukáže tiež prítomnosť 1-[2-amino-6-(2,6-dichlórfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]imidazolidin-2-ónu, MS(FAB).

Analýza pre $C_{16}H_{13}N_6O_1Cl_2$. 0,12 $CHCl_3$. 0,04:

vypočítané: C 51,22, H 4,71, N 19,91

nájdene: C 50,95, H 4,63, N 19,74

Príklad 25

1-Butyl-3-[7-(3-butylureido)-6-(2,6-dichlórfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-yl]močovina

Zmes 0,5 g 2,7-diamino-6-(2,6-dichlórfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidínu z príkladu 1 a 15 ml n-butylizokyanátu sa 2 hodiny zahrieva k spätnému toku. Reakčná zmes sa nechá schladnúť na teplotu miestnosti a filtráciou sa oddeli nerozpustná látka, ktorá sa niekoľkokrát prekryštalizuje z etanolu. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise s teplotou topenia 200 až 202 °C.

Analýza pre $C_{23}H_{27}Cl_2N_7O_2$. 0,35 H_2O

vypočítané: C 54,09, H 5,47, N 19,20

nájdene: C 54,09, H 5,27, N 19,14

Príklad 26

1-[2-Amino-6-(2,6-dichlórfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-propylmočovina

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí spôsobom opísaným v príklade 2 reakciou 1,0 g 2,7-diamino-6-(2,6-dichlórfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidínu z príkladu 1 a 0,339 g n-propylizokyanátu. Surový produkt sa prečistí radiálnou chromatografiou pri použití gradientu 10 až 100 % etylacetátu v hexáne, ako elučného činidla. MS(Cl).

Analýza pre $C_{17}H_{16}Cl_2N_6O_1$. 0,43 H_2O :

vypočítané: C 51,17, H 4,26, N 21,06

nájdene: C 51,15, H 3,90, N 20,80

Príklad 27

7-Amino-6-(2,6-dichlórfenyl)-2-(3-dimetylaminopropylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidín

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí spôsobom opísaným v príklade 20 reakciou 3,0 g 2,7-diamino-6-(2,6-dichlórfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidínu z príkladu 1 a 60 ml 3-(dimetylamino)propylamínu.

Príklad 28

1-terc.Butyl-3-[6-(2,6-dichlórfenyl)-2-(3-dimetylaminopropylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]močovina

Spôsobom opísaným v príklade 21 sa 1,62 g 7-amino-6-(2,6-dichlórfenyl)-2-(3-dimetylaminopropylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidínu z príkladu 27 nechá reagovať s 0,48 g terc.butylizokyanátu. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise, ktorá sa postupne rozkladá pri teplotách nad 130 °C.

Analýza pre $C_{23}H_{29}Cl_2N_7O_1$. 1,45 H_2O :

vypočítané: C 53,48, H 6,22, N 18,98

nájdene: C 53,50, H 5,84, N 18,73

Príklad 29

7-Amino-6-(2,6-dichlórfenyl)-2-(3-dimetylamino-2,2-dimetylpropylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidín

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí spôsobom opísaným v príklade 20 reakciou 2,0 g 2,7-diamino-6-(2,6-dichlórfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidínu z príkladu 1 a 15 ml N,N,2,2-tetrametyl-1,3-propándiamínu.

Príklad 30

1-terc. Butyl-3-[6-(2,6-dichlórfenyl)-2-(3-dimetylamino-2,2-dimetylpropylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-močovina

Spôsobom opísaným v príklade 21 sa z 1,0 g 7-amino-6-(2,6-dichlórfenyl)-2-(3-dimetylamino-2,2-dimetylpropylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidínu z príkladu 29 reakciou s 0,26 g terc. butylizokyanátu získa zlúčenina uvedená v nadpise s teplotou topenia 161 až 170 °C.

Analýza pre $C_{25}H_{33}Cl_2N_7O_1$: 0,74 H_2O

Príklad 31

7-Amino-6-(2,6-dichlórfenyl)-2-(3-(2-pikolín)propylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidín

Spôsobom opísaným v príklade 20 sa pri použití 2,0 g 2,7-diamino-6-(2,6-dichlórfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidínu z príkladu 1 a 15 ml 1-(3-aminopropyl)-2-pikolínu získa zlúčenina uvedená v nadpise.

Príklad 32

1-terc. Butyl-3-[6-(2,6-dichlórfenyl)-2-[3-(2-metylperidin-1-yl)propylamino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-močovina

Spôsobom opísaným v príklade 21 sa 1,54 g 7-amino-6-(2,6-dichlórfenyl)-2-(3-(2-pikolín)propylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidínu z príkladu 31 nechá reagovať s 0,377 g terc. butylizokyanátu. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise.

Analýza pre $C_{27}H_{35}Cl_2N_7O_1$:
vypočítané: C 59,56, H 6,48, N 18,01
nájdené: C 59,71, H 6,53, N 17,62

Príklad 33

7-Amino-6-(2,6-dichlórfenyl)-2-(4-(4-metylperazin-1-yl)-butylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidín

Spôsobom opísaným v príklade 20 sa 2,0 g 2,7-diamino-6-(2,6-dichlórfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidínu z príkladu 1 nechá reagovať 15 ml 1-(4-aminobutyl)-4-metylperazínu, čím sa získa zlúčenina uvedená v nadpise.

Príklad 34

1-terc. Butyl-3-[6-(2,6-dichlórfenyl)-2-[4-(4-metylperazin-1-yl)butylamino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-močovina

Spôsobom opísaným v príklade 21 sa 1,07 g 7-amino-6-(2,6-dichlórfenyl)-2-(4-(4-metylperazin-1-yl)butylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidínu z príkladu 33 nechá reagovať s 0,253 g terc. butylizokyanátu. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise.

ESMS (m/z) (relatívna intenzita) 559 (M^+ , 100)

Analýza pre $C_{27}H_{36}Cl_2N_8O_1$: 0,6 H_2O :

vypočítané: C 56,86, H 6,57, N 19,65

nájdené: C 56,87, H 6,31, N 19,57

Príklad 35

6-(2,6-Dichlórfenyl)-N⁷-(5,6-dihydro-4H-[1,3]oxazin-2-yl)-N²-[3-(4-metylperazin-1-yl)propyl]pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,7-diamín

K roztoku 1,0 g 6-(2,6-dichlórfenyl)-N²-[3-(4-metylperazin-1-yl)propyl]pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,7-diamínu z príkladu 36 v 10 ml dimetylformamidu sa pridá natriumhydrid (60 % v oleji, 0,094 g). Vzniknutá zmes sa 1 hodinu mieša pri teplote okolia. K reakčnej zmesi sa pridá 0,268 g 3-chlóropropylizokyanátu, výsledná zmes sa mieša 18 hodín pri teplote miestnosti a zriedi vodou. Vodná zmes sa extrahuje dvakrát etylacetátom. Spojené organické vrstvy sa vysušia síranom horečnatým, prefiltrujú sa odparí. Su-

rový produkt sa prečistí dvakrát radiálnou chromatografiou pri použití zmesi etylacetátu, metanolu a trietylaminu v pomere 89 : 10 : 1 (objemovo), ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise.

ESMS (m/z) (relatívna intenzita) 529,4 (M^+ , 100)

Príklad 36

N²-[3-(4-metylperazin-1-yl)propyl]-6-(2,6-dichlórfenyl)-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,7-diamín

Zmes 2,7-diamino-6-(2,6-dichlórfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidínu (3,0 g) z príkladu 1, amidosírovej kyseliny (1,9 g) a 1-(3-aminopropyl)-4-metylperazínu (15 ml) sa 24 hodín zahrieva na asi 150 °C, ochladí a zvyšok sa rozpustí vo vode. Vodný roztok sa zalkalizuje pri použití nasýteného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje niekoľkokrát dichlórmetanom. Dichlórmetanové vrstvy sa spoja, vysušia síranom horečnatým a skoncentrujú pri zníženom tlaku. Zvyšok sa prekryštalizuje z etylacetátu. Získa sa 2,0 g N²-[3-(4-metylperazin-1-yl)propyl]-6-(2,6-dichlórfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,7-diamínu, CIMS (1 % NH_3 v CH_4): 474 = M^+ + C_2H_5 , 446 = M^+ + H (báza), s teplotou topenia 208 až 211 °C.

Analýza pre $C_{21}H_{25}N_7Cl_2$: 0,25 H_2O :

vypočítané: C 55,94, H 5,70, N 21,75

nájdené: C 55,85, H 5,55, N 21,65

Príklad 37

1-Cyklohexyl-3-[6-(2,6-dichlórfenyl)-2-[3-(4-metylperazin-1-yl)propylamino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-močovina

K roztoku 6-(2,6-dichlórfenyl)-N²-[3-(4-metylperazin-1-yl)propyl]pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,7-diamínu (1,0 g) z príkladu 36 v dimetylformamide (15 ml) sa pridá jeden ekvivalent 60 % suspenzie natriumhydridu (0,90 g). Vzniknutá zmes sa mieša asi 1 hodinu pri teplote miestnosti a pridá sa k nej jeden ekvivalent cyklohexylizokyanátu (0,19 g). Priebeh reakcie sa monitoruje chromatografiou na tenkej vrstve. Po asi 24 hodinách sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa rozpustí v etylacetáte a etylacetátový roztok sa niekoľkokrát premyje, najskôr vodou a potom nasýteným roztokom chloridu sodného. Etylacetátová vrstva sa vysuší síranom horečnatým a skoncentruje pri zníženom tlaku. Zvyšok sa chromatografuje na silikagéli pri použití zmesi etylacetátu, etanolu a trietylaminu v pomere 9 : 2 : 1 (objemovo). Získa sa 0,75 g 1-cyklohexyl-3-[6-(2,6-dichlórfenyl)-2-[3-(4-metylperazin-1-yl)propylamino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-močoviny, ESMS (20/80 MeOH/ CH_3CN + 0,1% AcOH): M^+ + H = 571; s teplotou topenia 101 až 106,5 °C.

Analýza pre $C_{28}H_{36}N_8Cl_2O$: 0,50 H_2O :

vypočítané: C 57,93, H 6,42, N 19,30, Cl 12,21, H_2O 1,55

nájdené: C 58,06, H 6,32, N 18,91, Cl 12,11, H_2O 1,68

Príklad 38

1-[6-(2,6-dichlórfenyl)-2-[3-(4-metylperazin-1-yl)propylamino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-izopropylmočovina

6-(2,6-Dichlórfenyl)-N²-[3-(4-metylperazin-1-yl)propyl]pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,7-diamín (1,09 g) z príkladu 36 sa spôsobom opísaným v príklade 37 nechá 8 hodín reagovať s 0,19 g izopropylizokyanátu. Získa sa 0,291 g 1-[6-(2,6-dichlórfenyl)-2-[3-(4-metylperazin-1-yl)propylamino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-izopropylmočovina, MS (ES + 20/80 MeOH/ CH_3CN + 0,1 % AcOH): M^+ + H = 531, s teplotou topenia 94 až 98 °C.

Analýza pre $C_{25}H_{32}N_8Cl_2O$: 0,75 H_2O , 0,10 EtOAc:

vypočítané: C 55,09, H 6,24, N 20,23, Cl 12,80, H_2O 2,44

nájdené: C 55,14, H 6,19, N 20,03, Cl 13,17, H_2O 2,14

Príklad 39

1-Benzyl-3-{6-(2,6-dichlórfenyl)-2-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)propylamino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl}močovina
 6-(2,6-Dichlórfenyl)-N²-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)propyl]pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,7-diamín (1,08 g) z príkladu 36 sa nechá reagovať s 0,298 g benzylozokyanátu pri použití všeobecného postupu opísaného v príklade 37. Získa sa 0,822 g 1-benzyl-3-{6-(2,6-dichlórfenyl)-2-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)propylamino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl}močovina, ESMS (20/80 MeOH/CH₃CN + 0,1 % AcOH): M⁺ + H = 579, s teplotou topenia 144 až 148,5 °C. Analýza pre C₂₉H₃₂N₈Cl₂O · 0,10 H₂O · 0,10 Et₂O: vypočítané: C 59,98, H 5,68, N 19,03, Cl 12,04, H₂O 0,31 nájdené: C 59,60, H 5,63, N 18,87, Cl 12,15, H₂O 0,49

Príklad 40

1-Allyl-3-{6-(2,6-dichlórfenyl)-2-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)propylamino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl}močovina
 6-(2,6-Dichlórfenyl)-N²-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)propyl]pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,7-diamín (1,0 g) z príkladu 36 sa nechá reagovať s 0,186 g allylozokyanátu s použitím všeobecného postupu opísaného v príklade 37. Produkt sa prečistí chromatografiou a prekryštalizovaním z etylacetátu. Získa sa 0,31 g 1-allyl-3-{6-(2,6-dichlórfenyl)-2-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)propylamino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl}močoviny, ESMS (20/80 MeOH/CH₃CN + 0,1 % AcOH): M⁺ + H = 529 (báza), 472, 446, s teplotou topenia 104 až 108 °C. Analýza pre C₂₅H₃₀N₈Cl₂O · 1,00 H₂O: vypočítané: C 45,85, H 5,89, N 20,47, Cl 12,95, H₂O 3,29 nájdené: C 55,08, H 5,68, N 20,33, Cl 12,65, H₂O 3,60

Príklad 41

1-{6-(2,6-Dichlórfenyl)-2-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)propylamino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl}-3-(4-metoxifyenyl)-močovina
 6-(2,6-Dichlórfenyl)-N²-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)propyl]pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,7-diamín (1,0 g) z príkladu 36 sa nechá reagovať so 4-metoxifynylozokyanátom (0,334 g) s použitím všeobecného postupu opísaného v príklade 37. Získa sa 1,16 g 1-{6-(2,6-dichlórfenyl)-2-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)propylamino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl}-3-(4-metoxifyenyl)močovina, ESMS (20/80 MeOH/CH₃CN + 0,1 % AcOH): M⁺ + H = 595, s teplotou topenia 93,5 až 100,5 °C. Analýza pre C₂₉H₃₂N₈Cl₂O₂ · 0,40 H₂O · 0,10 EtOAc: vypočítané: C 57,74, H 5,54, N 18,32, Cl 11,59, H₂O 1,18 nájdené: C 58,04, H 5,51, N 18,15, Cl 11,25, H₂O 1,38.

Príklad 42

1-{6-(2,6-Dichlórfenyl)-2-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)propylamino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl}-3-(3-metoxifyenyl)-močovina
 6-(2,6-Dichlórfenyl)-N²-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)propyl]pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,7-diamín (1,0 g) z príkladu 36 sa nechá reagovať s 3-metoxifynylozokyanátom (0,334 g) s použitím všeobecného postupu opísaného v príklade 37. Získa sa 0,920 g 1-{6-(2,6-dichlórfenyl)-2-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)propylamino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl}-3-(3-metoxifyenyl)močovina, ESMS (20/80 MeOH/CH₃CN + 0,1 % AcOH): M⁺ + H = 595, s teplotou topenia 87,5 až 92,5 °C. Analýza pre C₂₉H₃₂N₈Cl₂O₂ · 0,50 H₂O: vypočítané: C 57,62, H 5,50, N 18,54, Cl 11,73, H₂O 1,49 nájdené: C 57,93, H 5,62, N 18,47, Cl 11,66, H₂O 1,10

Príklad 43

1-{6-(2,6-Dichlórfenyl)-2-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)propylamino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl}-3-(2-metoxifyenyl)-močovina
 6-(2,6-Dichlórfenyl)-N²-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)propyl]pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,7-diamín (1,0 g) z príkladu 36 sa nechá reagovať s 2-metoxifynylozokyanátom (0,334 g) s použitím všeobecného postupu opísaného v príklade 37. Získa sa 0,9232 g 1-{6-(2,6-dichlórfenyl)-2-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)propylamino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl}-3-(2-metoxifyenyl)močoviny, ESMS (20/80 MeOH/CH₃CN + 0,1 % AcOH): M⁺ + H = 595, s teplotou topenia 152,5 až 154 °C. Analýza pre C₂₉H₃₂N₈Cl₂O₂: vypočítané: C 58,49, H 5,42, N 18,82, Cl 11,91 nájdené: C 58,42, H 5,56, N 18,59, Cl 11,82

Príklad 44

1-(4-Brómfenyl)-3-{6-(2,6-Dichlórfenyl)-2-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)propylamino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl}-močovina
 6-(2,6-Dichlórfenyl)-N²-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)propyl]pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,7-diamín (1,0 g) z príkladu 36 sa nechá reagovať s 0,44 g 4-brómfenylozokyanátu s použitím všeobecného postupu opísaného v príklade 37. Získa sa 0,97 g 1-(4-brómfenyl)-3-{6-(2,6-dichlórfenyl)-2-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)propylamino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl}metoxifyenylmočoviny, ESMS (20/80 MeOH/CH₃CN + 0,1 % AcOH + DMSO): M⁺ + H = 645, s teplotou topenia 171 až 175 °C. Analýza pre C₂₈H₂₉N₈Cl₂OBr: vypočítané: C 52,19, H 4,45, N 17,39, Cl 11,00, Br 12,40 nájdené: C 51,93, H 4,71, N 17,14, Cl 10,81, Br 12,18

Príklad 45

1-(4-Chlórfenyl)-3-{6-(2,6-Dichlórfenyl)-2-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)propylamino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl}-močovina
 6-(2,6-Dichlórfenyl)-N²-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)propyl]pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,7-diamín (1,0 g) z príkladu 36 sa nechá reagovať s 0,344 g 4-chlórfenylozokyanátu pri použití všeobecného postupu opísaného v príklade 37. Získa sa 0,8424 g 1-(4-chlórfenyl)-3-{6-(2,6-dichlórfenyl)-2-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)propylamino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl}metoxifyenylmočoviny, ESMS (20/80 MeOH/CH₃CN + 0,1 % AcOH + DMSO): M⁺ + H = 601, s teplotou topenia 175,5 až 181 °C. Analýza pre C₂₈H₂₉N₈Cl₃O: vypočítané: C 56,06, H 4,87, N 18,68, Cl 17,73 nájdené: C 56,11, H 5,14, N 18,47, Cl 17,67

Príklad 46

1-{6-(2,6-Dichlórfenyl)-2-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)propylamino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl}-3-p-tolylmočovina
 6-(2,6-Dichlórfenyl)-N²-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)propyl]pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,7-diamín z príkladu 36 sa nechá reagovať s 0,29 g 4-tolylozokyanátu pri použití všeobecného postupu opísaného v príklade 37. Získa sa 0,9492 g zlúčeniny uvedenej v nadpise, ESMS (20/80 MeOH/CH₃CN + 0,1 % AcOH): M⁺ + H = 579. Analýza pre C₂₉H₃₂N₈Cl₂O · 0,30 H₂O + 0,20 EtOAc: vypočítané: C 59,40, H 5,72, N 18,60, Cl 11,77, H₂O 0,90 nájdené: C 59,69, H 5,61, N 18,41, Cl 11,50, H₂O 1,31

Príklad 47

1-{6-(2,6-Dichlórfenyl)-2-[3-(4-metylpiperazin-1-yl)propylamino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl}-3-oktylmočovina
6-(2,6-Dichlórfenyl)-N²-[3-(4-metylpiperazin-1-yl)propyl]pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,7-diamín (1,0 g) z príkladu 36 sa nechá reagovať s 0,348 oktylizokyanátu pri použití všeobecného postupu opísaného v príklade 21.

Chromatografia sa vykonáva pri použití najskôr zmesi etylacetátu, metanolu a trietylamínu v pomere 90 : 10 : 1, ktorá sa nahradí zmesou etylacetátu, etanolu a trietylamínu v pomere 9 : 2 : 1, ako elučného činidla. Získa sa 1,011 g titulnej 1-{6-(2,6-dichlórfenyl)-2-[3-(4-metylpiperazin-1-yl)propylamino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl}-3-oktylmočoviny, ESMS (20/80 MeOH/CH₃CN + 0,1 % AcOH): M⁺ + H = 601, s teplotou topenia 54,5 až 57,5 °C.

Analýza pre C₃₀H₄₂N₈Cl₂O · 0,75H₂O:
vypočítané: C 58,58, H 7,13, N 18,22, Cl 11,53, H₂O 2,20
nájdené: C 58,51, H 7,13, N 18,13, Cl 11,55, H₂O 2,32

Príklad 48

1-{6-(2,6-Dichlórfenyl)-2-[3-(4-metylpiperazin-1-yl)propylamino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl}-3-(4-trifluórmetyl)fenylmočovina

6-(2,6-Dichlórfenyl)-N²-[3-(4-metylpiperazin-1-yl)propyl]pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,7-diamín z príkladu 36 sa nechá reagovať s trifluór-p-tolylizokyanátom pri použití všeobecného postupu opísaného v príklade 37. Chromatografia sa vykonáva pri použití najskôr zmesi etylacetátu, metanolu a trietylamínu v pomere 90 : 10 : 1, ktorá sa nahradí zmesou etylacetátu, etanolu a trietylamínu v pomere 9 : 2 : 1, ako elučného činidla. Získa sa 0,8650 g titulnej 1-{6-(2,6-dichlórfenyl)-2-[3-(4-metylpiperazin-1-yl)propylamino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl}-3-(trifluórmetyl)močoviny, ESMS (20/80 MeOH/CH₃CN + 0,1 % AcOH): M⁺ + H = 633, s teplotou topenia 145,5 až 151 °C.

Analýza pre C₂₉H₂₉N₈Cl₂F₃O · 0,50 H₂O:
vypočítané: C 54,21, H 4,71, N 17,44, Cl 11,04, F 8,87, H₂O 1,40
nájdené: C 54,39, H 4,59, N 17,28, Cl 11,10, F 9,17, H₂O 1,61

Príklad 49

1-{6-(2,6-Dichlórfenyl)-2-[3-(4-metylpiperazin-1-yl)propylamino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl}-3-etylmočovina
6-(2,6-Dichlórfenyl)-N²-[3-(4-metylpiperazin-1-yl)propyl]pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,7-diamín (1,0 g) z príkladu 36 sa nechá reagovať s 0,159 g etylizokyanátu pri použití všeobecného postupu opísaného v príklade 37. Získa sa 0,86 g 1-{6-(2,6-dichlórfenyl)-2-[3-(4-metylpiperazin-1-yl)propylamino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl}-3-etylmočoviny, MS (ES+20/80 MeOH/CH₃CN + 0,1 % AcOH): M⁺ + H = 517, s teplotou topenia 82 až 90 °C.
Analýza pre C₂₄H₃₀N₈Cl₂O · 1,00 H₂O:
vypočítané: C 53,83, H 6,02, N 20,93, Cl 13,24, H₂O 3,26
nájdené: C 53,94, H 6,07, N 20,53, Cl 13,14, H₂O 3,28.

Príklad 50

1-{6-(2,6-Dichlórfenyl)-2-[3-(4-metylpiperazin-1-yl)propylamino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl}-3-naftalen-1-ylmočovina
6-(2,6-Dichlórfenyl)-N²-[3-(4-metylpiperazin-1-yl)propyl]pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,7-diamín (1,0 g) z príkladu 36 sa nechá reagovať s 0,378 g 1-naftylizokyanátu pri použití všeobecného postupu opísaného v príklade 36. Chromatografia sa vykonáva pri použití najskôr zmesi etylacetátu, metanolu a trietylamínu v pomere 90 : 10 : 1, ktorá sa

nahradí zmesou etylacetátu, etanolu a trietylamínu v pomere 9 : 2 : 1, ako elučného činidla. Získa sa 0,97 g titulnej 1-{6-(2,6-dichlórfenyl)-2-[3-(4-metylpiperazin-1-yl)propylamino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl}-3-naftalen-1-ylmočoviny, ESMS (20/80 MeOH/CH₃CN + 0,1 % AcOH): M⁺ + H = 615 (báza), 446, s teplotou topenia 186,5 až 189 °C.
Analýza pre C₃₂H₃₂N₈Cl₂O · 0,10 H₂O:
vypočítané: C 62,26, H 5,26, N 18,15, Cl 11,49, H₂O 0,29
nájdené: C 62,25, H 5,26, N 18,38, Cl 11,39, H₂O 0,51

Príklad 51

1-{6-(2,6-Dichlórfenyl)-2-[3-(4-metylpiperazin-1-yl)propylamino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl}-3-fenylmočovina
6-(2,6-Dichlórfenyl)-N²-[3-(4-metylpiperazin-1-yl)propyl]pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,7-diamín (13,0 g) z príkladu 36 v dimetylformamide (160 ml) sa nechá reagovať so 60 % suspenziou natriumhydridu (1,16 g) a fenylizokyanátom (3,47 g) s použitím všeobecného postupu opísaného v príklade 37. Získaný produkt sa chromatografuje a prekrystalizuje z etylacetátu. Získa sa titulná 1-{6-(2,6-dichlórfenyl)-2-[3-(4-metylpiperazin-1-yl)propylamino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl}-3-fenylmočovina (10,78 g) ESMS (20/80 MeOH/CH₃CN + 0,1 % AcOH): M⁺ + H = 565.

Analýza pre C₂₈H₃₀N₈Cl₂O · 0,30 H₂O · 0,20 EtOAc:
vypočítané: C 58,78, H 5,51, N 19,04, Cl 12,05, H₂O 0,92
nájdené: C 58,72, H 5,55, N 18,84, Cl 11,98, H₂O 1,01

Príklad 52

1-terc. Butyl-3-{6-(2,6-dichlórfenyl)-2-[3-(4-metylpiperazin-1-yl)propylamino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl}močovina

6-(2,6-Dichlórfenyl)-N²-[3-(4-metylpiperazin-1-yl)propyl]pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,7-diamín (1,0 g) z príkladu 36 sa 1,5 hodiny nechá reagovať s 0,22 g terc.butylizokyanátu pri použití všeobecného postupu opísaného v príklade 21. Získa sa 0,85 g titulnej 1-terc.butyl-3-{6-(2,6-dichlórfenyl)-2-[3-(4-metylpiperazin-1-yl)propylamino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl}močoviny, CIMS (1 % NH₃ v CH₄): 545 = M⁺ + H, 544 = M⁺, 446, 84 (báza), ktorá sa rozkladá pri 97,5 °C a teplotu topenia má pri 106 až 109 °C.

Analýza pre C₂₆H₃₄N₈Cl₂O:
vypočítané: C 57,25, H 6,28, N 20,25
nájdené: C 56,91, H 6,31, N 20,30

Príklad 53

6-(2,6-Dichlórfenyl)-N²-(4-dietylaminobutyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,7-diamín

Zmes 2,7-diamino-6-(2,6-dichlórfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidínu (40 g) z príkladu 1, amidosírovej kyseliny (25,4 g) a dietylaminobutylamínu (205 ml) sa 28 hodín zahrieva na asi 150 °C. Reakčná teplota sa zníži na 50 °C a pri zníženom tlaku sa odstráni prebytok dietylaminobutylamínu. Po ochladení na 25 °C sa zvyšok suspenduje vo vode. Vodný roztok sa zalkalizuje nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje niekoľkokrát dichlórmetánom. Dichlórmetánové vrstvy sa spoja, niekoľkokrát premyjú najskôr nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a potom nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušia síranom horečnatým a skoncentrujú pri zníženom tlaku. Zvyšok sa opakovane premyje dietyléterom a potom prekrystalizuje z etylacetátu. Prekrystalizovaný produkt sa ďalej prečistí stĺpcovou chromatografiou pri použití najskôr zmesi etylacetátu, metanolu a trietylamínu v pomere 85 : 14 : 1 a potom zmesi etylacetátu, etanolu a trietylamínu v pomere 9 : 2 : 1, ako elučného činidla. Získa sa 36,2 g titulóho 6-

-(2,6-dichlórfenyl)-N²-(4-dietylaminobutyl)pyrido[2,3-d]-pyrimidin-2,7-diamínu, CIMS (1 % N₃ v CH₄): 461 = M⁺ + C₂H₅, 433 = M⁺ + H (báza), 417, 403, 360.

Analýza pre C₂₁H₂₆N₆Cl₂:

vypočítané: C 58,20, H 6,05, N 19,39, Cl 16,36

nájdene: C 58,11, H 6,21, N 19,09, Cl 16,55

Príklad 54

1-[6-(2,6-Dichlórfenyl)-2-(4-dietylaminobutylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-fenylmočovina

K roztoku 6-(2,6-dichlórfenyl)-N²-(4-dietylaminobutyl)pyrido[2,3-d]-pyrimidin-2,7-diamínu (1,0 g) z príkladu 53 v dimetylformamide (15 ml) sa pridá jeden ekvivalent 60 % suspenzie nátriumhydridu (0,93 g). Vzniknutá zmes sa mieša asi 1 hodinu pri teplote miestnosti a pridá sa k nej jeden ekvivalent fenylizokyanátu (0,275 g). Priebeh reakcie sa monitoruje chromatografiou na tenkej vrstve. Po asi 24 hodinách sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa rozpustí v etylacetáte a etylacetátový roztok sa niekoľkokrát premyje, najskôr vodou a potom nasýteným roztokom chloridu sodného. Etylacetátová vrstva sa vysuší síranom horečnatým a skoncentruje pri zníženom tlaku. Zvyšok sa chromatografuje na silikagéli pri použití najskôr zmesi etylacetátu, metanolu a trietylaminu v pomere 90 : 10 : 1 a potom zmesi etylacetátu, etanolu a trietylaminu v pomere 90 : 21, ako elučného činidla. Získa sa 0,8461 g titulnej 1-[6-(2,6-dichlórfenyl)-2-(4-dietylaminobutylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-fenylmočoviny, ESMS (20/80 MeOH/CH₃CN + 0,1 % AcOH): M⁺ + H = 552 (báza), 433; s teplotou topenia 81 až 87,5 °C.

Analýza pre C₂₈H₃₁N₇Cl₂O · 0,25 H₂O:

vypočítané: C 60,38, H 5,70, N 17,60, Cl 12,73, H₂O 0,81
nájdene: C 60,24, H 5,61, N 17,42, Cl 12,61, H₂O 0,54

Príklad 55

1-[6-(2,6-Dichlórfenyl)-2-(4-dietylaminobutylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-etylmočovina

6-(2,6-Dichlórfenyl)-N²-(4-dietylaminobutyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,7-diamín (5,0 g) z príkladu 53 v dimetylformamide (75 ml) sa nechá reagovať so 60 % suspenziou nátriumhydridu (0,461 g) a etylizokyanátom (0,820 g) pri použití všeobecného postupu opísaného v príklade 54. Chromatografiou pri použití zmesi etylacetátu, etanolu a trietylaminu v pomere 9 : 2 : 1, ako elučného činidla, sa získa 4,26 g titulnej 1-[6-(2,6-dichlórfenyl)-2-(4-dietylaminobutylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-etylmočoviny, ESMS (20/80 MeOH/CH₃CN + 0,1 % AcOH): M⁺ + H = 504 (báza), 433.

Príklad 56

Hydrochloridová soľ 1-[6-(2,6-dichlórfenyl)-2-(4-dietylaminobutylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-etylmočoviny

K roztoku 1-[6-(2,6-dichlórfenyl)-2-(4-dietylaminobutylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-etylmočoviny (3,253 g) z príkladu 55 vo vode (250 ml) sa pridá jeden ekvivalent 1N kyseliny chlorovodíkovej (6,44 ml). Vzniknutý roztok sa mieša pri teplote miestnosti, kým sa pevná látka nerozpustí, prefiltruje a zmrazí. Lyofilizáciou sa získa 3,63 g hydrochloridovej soli 1-[6-(2,6-dichlórfenyl)-2-(4-dietylaminobutylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-etylmočoviny, ESMS (20/80 MeOH/CH₃CN + 0,1 % AcOH): M⁺ + H = 504 s teplotou topenia nad 50 °C (za rozkladu).

Analýza pre C₂₄H₃₁N₇Cl₂O · 1,1 OHCl · 2,20 H₂O:

vypočítané: C 49,34, H 6,30, N 16,78, Cl_{celkom} 18,81 Cl_{ión} 6,67, H₂O 6,78

nájdene: C 54,61, H 6,21, N 16,75, Cl_{celkom} 18,70 Cl_{ión} 6,68, H₂O 6,88

Príklad 57

1-Cyklohexyl-3-[6-(2,6-dichlórfenyl)-2-(4-dietylaminobutylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]močovina

6-(2,6-Dichlórfenyl)-N²-(4-dietylaminobutyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,7-diamín (1,0 g) z príkladu 53 v dimetylformamide (15 ml) sa nechá reagovať so 60 % suspenziou nátriumhydridu (0,092 g) s cyklohexylizokyanátom (0,289 g) pri použití všeobecného postupu opísaného v príklade 54. Získa sa 0,927 g titulnej zlúčeniny, ESMS (20/80 MeOH/CH₃CN + 0,1 % AcOH): M⁺ + H = 558, 433.

Analýza pre C₂₈H₃₇N₇Cl₂O · 0,10 H₂O:

vypočítané: C 60,02, H 6,69, N 17,50, Cl 12,65, H₂O 0,32
nájdene: C 59,75, H 6,69, N 17,41, Cl 12,71, H₂O 0,40

Príklad 58

6-(2,6-Dichlórfenyl)-N²-(3-morfolin-4-ylpropyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,7-diamín

Zmes 2,7-diamino-6-(2,6-dichlórfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidínu (4,00 g) z príkladu 1, amidosírovej kyseliny (2,53 g) a aminopropylmorfolínu (30 ml) sa nechá reagovať za podmienok opísaných v príklade 53. V tomto prípade sa surový zvyšok premyje horúcim etylacetátom a potom dietyléterom, čím sa získa 3,95 g tituluného 6-(2,6-dichlórfenyl)-N²-(3-morfolin-4-ylpropyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,7-diamínu, CIMS (1 % NH₃ v CH₄): 461 = M⁺ + C₂H₅, 433 = M⁺ + H (báza), 346, 332; s teplotou topenia 224 až 230,5 °C.

Analýza pre C₂₆H₂₂N₆Cl₂O:

vypočítané: C 55,43, H 5,12, N 19,39

nájdene: C 55,12, H 5,12, N 19,14

Príklad 59

1-terc. Butyl-3-[6-(2,6-dichlórfenyl)-2-(3-morfolin-4-ylpropylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]močovina

K roztoku 6-(2,6-dichlórfenyl)-N²-(3-morfolin-4-ylpropyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,7-diamínu (1,0 g) z príkladu 58 v dimetylformamide (15 ml) sa pridá jeden ekvivalent 60 % suspenzie nátriumhydridu (0,92 g). Reakčná zmes sa mieša asi 1 hodinu pri teplote miestnosti a pridá sa k nej jeden ekvivalent terc. butylizokyanátu (0,230 g). Priebeh reakcie sa monitoruje chromatografiou na tenkej vrstve. Po asi 4 hodinách sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa rozdelí medzi etylacetát a vodu. Vodná fáza sa premyje niekoľkokrát etylacetátom. Etylacetátové vrstvy sa spoja, vysušia síranom horečnatým a skoncentrujú pri zníženom tlaku. Zvyšok sa chromatografuje na silikagéli pri použití najskôr etylacetátu a potom zmesi etylacetátu, etanolu a trietylaminu v pomere 18 : 2 : 1, ako elučného činidla. Získa sa 0,98 g titulnej 1-terc. butyl-3-[6-(2,6-dichlórfenyl)-2-(3-morfolin-4-ylpropylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]močoviny, CIMS (1 % NH₃ v CH₄): 532 = M⁺ + C₂H₅, 531 = M⁺ + H 433,84 (báza); s teplotou topenia 236 až 240 °C.

Analýza pre C₂₅H₃₁N₇Cl₂O₂ · 0,25 EtOAc:

vypočítané: C 56,32, H 6,00, N 17,68

nájdene: C 56,48, H 6,06, N 17,63

Príklad 60

6-(2,6-Dibrómfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,7-diamín

K roztoku 0,23 g 60 % suspenzie nátriumhydridu v 11,0 ml 2-etoxyetanolu sa pridá 4,18 g 2,6-dibrómfenylacetonitrilu a 2,00 g 2,4-diaminopyrimidin-5-karboxaldehydu. Reakčná zmes sa 4 hodiny zahrieva k spätnému toku, ochladí a naleje do ľadovej vody. Zvyšok sa dôkladne pre-

myje acetonitrilom a potom dietyléterom. Získa sa 3,62 g 6-(2,6-dibrómfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidín-2,7-diamínu, CIMS (1 % NH_3 v CH_4): 422 = M^+ + C_2H_5 , 396 (báza), 394 = M^+ + H, 393 = M^+ , s teplotou topenia 284 až 289 °C. Analýza pre $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_6\text{Br}_2$: vypočítané: C 39,52, H 2,30, N 17,73; nájdené: C 39,20, H 2,27, N 17,77

Príklad 61

6-(2,6-Dibrómfenyl)- N^2 -(3-dietylaminopropyl)pyrido[2,3-d]pyrimidín-2,7-diamín

Zmes 6-(2,6-dibrómfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidín-2,7-diamínu (1,0 g) z príkladu 60, amidosírovej kyseliny (0,49 g) a dietylaminopropylamínu (8,0 ml) sa nechá 5 hodín reagovať a spracuje sa spôsobom opísaným v príklade 53. Získa sa 0,79 g titulóneho 6-(2,6-dibrómfenyl)- N^2 -(3-dietylaminopropyl)pyrido[2,3-d]pyrimidín-2,7-diamínu, CIMS (1 % NH_3 v CH_4): 507 = M^+ + H, 506 = M^+ , 112 (báza); s teplotou topenia 226 až 230 °C.

Analýza pre $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{Br}_2$:

vypočítané: C 47,26, H 4,76, N 16,53; nájdené: C 47,61, H 4,69, N 16,40.

Príklad 62

1-terc. Butyl-3-[6-(2,6-dibrómfenyl)-2-(3-dietylaminopropylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidín-7-yl]močovina

6-(2,6-Dibrómfenyl)- N^2 -(3-dietylaminopropyl)pyrido[2,3-d]pyrimidín-2,7-diamín (0,34 g) z príkladu 61 sa nechá reagovať s 0,066 g terc. butylizokyanátu pri použití všeobecného postupu opísaného v príklade 54. Surový zvyšok sa prečistí chromatografiou na tenkej vrstve pri použití zmesi etylacetátu, etanolu a trietylaminu v pomere 9 : 2 : 1, ako elučného činidla a potom preparatívnou vysokotlakovou kvapalinovou chromatografiou s obrátenými fázami na stĺpci Vydac 218 TP 1022 pri použití gradientu 0,1 % trifluóroctová kyselina vo vode až 0,1 % trifluóroctová kyselina v acetonitrile. Získa sa 0,214 g titulónej zlúčeniny, ESMS (20/80 MeOH/ CH_3CN + 0,1 % AcOH): 606 = M^+ + H, s teplotou topenia nad 45 °C (za rozkladu).

Analýza pre $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_7\text{Br}_2\text{O}$: 2,50 TFA · H_2O :

vypočítané: C 39,58, H 4,25, N 10,77; nájdené: C 39,54, H 3,82, N 10,49

Príklad 63

6-(2,6-Difluórfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidín-2,7-diamín

Spôsobom opísaným v príklade 60 sa pri použití 2,6-difluórfenylacetónitrilu vyrobí 6-(2,6-difluórfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidín-2,7-diamín, CIMS (1 % NH_3 v CH_4): 414 = M^+ + C_3H_5 , 302 = M^+ + C_2H_5 , 274 = M^+ + H (báza), 273 = M^+ , 254 = M^+ -F; s teplotou topenia nad 300 °C.

Analýza pre $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_5\text{F}_2$:

vypočítané: C 57,14, H 3,32, N 25,63; nájdené: C 57,30, H 3,52, N 25,62

Príklad 64

6-(2,6-Dimetoxyfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidín-2,7-diamín

Spôsobom opísaným v príklade 60 pri použití 2,6-dimetoxybenzylacetónitrilu namiesto 2,6-dibrómfenylacetónitrilu sa trojhodinovou reakciou a prekryštalizovaním produktu z etylalkoholu získa 6-(2,6-dimetoxyfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidín-2,7-diamín, CIMS (1 % NH_3 v CH_4): 326 = M^+ + C_2H_5 , 298 = M^+ + H (báza), 297 = M^+ , 266 = M^+ -OMe; s teplotou topenia nad 300 °C.

Analýza pre $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2$: 0,50 H_2O :

vypočítané: C 58,82, H 5,26, N 22,86; nájdené: C 58,81, H 5,04, N 22,54

Príklad 65

6-(2,6-Dichlórfenyl)- N^2 -(2-dietylamoetyl)pyrido[2,3-d]pyrimidín-2,7-diamín

Zmes 2,7-diamino-6-(2,6-dichlórfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidínu (4,00 g) z príkladu 1, amidosírovej kyseliny (2,53 g) a dietylamoetylaminu (40 ml) sa 20 hodín zahrieva asi na 150 °C. Prebytok dietylamoetylaminu sa odstráni pri zníženom tlaku. Olejovitý zvyšok sa rozpustí v dietyléteri, vzniknutý roztok sa zriedi hexánom a potom prefiltruje. Oddelená pevná látka sa rozpustí v dichlórmétáne, roztok sa premyje niekoľkokrát vodou, vysuší síranom horečnatým a skoncentruje pri zníženom tlaku. Zvyšok sa prekryštalizuje z etylacetátu. Získa sa titulóny 6-(2,6-dichlórfenyl)- N^2 -(3-dietylamoetyl)pyrido[2,3-d]pyrimidín-2,7-diamín, CIMS (1 % NH_3 v CH_4): 433 = M^+ + C_2H_5 , 405 = M^+ + H, 389 = M^+ - Et, 360, s teplotou topenia 216 až 219,5 °C.

Analýza pre $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{Cl}_2$:

vypočítané: C 56,30, H 5,47, N 20,73; nájdené: C 56,31, H 5,39, N 20,46

Príklad 66

1-terc. Butyl-3-[6-(2,6-dichlórfenyl)-2-(2-dietylaminopropylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidín-7-yl]močovina

6-(2,6-Dichlórfenyl)- N^2 -(3-dietylamoetyl)pyrido[2,3-d]pyrimidín-2,7-diamín (1,0 g) z príkladu 65 v dimetylformamide (10 ml) sa nechá 1 hodinu reagovať so 60 % suspenziou natriumhydridu (0,099 g) a terc. butylizokyanátom (0,244 g) pri použití všeobecného postupu opísaného v príklade 54. Chromatografiou pri použití zmesi etylacetátu, etanolu a trietylaminu v pomere 18 : 2 : 1, ako elučného činidla, sa získa 0,76 g titulónej 1-terc. butyl-3-[6-(2,6-dichlórfenyl)-2-(2-dietylaminopropylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidín-7-yl]močoviny, CIMS (1 % NH_3 v CH_4): 504 = M^+ + H, 84 (báza), s teplotou topenia 94,5 až 96,5 °C.

Analýza pre $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{Cl}_2\text{O}$:

vypočítané: C 57,14, H 6,19, N 19,44; nájdené: C 56,94, H 6,18, N 19,22

Príklad 67

1-[6-(2,6-Dichlórfenyl)-2-(2-dietylaminopropylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidín-7-yl]-3-etylmočovina

6-(2,6-Dichlórfenyl)- N^2 -(3-dietylamoetyl)pyrido[2,3-d]pyrimidín-2,7-diamín (1,0 g) z príkladu 65 v dimetylformamide (10 ml) sa nechá reagovať so 60 % suspenziou natriumhydridu (0,099 g) a etylizokyanátom (0,175 g) pri použití všeobecného postupu opísaného v príklade 54. Získa sa 0,86 g titulónej 1-[6-(2,6-dichlórfenyl)-2-(2-dietylaminopropylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidín-7-yl]-3-etylmočoviny, CIMS (1 % NH_3 v CH_4): 476 = M^+ + H, 86 (báza), s teplotou topenia 86,5 až 89,5 °C.

Analýza pre $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{Cl}_2\text{O}$:

vypočítané: C 55,47, H 5,71, N 20,58; nájdené: C 55,18, H 5,74, N 20,20

Príklad 68

6-(2,6-Dichlórfenyl)- N^2 -(3-dimetylaminopropyl)- N^2 -metylpyrido[2,3-d]pyrimidín-2,7-diamín

Zmes 2,7-diamino-6-(2,6-dichlórfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidínu (4,00 g) z príkladu 1, amidosírovej kyseliny (2,53 g) a N,N'-trimetyl-1,3-propándiamínu (20 ml) sa zahrieva v bombе, najskôr 16 hodín na 165 °C a potom 16 hodín na 225 °C. Po ochladení sa reakčná zmes skoncentruje pri zníženom tlaku. Zvyšok sa rozdelí medzi zriedený hydrogenuhličitan sodný a dichlórmétán. Vodný roztok sa extrahuje niekoľkokrát dichlórmétanom. Dichlórmétánové

vrstvy sa spoja, prefiltrujú a skoncentrujú pri zníženom tlaku. Zvyšok sa chromatografuje pri použití zmesi etylacetátu, etanolu a trietylaminu v pomere 9 : 3 : 1, ako elučného činidla. Získa sa titulný 6-(2,6-dichlórfenyl)-N²-(3-dimetylaminopropyl)-N²-metylpyrido[2,3-d]pyrimidin-2,7-diamín.

Príklad 69

1-terc. Butyl-3-[6-(2,6-dichlórfenyl)-2-[(3-dimetylaminopropyl)metylamo]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]močovina 6-(2,6-Dichlórfenyl)-N²-(3-dimetylaminopropyl)-N²-metylpyrido[2,3-d]pyrimidin-2,7-diamín (0,38 g) z príkladu 68 v dimetylformamide (7,0 ml) sa nechá reagovať so 60 % suspenziou natriumhydridu (0,022 g) a terc. butylizokyanátom (0,093) pri použití všeobecného postupu opísaného v príklade 54. Získa sa 0,25 g titulnej 1-terc. butyl-3-[6-(2,6-dichlórfenyl)-2-[(3-dimetylaminopropyl)metylamo]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]močoviny, CIMS (1 % NH₃ v CH₄): 504 = M⁺ + H, 84 (báza), ktorá sa rozkladá pri 76 °C a teplotu topenia má pri 87,5 až 91 °C. Analýza pre C₂₄H₃₁N₇Cl₂O · 0,25 H₂O: vypočítané: C 56,64, H 6,24, N 19,26 nájdené: C 56,55, H 6,07, N 18,94

Príklad 70

2-[(3-[7-Amino-6-(2,6-dichlórfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino]propyl)etylamo]etanol Zmes 2,7-diamino-6-(2,6-dichlórfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidínu (3,0 g) z príkladu 1, amidosírovej kyseliny (1,9 g) a N¹-etyl-N¹-(2-hydroxyetyl)propyléndiamínu (10,0 g) (J. Med. Chem., 11(3): 583 až 591 (1968)) sa nechá reagovať 18 hodín pri použití všeobecného postupu opísaného v príklade 36.

V tomto prípade sa zvyšok chromatografuje pri použití zmesi etylacetátu, etanolu a trietylaminu v pomere 9 : 3 : 1, ako elučného činidla. Získa sa 2,71 titulného 2-[(3-[7-amino-6-(2,6-dichlórfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-ylamino]propyl)etylamo]etanolu, CIMS (1 % NH₃ v CH₄): 463 = M⁺ + C₂H₅, 435 = M⁺ + H, 346 (báza); s teplotou topenia 201 až 204 °C. Analýza pre C₂₀H₂₄N₆Cl₂O: vypočítané: C 55,18, H 5,56, N 19,30 nájdené: C 55,11, H 5,53, N 19,09

Príklad 71

4-Amino-2-fenylaminopyrimidin-5-karbonitril

Roztok anilínu (3,31 g) v tetrahydrofuráne (40,0 ml) a diizopropyletylamínu (4,60 g) sa pridá k roztoku 4-amino-2-chlórfenylpyrimidin-5-karbonitrilu (5,00 g) v tetrahydrofuráne (50,0 ml). Reakčná zmes sa zahrieva k spätnému toku. Po 3 dňoch sa k reakčnej zmesi pridá ďalší anilín (6,02 g) a diizopropyletylamin (8,36 g). Po 24 hodinách sa reakčná zmes skoncentruje pri zníženom tlaku a zvyšok sa rozdelí medzi etylacetát a vodu. Etylacetátová vrstva sa premyje dvakrát vodou a potom prefiltruje cez filter zo sklenených vlákien, aby sa dispergovala prítomná emulzia. Filtrát sa premyje vodou a potom nasýteným chloridom sodným, vysuší síranom horečnatým a skoncentruje pri zníženom tlaku. Zvyšok sa premyje dietyléterom, čím sa získa 6,00 g zlúčeniny uvedenej v nadpise, CIMS (1 % NH₃ v CH₄): 252 = M⁺ + C₃H₅, 240 = M⁺ + C₂H₅, 212 = M⁺ + H (báza), 211 = M⁺.

Analýza pre C₁₁H₉N₅: vypočítané: C 62,55, H 4,29, N 33,16 nájdené: C 62,8r, H 4,47, N 33,18

Príklad 72

4-Amino-2-fenylaminopyrimidin-5-karboxaldehyd

4-Amino-2-fenylaminopyrimidin-5-karbonitril (2,00 g) získaný podľa príkladu 71 sa spojí s vlhkým Raneyho niklom (2,00 g), 98 % kyselinou mravčou (60 ml) a vodou (40 ml)

v Parrovom trepanom zariadení. Reakčná zmes sa umiestni pod atmosféru vodíka (288,54 kPa) a 20 minút trepe, potom prefiltruje a filtrát sa skoncentruje pri zníženom tlaku. Zvyšok sa suspenduje vo vode, vzniknutá suspenzia sa zalkalizuje nasýteným hydrogenuhlčitanom sodným a extrahuje trikrát etylacetátom. Vodná vrstva sa prefiltruje cez filter zo sklenených vlákien, aby sa dispergovala prítomná emulzia. Vodný filtrát sa premyje etylacetátom. Etylacetátové premyvacie lúhy sa spoja, prefiltrujú, premyjú nasýteným chloridom sodným, vysušia síranom horečnatým a skoncentrujú pri zníženom tlaku. Chromatografiou na silikagéli pri použití zmesi etylacetátu a hexánu v pomere 2 : 1, ako elučného činidla, sa získa 0,73 g zlúčeniny uvedenej v nadpise, CIMS (1 % NH₃ v CH₄): 243 = M⁺ + C₂H₅, 215 = M⁺ + H (báza), 214 = M⁺.

Analýza pre C₁₁H₁₀N₄O: vypočítané: C 61,67, H 4,71, N 26,15 nájdené: C 61,79, H 4,71, N 26,11

Príklad 73

6-(2,6-Dichlórfenyl)-N²-fenylpyrido[2,3-d]pyrimidin-2,7-diamín

K roztoku 0,022 g 60 % suspenzie v natriumhydride 2,00 ml 2-etoxyetanolu sa pridá 0,46 g 2,6-dichlórfenylacetónitrilu a 0,50 g 4-amino-2-fenylaminopyrimidin-5-karboxaldehydu z príkladu 72. Reakčná zmes sa 4 hodiny zahrieva k spätnému toku, ochladí a naleje do vody. Vodná zmes sa extrahuje niekoľkokrát dichlórmetánom. Dichlórmetánové premyvacie lúhy sa spoja, premyjú nasýteným chloridom sodným, vysušia bezvodým síranom horečnatým a skoncentrujú pri zníženom tlaku. Zvyšok sa premyje dietyléterom, čím sa získa 0,61 g zlúčeniny uvedenej v nadpise, CIMS (1 % NH₃ v CH₄): 410 = M⁺ + C₂H₅, 382 = M⁺ + H, 381 = M⁺.

Uvedenú zlúčeninu je možné nechať reagovať s terc. butylizokyanátom pri použití postupu opísaného v príklade 52, čím sa získa 1-terc. butyl-3-[6-(2,6-dichlórfenyl)-2-fenylamino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]močovina.

Príklad 74

Etylster 4-amino-2-metylsulfanylpýrimidin-5-karboxylovej kyseliny

K suspenzii etyl-4-chlór-2-metyltio-5-pyrimidínkarboxylátu (25 g) v etanole (200 ml) sa pridá 30 % hydroxid amónny (38 ml). Reakčná zmes sa mieša 5 hodín pri teplote miestnosti a skoncentruje pri zníženom tlaku. Zvyšok sa suspenduje vo vode a vodná suspenzia sa prefiltruje. Filtračná vrstva sa premyje vodou a potom dietyléterom. Získa sa 17,68 g zlúčeniny uvedenej v nadpise, CIMS (1 % NH₃ v CH₄): 242 = M⁺ + C₂H₅, 214 = M⁺ + H (báza), 213 = M⁺, 168 = M⁺ - OEt.

Analýza pre C₈H₁₁N₃SO₂: vypočítané: C 45,06, H 5,20, N 19,70 nájdené: C 44,84, H 5,14, N 19,64

Príklad 75

4-Amino-2-metylsulfanylpýrimidin-5-yl)metanol

K suspenzii lítiumaluminiumhydridu (1,45 g) v tetrahydrofuráne (50 ml) sa prikvapká roztok 4-amino-2-metylsulfanylpýrimidin-5-yl)metanolu (5,00 g) z príkladu 74 v tetrahydrofuráne (120 ml). Reakčná zmes sa 1 hodinu

mieša pri teplote miestnosti a rozloží vodou (1,5 ml), 15 % hydroxidom sodným (1,5 ml) a nakoniec opäť vodou (4,5 ml), prefiltruje a filtračná vrstva sa premyje tetrahydrofuránom. Filtrát sa skoncentruje pri zníženom tlaku, čím sa získa 3,83 g zlúčeniny uvedenej v nadpise, CIMS (1 % NH_3 v CH_4): $200 = \text{M}^+ + \text{C}_2\text{H}_5$, $172 = \text{M}^+ + \text{H}$ (báza), $171 = \text{M}^+$, $154 = \text{M}^+ - \text{OH}$.

Príklad 76

4-Amino-2-metylsulfanylpirimidín-5-karboxaldehyd

K roztoku surového 4-amino-2-metylsulfanylpirimidín-5-yl)metanolu (1,5 g) z príkladu 76 v chloroforme (150 ml) sa po častiach v priebehu 3 minút pridá oxid manganičitý (5,67 g). Po 6 hodinách pri teplote miestnosti sa reakčná zmes prefiltruje cez celit. Filtračná vrstva sa premyje chloroformom a potom etylacetátom. Filtráty sa spoja a skoncentrujú pri zníženom tlaku. Získa sa 1,40 g zlúčeniny uvedenej v nadpise.

Príklad 77

6-(2,6-Dichlórfenyl)-2-metylsulfanylpirido[2,3-d]pyrimidin-7-ylamin

K roztoku 2,6-dichlórfenylacetónitrilu (0,55 g) v dimetylformamide (5 ml) sa pridá 1 ekvivalent 60 % suspenzie nátriumhydridu (0,12 g) a po 10 minútach 4-amino-2-metylsulfanylpirimidín-5-karboxaldehyd (0,50 g) získaný podľa príkladu 76. Reakčná zmes sa mieša cez noc pri teplote miestnosti a rozloží vodou. Vodný roztok sa okyslí 1N kyselinou chlorovodíkovou na pH 7 a extrahuje niekoľkokrát dichlórmetanom. Spojené dichlórmetanové vrstvy sa premyjú nasýteným chloridom sodným, vysušia síranom horečnatým a skoncentrujú pri zníženom tlaku. Zvyšok sa chromatografuje na silikagéli pri použití zmesi etylacetátu a hexánu v pomere 2 : 1, ako elučného činidla. Získa sa 0,32 g zlúčeniny uvedenej v nadpise, CIMS (1 % NH_3 v CH_4): $365 = \text{M}^+ + \text{C}_2\text{H}_5$, $337 = \text{M}^+ + \text{H}$ (báza), $336 = \text{M}^+$.

Príklad 78

N'-[6-(2,6-Dichlórfenyl)-2-{3-(dietylamino)propylamino}-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-N,N-dimetylformamidín K suspenzii 210 mg (1 mmol) 7-amino-6-(2,6-dichlórfenyl)-2-[3-(dietylamino)propylamino]pyrido[2,3-d]pyrimidínu z príkladu 20 v 0,8 ml dimetylformamidu sa pridá 0,8 ml dimetylacetátu dimetylformamidu. Reakčná zmes sa 5,5 hodiny mieša pri teplote miestnosti a potom skoncentruje pri zníženom tlaku. Olejovitý zvyšok sa rozdelí medzi dichlórmetan a vodu. Organická fáza sa vysuší síranom horečnatým a potom skoncentruje. Sklovitý produkt sa nechá vykryštalizovať z acetonitrilu, čím sa získa 160 mg (68 %) N'-[6-(2,6-dichlórfenyl)-2-{3-(dietylamino)propylamino}-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-N,N-dimetylformamidínu s teplotou topenia 100 až 104 °C.

CIMS (1 % amoniak v metáne): m/z (relatívna intenzita) 476 ($\text{MH}^+ + 2$, 60), 474 (MH^+ , 94), 361 (100).

Analýza pre $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{N}_7 \cdot 0,4 \text{ H}_2\text{O}$:

vypočítané: C 57,36, H 6,24, N 20,36

nájdene: C 57,28, H 6,05, N 20,07

Príklad 79

N'-[7-(3-terc. Butylureido)-6-(2,6-dichlórfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-yl]-N,N-dimetylformamidín

1-[2-Amino-6-(2,6-dichlórfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-terc. butylmočovina z príkladu 3 sa spôsobom opísaným v príklade 78 13,5 hodiny nechá reagovať s dimetylacetátom dimetylformamidu. Opísaným spracovaním a následným prečistením flash chromatografiou na silikagéli pri použití zmesi dichlórmetanu a etylacetátu, postupne

v pomere 100 : 0, 3 : 1, 1 : 1 a 0 : 100 sa získa pevná látka, ktorá sa tritureuje v 2-propanole. Získa sa titulný N'-[7-(3-terc. butylureido)-6-(2,6-dichlórfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-yl]-N,N-dimetylformamidín s teplotou topenia 190 až 193 °C.

CIMS (1 % amoniak v metáne): m/z (relatívna intenzita) 462 ($\text{MH}^+ + 2$, 0,78), 460 (MH^+ , 0,93).

Analýza pre $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}_7\text{O} \cdot 0,2 \text{ C}_3\text{H}_8\text{O} \cdot 0,2 \text{ C}_3\text{H}_7\text{NO}$:

vypočítané: C 54,75, H 5,38, N 20,71

nájdene: C 55,73, H 5,31, N 20,65

Príklad 80

N'-[6-(2,6-Dichlórfenyl)-7-[(dimetylamino)metylenamino]-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-yl]-N,N-dimetylformamidín

2,7-diamino-6-(2,6-dichlórfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidín z príkladu 1 sa postupom opísaným v príklade 78 nechá 23 hodín reagovať s dimetylacetátom dimetylformamidu. Po opísanom spracovaní sa vykoná následné prečistenie flash chromatografiou na silikagéli pri použití zmesi etylacetátu a metanolu postupne v pomere 100 : 0,9 : 1, 4 : 1 a 7 : 3, ako elučného činidla. Olejovitý produkt sa nechá vykryštalizovať z etylacetátu, čím sa získa N'-[6-(2,6-dichlórfenyl)-7-[(dimetylamino)metylenamino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-yl]-N,N-dimetylformamidín s teplotou topenia 269 až 272 °C.

CIMS (1 % amoniak v metáne): m/z (relatívna intenzita) 418 ($\text{MH}^+ + 2$, 60), 416 (MH^+ , 100).

Analýza pre $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_7 \cdot 0,3 \text{ H}_2\text{O}$:

vypočítané: C 54,11, H 4,68, N 23,25

nájdene: C 54,21, H 4,58, N 22,89

Príklad 81

6-Fenylpyrido[2,3-d]pyrimidin-2,7-diamín

Spôsobom opísaným v príklade 1 sa fenylacetónitril nechá reagovať s 2,4-diamino-5-pyrimidínkarboxaldehydom za vzniku zlúčeniny uvedenej v nadpise s teplotou topenia 317 až 318 °C.

Príklad 82

1-(2-Amino-6-fenylpyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-3-terc. butylmočovina

Spôsobom opísaným v príklade 2 sa 0,246 g 6-fenylpyrido[2,3-d]pyrimidin-2,7-diamínu z príkladu 81 nechá reagovať s 0,128 ml terc. butylizokyanátu. Získaný produkt sa prečistí stredotlakovou chromatografiou na silikagéli pri použití gradientu zmesi trichlórmetanu a etylacetátu od 1 : 1 do 0 : 1, ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise s teplotou topenia nad 250 °C, CIMS (1 % amoniak v metáne): m/z (relatívna intenzita) 337 ($\text{MH}^+ + 1$, 64), 338 ($\text{MH}^+ + 2$, 11), 236 (100).

Príklad 83

6-(2,3-Dichlórfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,7-diamín

Spôsobom opísaným v príklade 1 sa 2,3-dichlórfenylacetónitril nechá reagovať s 2,4-diamino-5-pyrimidínkarboxaldehydom za vzniku zlúčeniny uvedenej v nadpise s teplotou topenia 366 až 369 °C (za rozkladu).

Príklad 84

1-[2-Amino-6-(2,3-dichlórfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-terc. butylmočovina

Pri použití všeobecného postupu opísaného v príklade 2 sa 0,502 g 6-(2,3-dichlórfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,7-diamínu z príkladu 83 nechá reagovať s 0,206 ml terc. butylizokyanátu. Získaný produkt sa prečistí chromatografiou na silikagéli pri použití gradientu zmesi trichlórmetanu a etylacetátu v pomere 98 : 2 až 1 : 2, čím sa získa

zlúčenina uvedená v nadpise s teplotou topenia 356 až 358 °C.

Analýza pre $C_{18}H_{18}Cl_2N_6O_1 \cdot 0,05 H_2O$:
vypočítané: C 53,34, H 4,48, N 20,74
nájdené: C 53,44, H 4,47, N 20,29

Príklad 85

6-(2,3,6-Trichlórfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,7-diamín

Spôsobom opísaným v príklade 1 pri použití 1,0 g (2,3,6-trichlór)fenylacetonitrilu a 0,6 g 2,4-diamino-5-pyrimidínkarboxaldehydu sa získa zlúčenina uvedená v nadpise s teplotou topenia 320 až 322 °C.

Analýza pre $C_{13}H_8Cl_3N_5$:
vypočítané: C 45,84, H 2,37, N 20,56
nájdené: C 46,22, H 2,57, N 20,54

Príklad 86

1-[2-Amino-6-(2,3,6-trichlórfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-terc. butylmočovina

Spôsobom opísaným v príklade 2 sa 0,30 g 6-(2,3,6-trichlórfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,7-diamínu z príkladu 85 nechá reagovať s terc. butylizokyanátom (0,108 ml). Získaný produkt sa prečistí stredotlakovou chromatografiou (MPLC) na silikagéli pri použití zmesi trichlórmétanu a etylacetátu v pomere 1 : 1, ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise s teplotou topenia 329 až 330 °C, CIMS (1 % amoniak v metáne): m/z (relatívna intenzita) 439 ($MH^+ - 1, 3$), 441 ($MH^+ + 1, 3$), 84 (100).

Príklad 87

1-[2-Amino-6-(2,6-difluórfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-terc. butylmočovina

Spôsobom opísaným v príklade 2 sa pri použití 0,25 g 6-(2,6-difluórfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,7-diamínu z príkladu 63 a 0,112 ml terc. butylizokyanátu, ako východiskových látok, vyrobí zlúčenina uvedená v nadpise. Získaný produkt sa prečistí stredotlakovou chromatografiou pri použití gradientu zmesi trichlórmétanu a etylacetátu v pomere od 1 : 1 až 0 : 1. Získaný čistý produkt má teplotu topenia nad 300 °C, CIMS (1 % amoniak v metáne): m/z (relatívna intenzita) 373 ($MH^+ + 1, 60$), 374 ($MH^+ + 2, 10$), 274 (100).

Príklad 88

1-[2-Amino-6-(2,6-dibromfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-terc. butylmočovina

Spôsobom opísaným v príklade 2 sa pri použití 0,25 g 6-(2,6-dibromfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,7-diamínu z príkladu 60 a 0,077 ml terc. butylizokyanátu, ako východiskových látok, vyrobí zlúčenina uvedená v nadpise. Získaný produkt sa prečistí stredotlakovou chromatografiou pri použití gradientu zmesi trichlórmétanu a etylacetátu v pomere od 1 : 1 do 0 : 1, čím sa získa čistý produkt s teplotou topenia nad 300 °C (za rozkladu).

Analýza pre $C_{18}H_{18}Br_2N_6O_1 \cdot 0,35 H_2O$:
vypočítané: C 43,20, H 3,77, N 16,79, Br 31,93
nájdené: C 43,53, H 3,64, N 16,41, Br 31,79

Príklad 89

1-[2-Amino-6-(2,6-dichlórfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-izopropylmočovina

Spôsobom opísaným v príklade 2 sa z 0,5 g 6-(2,6-dichlórfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,7-diamínu z príkladu 1 a 0,172 ml izopropylizokyanátu vyrobí zlúčenina uvedená v nadpise. Získaný produkt sa prečistí stredotlakovou chromatografiou pri použití gradientu zmesi trichlórmétanu a etylacetátu v pomere 1 : 1, ako elučného činidla, čím sa

získa čistý produkt s teplotou topenia 184 až 188 °C, CIMS (1 % amoniak v metáne): m/z (relatívna intenzita) 391 (MH^+ , 16), 393 ($MH^+ + 2, 11$), 306 (100).

Príklad 90

6-o-Tolylpyrido[2,3-d]pyrimidin-2,7-diamín

Spôsobom opísaným v príklade 1 sa pri použití 2-metylbenzylkyanidu a 2,4-diamino-5-pyrimidínkarboxaldehydu, ako východiskových látok, vyrobí zlúčenina uvedená v nadpise s teplotou topenia 300 až 302 °C.

Analýza pre $C_{14}H_{13}N_5$:
vypočítané: C 66,92, H 5,21, N 27,87
nájdené: C 66,4, H 5,2, N 27,9.

Príklad 91

1-(2-Amino-6-o-tolylpyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-3-terc. butylmočovina

Spôsobom opísaným v príklade 2 sa z 6-o-tolylpyrido[2,3-d]pyrimidin-2,7-diamínu z príkladu 90 a terc. butylizokyanátu vyrobí zlúčenina uvedená v nadpise. Získaný produkt sa prečistí stredotlakovou chromatografiou pri použití zmesi trichlórmétanu a etylacetátu v pomere 1 : 1, ako elučného činidla, čím sa získa čistý produkt s teplotou topenia 195 až 197 °C, CIMS (1 % amoniak v metáne): m/z (relatívna intenzita) 351 ($MH^+ + 1, 55$), 352 ($MH^+ + 2, 12$), 84 (100).

Príklad 92

6-(2,3-Dimetylfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,7-diamín

Spôsobom opísaným v príklade 1 sa pri použití 2,3-dimetylfenylacetonitrilu a 2,4-diamino-5-pyrimidínkarboxaldehydu, ako východiskových látok, vyrobí zlúčenina uvedená v nadpise s teplotou topenia 330 až 333 °C.

Príklad 93

1-[2-Amino-6-(2,3-dimetylfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-terc. butylmočovina

Spôsobom opísaným v príklade 2 sa z 0,5007 g 6-(2,3-dimetylfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,7-diamínu z príkladu 92 a 0,23 ml terc. butylizokyanátu vyrobí zlúčenina uvedená v nadpise. Získaný produkt sa prečistí stredotlakovou chromatografiou pri použití gradientu zmesi trichlórmétanu a etylacetátu v pomere od 2 : 1 do 1 : 1, ako elučného činidla. Čistý produkt má teplotu topenia 326 až 330 °C, MS (CI).

Analýza pre $C_{20}H_{24}N_6O_1 \cdot 0,81 H_2O$:
vypočítané: C 63,38, H 6,81, N 22,17
nájdené: C 63,54, H 6,47, N 21,77

Príklad 94

6-(3,5-Dimetylfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,7-diamín

Spôsobom opísaným v príklade 1 sa pri použití 2,0 g 3,5-dimetylfenylacetonitrilu a 1,81 g 2,4-diamino-5-pyrimidínkarboxaldehydu vyrobí zlúčenina uvedená v nadpise s teplotou topenia 298 až 302 °C MS (CI).

Analýza pre $C_{15}H_{15}N_5$:
vypočítané: C 67,91, H 5,70, N 26,40
nájdené: C 67,87, H 5,75, N 26,38

Príklad 95

1-[2-Amino-6-(3,5-dimetylfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-terc. butylmočovina

Postupom opísaným v príklade 2 sa z 0,3 g 6-(3,5-dimetylfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,7-diamínu z príkladu 94 a 0,14 ml terc. butylizokyanátu vyrobí zlúčenina uvedená v nadpise. Získaný produkt sa prečistí stredotlakovou chromatografiou pri použití zmesi trichlórmétanu a e-

tylacetátu v pomere 1 : 1, ako elučného činidla. Čistý produkt má teplotu topenia 180 až 182 °C, CIMS (1 % amoniak v metáne): m/z (relatívna intenzita) 365 (MH⁺ + 1, 16), 366 (MH⁺ + 2, 3), 84 (100).

Príklad 96

6-(2,4,6-Trimetylfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,7-diamín

Spôsobom opísaným v príklade 1 sa pri použití 0,915 g 2,4,6-trimetylbenzylkyanidu a 0,76 g 2,4-diamino-5-pyrimidínkarboxaldehydu, ako východiskových látok, vyrobí zlúčenina uvedená v nadpise s teplotou topenia 276 až 282 °C, CIMS (1 % amoniak v metáne): m/z (relatívna intenzita) 279 (MH⁺, 54), 280 (MH⁺ + 1, 100).

Príklad 97

1-[2-Amino-6-(2,4,6-trimetylfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-terc.butylmočovina

Spôsobom opísaným v príklade 2 sa z 0,25 g 6-(2,4,6-trimetylfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,7-diamínu z príkladu 96 a 0,109 ml terc.butylizokyanátu získa zlúčenina uvedená v nadpise. Získaný produkt sa prečistí stredotlakovou kvapalinovou chromatografiou pri použití zmesi trichlórmetánu a etylacetátu v pomere 1 : 1, ako elučného činidla. Čistý produkt má teplotu topenia 281 až 297 °C, CIMS (1 % amoniak v metáne): m/z (relatívna intenzita) 379 (MH⁺ + 1, 100), 380 (MH⁺ + 2, 23).

Príklad 98

6-(2,3,5,6-Tetrametylfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,7-diamín

Spôsobom opísaným v príklade 1 sa pri použití 1,999 g 2,3,5,6-trimetylbenzylkyanidu a 1,52 g 2,4-diamino-5-pyrimidínkarboxaldehydu, ako východiskových látok, vyrobí zlúčenina uvedená v nadpise s teplotou topenia 327 až 331 °C, CIMS (1 % amoniak v metáne): m/z (relatívna intenzita) 293 (MH⁺, 65), 294 (MH⁺ + 1, 100).

Príklad 99

1-[2-Amino-6-(2,3,5,6-tetrametylfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-terc.butylmočovina

Spôsobom opísaným v príklade 2 sa z 0,3 g 6-(2,3,5,6-tetrametylfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,7-diamínu z príkladu 98 a 0,125 ml terc.butylizokyanátu získa zlúčenina uvedená v nadpise. Získaný produkt sa prečistí stredotlakovou kvapalinovou chromatografiou pri použití zmesi trichlórmetánu a etylacetátu v pomere 1 : 1, ako elučného činidla. Čistý produkt má teplotu topenia nad 300 °C, CIMS (1 % amoniak v metáne): m/z (relatívna intenzita) 393 (MH⁺, 55), 394 (MH⁺ + 1, 13), 84 (100).

Príklad 100

6-(2-Metoxifyfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,7-diamín

Zlúčenina uvedená v nadpise sa vyrobí spôsobom opísaným v príklade 1 pri použití 2-metoxybenzylkyanidu a 2,4-diamino-5-pyrimidínkarboxaldehydu, ako východiskových látok. Získaný produkt má teplotu topenia 304 až 306 °C (za rozkladu).

Analýza pre C₁₄H₁₃N₅O₁:

vypočítané: C 62,91, H 4,90, N 26,20

nájdene: C 63,16, H 5,13, N 26,42

Príklad 101

1-[2-Amino-6-(2-metoxifyfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-terc.butylmočovina

Spôsobom opísaným v príklade 2 sa z 0,203 g 6-(2-metoxifyfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,7-diamínu z príkladu 100 a 0,093 ml terc.butylizokyanátu vyrobí zlúčenina u-

vedená v nadpise. Získaný produkt sa prečistí stredotlakovou kvapalinovou chromatografiou pri použití zmesi trichlórmetánu a etylacetátu v pomere 1 : 1, ako elučného činidla. Čistý produkt má teplotu topenia 300 až 301 °C, CIMS (1 % amoniak v metáne): m/z (relatívna intenzita) 367 (MH⁺ + 1, 67), 368 (MH⁺ + 2, 14), 236 (100).

Príklad 102

6-(3-Metoxifyfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,7-diamín

Spôsobom opísaným v príklade 1 sa pri použití 3-metoxybenzylkyanidu a 2,4-diamino-5-pyrimidínkarboxaldehydu, ako východiskových látok, vyrobí zlúčenina uvedená v nadpise s teplotou topenia 284 až 286 °C.

Analýza pre C₁₄H₁₃N₅O₁:

vypočítané: C 62,9, H 4,9, N 26,2

nájdene: C 62,8, H 5,0, N 26,3

Príklad 103

1-[2-Amino-6-(3-metoxifyfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-terc.butylmočovina

Spôsobom opísaným v príklade 2 sa z 0,50 g 6-(3-metoxifyfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,7-diamínu z príkladu 102 a 0,23 ml terc.butylizokyanátu vyrobí zlúčenina uvedená v nadpise. Získaný produkt sa prečistí stredotlakovou kvapalinovou chromatografiou pri použití gradientu zmesi trichlórmetánu a etylacetátu v pomere od 2 : 1 až 1 : 1 až 0 : 1, ako elučného činidla. Čistý produkt má teplotu topenia 275 až 280 °C MS(Cl).

Analýza pre C₁₉H₂₂N₆O₂ · 0,45H₂O:

vypočítané: C 60,93, H 6,16, N 22,44

nájdene: C 61,22, H 5,89, N 22,09

Príklad 104

6-(2-Bróm-6-chlórfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,7-diamín

Spôsobom opísaným v príklade 1 pri použití 1,0 g 2-bróm-6-chlórfenylacetónitrilu a 0,57 g 2,4-diamino-5-pyrimidínkarboxaldehydu, ako východiskových látok, sa vyrobí zlúčenina uvedená v nadpise s teplotou topenia 264 až 280 °C, MS(Cl).

Analýzy pre C₁₃H₉BrN₅:

vypočítané: C 44,53, H 2,59, N 19,97

nájdene: C 44,48, H 2,87, N 20,10

Príklad 105

1-[2-Amino-6-(2-bróm-6-chlórfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-terc.butylmočovina

Spôsobom opísaným v príklade 2 sa pri použití 0,30 g 6-(2-bróm-6-chlórfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,7-diamínu z príkladu 104 a 0,105 ml terc.butylizokyanátu vyrobí zlúčenina uvedená v nadpise. Získaný produkt sa prečistí stredotlakovou kvapalinovou chromatografiou pri použití zmesi trichlórmetánu a etylacetátu v pomere 1 : 1, ako elučného činidla. Čistý produkt má teplotu topenia 314 °C (za rozkladu), MS(Cl).

Analýza pre C₁₈H₁₈BrN₅O₁ · 0,43 CHCl₃ · 0,27 C₄H₈O₂:

Vypočítané: C 44,65, H 3,95, N 16,01, Br 15,22, Cl 15,47

nájdene: C 44,39, H 3,96, N 15,82, Br 14,83, Cl 15,39

Príklad 106

[2-Amino-6-(2,6-dichlórfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]amid propán-1-sulfónovej kyseliny

K suspenzii 1,00 g 2,7-diamino-6-(2,6-dichlórfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidínu z príkladu 1 v 15 ml dimetylformamidu sa po častiach pridá 0,15 g natriumhydridu (60 % v minerálnom oleji). Výsledná zmes sa 1 hodinu mieša a prikvapá sa k nej propánsulfonfylchlorid (0,39 ml). Reakčná

zmes sa 16 hodín mieša pri teplote miestnosti a filtráciou sa odstráni malé množstvo nerozpustnej látky. Filtrát sa odparí pri zníženom tlaku. Získaný produkt sa prečistí stredotlakovou kvapalinovou chromatografiou na silikagéli pri použití gradientu zmesi trichlórmetanu a etylacetátu v pomere od 2 : 1 do 1 : 1, ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise.

Analýza pre $C_{16}H_{15}Cl_2N_5O_2S_1$: 0,25 $CHCl_3$;
vypočítané: C 44,14, H 3,48, N 15,84, S 7,25
nájdené: C 43,92, H 3,38, N 15,54, S 7,04

Príklad 107

6-Pyridin-3-ylpyrido[2,3-d]pyrimidin-2,7-diamín

Spôsobom opísaným v príklade 1 sa 3-pyridylacetonitril nechá reagovať s 2,4-diamino-5-pyrimidínkarboxaldehydom, čím sa získa zlúčenina uvedená v nadpise s teplotou topenia 317 až 319 °C (za rozkladu).

Analýza pre $C_{12}H_{10}N_6$;
vypočítané: C 60,50, H 4,23, N 35,27
nájdené: C 60,50, H 4,30, N 35,6

Príklad 108

1-(2-Amino-6-pyridin-3-ylpyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-3-terc.butylmočovina

Spôsobom opísaným v príklade 2 sa 0,30 g 2,7-diamino-6-(3-pyridyl)pyrido[2,3-d]pyrido[2,3-d]pyrimidínu z príkladu 107 nechá reagovať s 0,16 ml terc.butylizokyanátu. Získaný produkt sa prečistí stredotlakovou chromatografiou na silikagéli pri použití zmesi etylacetátu, metanolu a trietylaminu v pomere 90 : 10 : 1, ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise s teplotou topenia nad 300 °C, CIMS (1 % amoniak v metáne): m/z (relatívna intenzita) 338 ($MH^+ + 1$, 8), 339 ($MH^+ + 2$, 1), 84 (100).

Príklad 109

6-Pyridin-4-ylpyrido[2,3-d]pyrimidin-2,7-diamín

K etoxyetanolu ochladenému na 0 °C (13 ml) sa po častiach pridá 0,30 g natriumhydridu (60 % v minerálnom oleji). Vzniknutá suspenzia sa 10 minút mieša a pridá sa k nej 1,06 g hydrochloridu 4-pyridylacetonitrilu. Vzniknutá zmes sa mieša 30 minút pri teplote miestnosti. Neutralizovaný roztok 4-pyridylacetonitrilu v 2-etoxyetanole sa pridá k reakčnej zmesi obsahujúcej 2-etoxyetoxid (vyrobený z 0,11 g natriumhydridu a 4,76 ml 2-etoxyetanolu) a 0,9 g 2,4-diamino-5-pyrimidínkarboxaldehydu. Vzniknutá zmes sa 2 hodiny zahrieva k spätnému toku, ochladí a nerozpustný produkt sa premyje dietyléterom a etylacetátom. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise s teplotou topenia nad 340 °C, MS (CI).

Analýza pre $C_{12}H_{10}N_6$: 0,05 H_2O ;
vypočítané: C 60,27, H 4,26, N 35,14
nájdené: C 60,35, H 4,31, N 34,75

Príklad 110

1-(2-Amino-6-pyridin-4-ylpyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-3-terc.butylmočovina

Spôsobom opísaným v príklade 2 sa 0,30 g 2,7-diamino-6-(4-pyridyl)pyrido[2,3-d]pyrimidínu z príkladu 109 nechá reagovať s 0,154 ml terc.butylizokyanátu. Získaný produkt sa prečistí stredotlakovou kvapalinovou chromatografiou na silikagéli pri použití zmesi etylacetátu, metanolu a trietylaminu v pomere 90 : 10 : 1, ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise s teplotou topenia nad 350 °C, CIMS (1 % amoniak v metáne): m/z (relatívna intenzita) 338 ($MH^+ + 1$, 6), 339 ($MH^+ + 2$, 1), 84 (100).

Príklad 111

6-Pyridin-2-ylpyrido[2,3-d]pyrimidin-2,7-diamín

Spôsobom opísaným v príklade 1 sa 0,84 ml 2-pyridylacetonitrilu nechá reagovať s 1,0 g 2,4-diamino-5-pyrimidínkarboxaldehydu. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise s teplotou topenia 312 až 321 °C. Analýza pre $C_{12}H_{10}N_6$: 0,07 H_2O ;

vypočítané: C 60,18, H 4,27, N 35,09
nájdené: C 60,46, H 4,34, N 34,70

Príklad 112

1-[6-(2,6-Dichlórfenyl)-2-(3-dietylaminopropylamino)-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-etylmočovina

Všeobecným postupom opísaným v príklade 21 sa 0,85 g 7-amino-6-(2,6-dichlórfenyl)-2-(3-dietylaminopropylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidínu z príkladu 20 nechá reagovať s 0,176 ml etylizokyanátu. Získaný produkt sa prečistí preparatívnou vysokotlakovou chromatografiou s obrátenými fázami na stĺpci C18 pri použití gradientu zmesi 90 % 0,1 % trifluóroctovej kyseliny vo vode/10 % 0,1 % trifluóroctovej kyseliny v acetonitrile až 60 % 0,1 % trifluóroctovej kyseliny vo vode/40 % 0,1 % trifluóroctovej kyseliny v acetonitrile. Získaný produkt má teplotu topenia 92 až 108 °C.

Analýza pre $C_{23}H_{29}Cl_2N_7O_1$: 0,25 H_2O ;
vypočítané: C 55,82, H 6,01, N 19,81
nájdené: C 55,84, H 6,02, N 19,68

Príklad 113

1-[6-(2,6-Dichlórfenyl)-2-(3-dietylaminopropylamino)-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-izopropylmočovina

Spôsobom opísaným v príklade 21 sa 0,30 g 7-amino-6-(2,6-dichlórfenyl)-2-(3-dietylaminopropylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidínu z príkladu 20 nechá reagovať s 0,077 ml izopropylizokyanátu. Získaný produkt sa prečistí stredotlakovou kvapalinovou chromatografiou na silikagéli pri použití zmesi etylacetátu, metanolu a trietylaminu v pomere 90 : 10 : 1, ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise s teplotou topenia 88 až 100 °C, CIMS (1 % amoniak v metáne): m/z (relatívna intenzita) 504 ($MH^+ + 3$), 506 ($MH^+ + 2$, 2), 86 (100).

Príklad 114

N²-(3-Dietylaminopropyl)-6-(2,6-dimetylfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,7-diamín

Spôsobom opísaným v príklade 20 sa 3,0 g 2,7-diamino-6-(2,6-dimetylfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidínu z príkladu 6 nechajú reagovať s 30 ml 1-amino-3-(N,N-dietylaminopropyl)amínu, čím sa získa zlúčenina uvedená v nadpise s teplotou topenia 216 až 219 °C.

Analýza pre $C_{22}H_{30}N_6$: 0,15 H_2O ;
vypočítané: C 69,31, H 8,01, N 22,04
nájdené: C 69,29, H 7,89, N 22,04

Príklad 115

1-[2-(3-Dietylaminopropylamino)-6-(2,6-dimetylfenyl)-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-etylmočovina

Spôsobom opísaným v príklade 21 sa pri použití 7-amino-6-(2,6-dimetylfenyl)-2-(3-dietylaminopropylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidínu z príkladu 114 a etylizokyanátu, ako východiskových látok, vyrobí požadovaný produkt. Tento produkt sa prečistí preparatívnou vysokotlakovou chromatografiou s obrátenými fázami na stĺpci C18 pri použití gradientu zmesi 100 % 0,1 % trifluóroctovej kyseliny vo vode/0 % 0,1 % trifluóroctovej kyseliny v acetonitrile až 70 % 0,1 % trifluóroctovej kyseliny vo vode/30 % 0,1 %

trifluóroctovej kyseliny v acetonitrile. Zlúčenina uvedená v nadpise má teplotu topenia 64 až 70 °C.

Analýza pre $C_{25}H_{35}N_7O_1 \cdot 0,35 H_2O$:
vypočítané: C 65,86, H 7,89, N 21,51
nájdené: C 65,78, H 7,63, N 21,39

Príklad 116

1-terc. Butyl-3-[2-(3-diethylaminopropylamino)-6-(2,6-dimetylfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]močovina

Spôsobom opísaným v príklade 21 sa pri použití 0,50 g 7-amino-6-(2,6-dimetylfenyl)-2-(3-diethylaminopropylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidínu z príkladu 114 a 0,17 ml terc.-butylizokyanátu, ako východiskových látok, vyrobí požadovaný produkt. Tento produkt sa prečistí preparatívnou vysokotlakovou chromatografiou s obrátenými fázami na stĺpci C18 pri použití gradientu zmesi 95 % 0,1 % trifluóroctovej kyseliny vo vode/5 % 0,1 % trifluóroctovej kyseliny v acetonitrile. Zlúčenina uvedená v nadpise má potom teplotu topenia 86 až 91 °C. Analýza pre $C_{27}H_{39}N_7O_1$:
vypočítané: C 67,89, H 8,23, N 20,53
nájdené: C 67,70, H 8,24, N 20,43

Príklad 117

1-Adamantan-1-yl-3-{6-(2,6-dichlórfenyl)-2-[3-(4-metylpiperazin-1-yl)propylamino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl}-močovina

Spôsobom opísaným v príklade 37 sa z 0,5 g N^2 -[3-(4-metylpiperazin-1-yl)propyl]-6-(2,6-dichlórfenyl)-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,7-diamínu z príkladu 36 a 0,218 g 1-adamantylizokyanátu získa požadovaný produkt. Vyrobený produkt sa prečistí stredotlakovou kvapalinovou chromatografiou na silikagéli pri použití zmesi etylacetátu, metanolu a trietylamínu v pomere 90 : 10 : 1, ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise s teplotou topenia nad 200 °C (za rozkladu), ESMS (20/80 MeOH/CH₃CN + 0,1 % AcOH): m/z (relatívna intenzita) 623,4 (MH⁺, 100), 625,5 (MH⁺ + 2, 48).

Analýza pre $C_{32}H_{40}Cl_2N_8O_1 \cdot 0,52 H_2O$:
vypočítané: C 60,72, H 6,54, N 17,70
nájdené: C 61,06, H 6,58, N 17,30

Príklad 118

1-terc. Butyl-3-{6-(2,6-dichlórfenyl)-2-[3-(4-metylpiperazin-1-yl)propylamino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl}tiomočovina

Zlúčenina uvedená v nadpise sa pripraví spôsobom opísaným v príklade 37 z 0,5 g N^2 -[3-(4-metylpiperazin-1-yl)propyl]-6-(2,6-dichlórfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,7-diamínu z príkladu 36 a 0,142 g terc. butyl-izotiokyanátu. Vyrobený produkt sa prečistí stredotlakovou kvapalinovou chromatografiou na silikagéli pri použití zmesi etylacetátu, metanolu a trietylamínu v pomere 90 : 10 : 1, ako elučného činidla. Získa sa zmes dvoch produktov, ktorá sa ďalej prečistí preparatívnou vysokotlakovou chromatografiou s obrátenými fázami na stĺpci C18 pri použití gradientu zmesi 95 % 0,1 % trifluóroctovej kyseliny vo vode/5 % 0,1 % trifluóroctovej kyseliny v acetonitrile až 65 % 0,1 % trifluóroctovej kyseliny vo vode/35 % 0,1 % trifluóroctovej kyseliny v acetonitrile. Zlúčenina uvedená v nadpise má teplotu topenia nad 200 °C (za rozkladu), MS(ES).

Príklad 119

3-{6-(2,6-Dichlórfenyl)-2-[3-(4-metylpiperazin-1-yl)propylamino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl}-1,1-dietylmočovina

K roztoku 0,5 g N^2 -[3-(4-metylpiperazin-1-yl)propyl]-6-(2,6-dichlórfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,7-diamínu z príkladu 36 v 5 ml dimetylformamidu sa pridá 0,10 g 60 % nátriumhydridu. Vzniknutá zmes sa 1 hodinu mieša pri teplote miestnosti. Výsledná suspenzia sa ochladí na 0 °C prikvapká sa k nej 0,15 ml dietylkarbamoylchloridu. Po dokončení prídavku sa reakčná zmes nechá ohriať na teplotu miestnosti, pri tejto teplote 18 hodín mieša a skoncentruje pri zníženom tlaku. Získaný produkt sa prečistí stredotlakovou kvapalinovou chromatografiou na silikagéli pri použití zmesi etylacetátu, metanolu a trietylamínu v pomere 90 : 10 : 1, ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise s teplotou topenia nad 200 °C (za rozkladu), MS(ES).

Príklad 120

N^2 -[3-(4-Metylpiperazin-1-yl)propyl]-6-(2,3,5,6-tetrametylfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,7-diamín

Zmes 1,00 g 6-(2,3,5,6-tetrametylfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,7-diamínu z príkladu 98, 0,66 g kyseliny amidosírovej a 10 ml 1-(3-aminopropyl)-4-metylpiperazínu sa za miešania 34 hodín zahrieva k spätnému toku. Reakčná nádoba sa vybaví destilačnou kolónou s krátkou cestou a destiláciou za vysokého vákua sa odstráni prebytok amínu. Zvyšok sa zriedi 40 ml dichlórmétanu, premyje 10 ml vody a potom 15 ml nasýteného hydrogenuhlíčitanu sodného. Bázická vodná vrstva sa extrahuje dichlórmétanom (3 x 25 ml). Spojené organické vrstvy sa premyjú vodným roztokom chloridu sodného (3 x 25 ml), vysušia síranom horečnatým, prefiltrujú a odparia pri zníženom tlaku. Získaný produkt sa prečistí stredotlakovou kvapalinovou chromatografiou na silikagéli pri použití zmesi etylacetátu, metanolu a trietylamínu v pomere 90 : 10 : 1, ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise s teplotou topenia 218 až 223 °C, MS(APCI).

Analýza pre $C_{25}H_{35}N_7 \cdot 0,30 C_4H_8O_2$:
vypočítané: C 68,41, H 8,19, N 21,31
nájdené: C 68,05, H 7,95, N 21,70

Príklad 121

1-terc. Butyl-3-{2-[3-(4-metylpiperazin-1-yl)propylamino]-6-(2,3,5,6-tetrametylfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl}-močovina

Spôsobom opísaným v príklade 37 pri použití 0,41 g N^2 -[3-(4-metylpiperazin-1-yl)propyl]-6-(2,3,5,6-tetrametylfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,7-diamínu z príkladu 120 a 0,12 ml terc. butylizokyanátu, ako východiskových látok, sa získa požadovaný produkt. Tento produkt sa prečistí stredotlakovou kvapalinovou chromatografiou na silikagéli pri použití zmesi etylacetátu, metanolu a trietylamínu v pomere 90 : 10 : 1, ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise s teplotou topenia 185 až 198 °C.

Analýza pre $C_{30}H_{44}N_8O_1$:
vypočítané: C 67,64, H 8,33, N 21,03
nájdené: C 67,31, H 8,23, N 20,87

Príklad 122

1-[6-(2,6-Dichlórfenyl)-2-(4-diethylaminobutylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-(3-morfolin-4-ylpropyl)-tiomočovina

Spôsobom opísaným v príklade 37 sa pri použití 0,3926 g N^2 -[3-(4-metylpiperazin-1-yl)propyl]-6-(2,6-dichlórfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,7-diamínu z príkladu 53 a 0,18 g 3-morfolinopropylizotiokyanátu, ako východiskových látok, vyrobí požadovaný produkt. Tento produkt sa prečistí stredotlakovou kvapalinovou chromatografiou na silikagéli pri použití zmesi etylacetátu, metanolu a trietyla-

mínu v pomere 90 : 10 : 1 sa získa zlúčenina uvedená v nadpise s teplotou topenia nad 200 °C (za rozkladu), ESMS (20/80 MeOH/CH₃CN + 0,1% AcOH): m/z (relatívna intenzita) 619,4 (MH⁺, 100), 621,5 (MH⁺ + 2, 77).

Príklad 123

1-terc. Butyl-3-[6-(2,6-dichlórfenyl)-2-(4-dietylaminobutylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]močovina

K roztoku 6-(2,6-dichlórfenyl)-N²-(4-dietylaminobutyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,7-diamínu (25,0 g) z príkladu 53 v dimetylformamide (300 ml) sa pridá 1 ekvivalent 60 % suspenzie nátriumhydridu (2,31 g). Vzniknutá zmes sa asi 2 hodiny mieša pri teplote miestnosti a pridá sa k nej 1 ekvivalent fenylizokyanátu (5,72 g). Priebeh reakcie sa monitoruje chromatografiou na tenkej vrstve. Po asi 24 hodinách sa pri zníženom tlaku odstráni rozpúšťadlo. Zvyšok sa rozpustí v dichlórmétáne a vzniknutý roztok sa niekoľkokrát premyje, najskôr vodou a potom nasýteným roztokom chloridu sodného. Dichlórmétánová vrstva sa vysuší síranom horečnatým a skoncentruje pri zníženom tlaku. Zvyšok sa chromatografuje na silikagéli pri použití zmesi etylacetátu, etanolu a trietylaminu v pomere 9 : 2 : 1, ako elučného činidla. Výsledný produkt sa prekrystalizuje z terc. butylmetylesteru, čím sa získa 21,58 g titúlnej 1-terc. butyl-3-[6-(2,6-dichlórfenyl)-2-(4-dietylaminobutylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]močoviny, ESMS (20/80 MeOH/CH₃CN + 0,1 % AcOH): M⁺ + H = 532, s teplotou topenia 157 °C (za rozkladu)

Analýza pre C₂₆H₃₃N₇Cl₂O · 0,10 H₂O:

vypočítané: C 58,45, H 6,64, N 18,35, Cl 13,27, H₂O 0,34
nájdené: C 58,51, H 6,75, N 18,37, Cl 13,17, H₂O 0,57

Príklad 124

1-[6-(2,6-Dichlórfenyl)-2-(4-dietylaminobutylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-etylmočovina

K roztoku 6-(2,6-dichlórfenyl)-N²-(4-dietylaminobutyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,7-diamínu (0,61 g) z príkladu 53 v tetrahydrofuráne (6 ml) ochladenom na 5 °C sa po častiach pridá káliumhexametyldisilazán (0,308 g). Reakčná zmes sa nechá ohriať na teplotu miestnosti a 30 minút mieša a potom sa k nej pridá etylizokyanát. Vzniknutá zmes sa mieša ďalších 18 hodín pri teplote miestnosti. Požadovaný produkt sa izoluje tak, že sa reakčná zmes naleje do asi 200 ml 0,25N vodnej kyseliny chlorovodíkovej a vzniknutý roztok sa prefiltruje. Filtrát sa zalkalizuje 50 % vodným hydroxidom sodným a vodná vrstva sa extrahuje dvakrát etylacetátom. Spojené organické extrakty sa vysušia síranom horečnatým, prefiltrujú a filtrát sa skoncentruje pri zníženom tlaku. Produkt sa prečistí radiálnou chromatografiou pri použití zmesi etylacetátu, metanolu a etylaminu v pomere 90 : 10 : 1, ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise.

Analýza pre C₂₄H₃₁Cl₂N₇O₁ · 0,78 H₂O:

vypočítané: C 55,59, H 6,33, N 18,91
nájdené: C 55,59, H 5,93, N 18,62

Príklad 125

N-[6-(2,6-Dichlórfenyl)-2-(3-dietylaminopropylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl-N"-etylguanidín

K roztoku 7-amino-6-(2,6-dichlórfenyl)-2-(3-dietylaminopropylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidínu (42 mg) z príkladu 20 v dimetylformamide (1 ml) sa pridá 60 % suspenzia nátriumhydridu (5 mg). Výsledná zmes sa mieša 0,5 hodiny pri teplote miestnosti a pridá sa k nej N,N'-bis(terc. butoxykarbonyl)-N-(etyl)-S-(etyl)izotiomochovina (37 mg). Vzniknutá zmes sa 18 hodín mieša a potom zriedi dichlórmétanom (50 ml). Zriedená zmes sa premyje vodou

(2 x 15 ml). Organická vrstva sa vysuší síranom sodným a skoncentruje. Olejovitý zvyšok sa prečistí na silikagéli pri použití zmesi metanolu, etylacetátu a trietylaminu v pomere 8,5 : 1,5 : 0,3, ako elučného činidla. Získa sa zmes 7-amino-6-(2,6-dichlórfenyl)-2-(3-dietylaminopropylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidínu (40 mg) a 1,1-dimetyletylesteru 7-amino-6-(2,6-dichlórfenyl)-2-(3-dietylaminopropylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]imino[[1,1-dimetyloxy)karbonyl]amino]metyl]etylaminokarbámovej kyseliny.

Táto zmes sa rozpustí v bezvodom dichlórmétáne (0,5 ml), ktorý obsahuje 2,6-lutidín (8 mg). K vzniknutému roztoku sa pridá trimetylsilyltrifluórmétánsulfonát (6 mg). Výsledná zmes sa mieša 30 hodín pri teplote miestnosti a naleje do nasýteného vodného hydrogenuhlčitanu sodného. Vzniknutá zmes sa extrahuje dichlórmétanom, vysuší síranom sodným a skoncentruje. Olejovitý zvyšok sa chromatografuje na silikagéli pri použití zmesi metanolu, etylacetátu a trietylaminu v pomere 8,5 : 1,5 : 0,3, ako elučného činidla. Získa sa zlúčenina uvedená v nadpise (7 mg), ESMS (1/4 MeOH/CH₃CN + 0,1 % AcOH): m/z (relatívna intenzita) 490,5 (MH⁺, 100), 491,5 (MH⁺ + 1, 27), 492,5 (MH⁺, 2, 64).

Nasledujúce príklady ďalej ilustrujú obvyklé farmaceutické prostriedky získané podľa vynálezu.

Príklad 126

Farmaceutický prostriedok vo forme tvrdých želatínových kapsúl na orálne podávanie sa vyrábá s použitím nasledujúcich zložiek:

Zložka	Množstvo (mg/kapsula)
Účinná zlúčenina	250
Práškový škrob	200
Stearan horečnatý	10
Celkom	460 mg

Uvedené zložky sa zmiešajú a vzniknutou zmesou sa v množstve vždy 460 mg naplnia tvrdé želatínové kapsuly. Ako príklad účinnej zlúčeniny je možné uviesť N-[2-formylamino-6-(3,5-dimetylfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-n-butylamid. Získaný prípravok sa podáva 2 až 4 x denne pri liečbe pooperačnej restenózy.

Príklad 127

Prípravok vo forme suspenzie na orálne podávanie

Zložka	Množstvo
3-(4,5-Dibrómfenyl)-[1,6]-naftyridín-2,7-diamín	500 mg
Roztok sorbitolu (70% N.F.)	40 ml
Benzoan sodný	150 mg
Sacharín	10 mg
Čerešňová aróma	50 mg
Destilovaná voda q.s. do	100 ml

Roztok sorbitolu sa pridá k 40 ml destilovanej vody a vo vzniknutom roztoku sa suspenduje naftyridín. K výslednej suspenzii sa pridá sacharín, benzoan sodný a aróma. Po ich rozpustení sa objem suspenzie destilovanou vodou doplní do 100 ml. Každý mililiter sirupu obsahuje 5 mg účinnej zložky.

Príklad 128

Tablety obsahujúce vždy 60 mg účinnej zložky

Zložka	Množstvo
Účinná zložka	60 mg
Škrob	45 mg
Mikrokryštalická celulóza	35 mg
Polyvinylpyrrolidón	
(ako 10% roztok vo vode)	4 mg
Sodná soľ karboxymetylškrobu	4,5 mg
Stearan horečnatý	0,5 mg
Mastenec	1,0 mg
Čelkom	150 mg

Účinná prísada, škrob a celulóza sa pretlačia cez sito s veľkosťou oka 355 µm a dôkladne premiešajú. Roztok polyvinylpyrrolidónu sa zmieša so získaným práškom a potom pretlačí cez sito s veľkosťou oka 1400 µm. Granuly sa vysušia pri 50 až 60 °C a pretlačia cez sito s veľkosťou oka 1000 µm. Sodná soľ karboxymetylškrobu, stearan horečnatý a mastenec sa pretlačí cez sito s veľkosťou oka 250 µm a potom pridajú ku granulám. Vzniknutá zmes sa po premiešaní lisuje v tabletovacom stroji. Získajú sa tablety, z ktorých každá má hmotnosť 150 mg.

Ako typickú účinnú prísadu používanú pri opísanom postupe je možné uviesť zlúčeninu z príkladu 21.

Príklad 129

Parenterálny prostriedok vhodný na injekčné podávanie sa vyrobí tak, že sa 100 mg 1-[2-amino-6-(2,6-dichlórfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-(3-morfolin-4-ylpropyl)tiemočoviny rozpustí v 250 ml 0,9 % vodného roztoku chloridu sodného. Hodnota pH získaného roztoku sa nastavi na 7,0. Tento prostriedok je vhodný na liečbu rakoviny prsníka.

Príklad 130

Príprava čapíkov

Zmes 500 mg 1-[2-amino-6-(2,6-dichlórfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]imidazolidin-2-ónu a 1500 mg teobromy (olej) sa mieša pri 60 °C až do dosiahnutia homogenity. Potom sa zmes v kónickej forme na liatie ochladí na 24 °C. Každý čapík má hmotnosť asi 2 g. Čapíky vyrobené podľa opísaného spôsobu je možné podávať 1 až 2 x denne pri liečbe bakteriálnych infekcií.

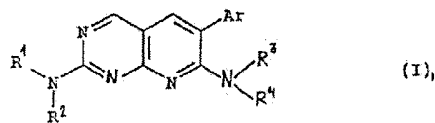
Príklad 131

Topický prostriedok

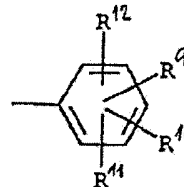
Zložka	Množstvo (mg)
N ⁷ -(3-Metylaminopropyl)-6-(3,5-dimetoxyfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,7-diamín	20
Propylénglykol	100
Biela vazelína	500
Cetearylalkohol	50
Glycerylstearát	100
stearan polyetylénglykolu	
s molekulovou hmotnosťou 100	100
Ceteth-20	50
Monoházičkový fosforečnan sodný	80
Čelkom	1 000

PATENTOVÉ NÁROKY

1. 6-Arylpyrido[2,3-d]pyrimidíny všeobecného vzorca (I)

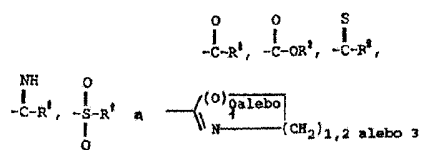


kde R¹, R² a R⁴ predstavuje každý nezávisle atóm vodíka, alkylskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, alkenylskupinu s 2 až 8 atómami uhlíka, alkynylskupinu s 2 až 8 atómami uhlíka, Ar, aminoskupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka alebo dialkylaminoskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka v každej z alkylových častí, pričom uvedené alkylové, alkenylové a alkynylské skupiny sú prípadne substituované skupinou NR⁵R⁶, kde R⁵ a R⁶ predstavuje každý nezávisle atóm vodíka, alkylskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, alkenylskupinu s 2 až 8 atómami uhlíka, alkynylskupinu s 2 až 8 atómami uhlíka, cykloalkylskupinu s 3 až 10 atómami uhlíka alebo skupinu všeobecného vzorca

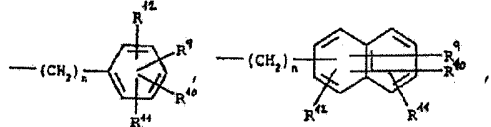


a kde uvedené alkylové, alkenylové a alkynylské skupiny sú prípadne substituované hydroxyskupinou alebo päť- alebo šesťčlenným karbocyklickým kruhom, alebo päť- alebo šesťčlenným heterocyklickým kruhom, ktorý obsahuje jeden alebo dva heteroatómy zvolené zo súboru zahŕňajúceho dusík, kyslík a síru, pričom tieto kruhy sú prípadne substituované jednou alebo dvoma alkylskupinami s 1 až 6 atómami uhlíka, a R⁹, R¹⁰, R¹¹ a R¹² predstavuje každý nezávisle atóm vodíka, nitroskupinu, trifluórmetylskupinu, fenylskupinu, fenylskupinu substituovanú jedným až štyrmi substituentmi zo súboru zahŕňajúceho halogén, hydroxyskupinu, aminoskupinu, alkylskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka a alkoxykupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, skupinu

$\begin{matrix} S \\ || \\ -C-R^8 \end{matrix}$, $\begin{matrix} NH \\ || \\ -C-R^8 \end{matrix}$, $-SO_2R^8$, atóm halogénu, alkylskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, alkoxykupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, tioskupinu, skupinu $-S-$ alkyl s 1 až 8 atómami uhlíka, hydroxyskupinu, alkanoylskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, alkanoyloxyskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka alebo skupinu $-NH_2$, alebo R⁹ a R¹⁰ dohromady, pokiaľ spolu susedia, prípadne predstavujú metyléndioxyskupinu; n predstavuje číslo 0, 1, 2 alebo 3; a kde R⁵ a R⁶ dohromady s atómom dusíka, ku ktorému sú pripojené, prípadne tvoria kruh s 3 až 6 atómami uhlíka, ktorý prípadne obsahuje heteroatóm zvolený zo súboru zahŕňajúceho atóm dusíka, kyslíka a síry, pričom tento kruh je prípadne substituovaný jednou alebo dvoma alkylskupinami s 1 až 6 atómami uhlíka; R³ predstavuje acylový analóg zvolený zo súboru zahŕňajúceho skupiny vzorca

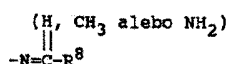


kde R^8 predstavuje atóm vodíka, alkylskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, alkenylskupinu s 2 až 8 atómami uhlíka, alkynylskupinu s 2 až 8 atómami uhlíka, cykloalkylskupinu s 3 až 10 atómami uhlíka, ktorá prípadne obsahuje atóm kyslíka, dusíka alebo síry, skupinu vzorca

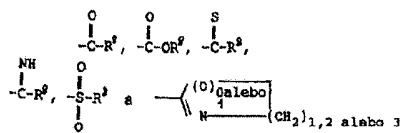


alebo $-NR^5R^6$, pričom alkylové, alkenylové a alkynylové skupiny vo význame R^8 sú prípadne substituované skupinou NR^5R^6 ;

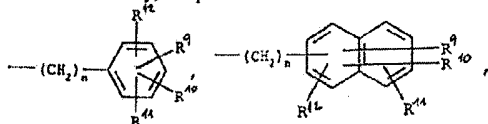
R^1 a R^2 dohromady s atómom dusíka, ku ktorému sú pripojené a R^3 a R^4 dohromady s atómom dusíka, ku ktorému sú pripojené, prípadne tvoria skupinu



alebo dopĺňajú kruh s 3 až 6 atómami uhlíka, ktorý prípadne obsahuje 1 až 2 heteroatómy zvolené zo súboru zahŕňajúceho atóm dusíka, kyslíka a síry a R^1 navyše prípadne predstavuje acylový analóg zvolený zo súboru zahŕňajúceho skupinu vzorca



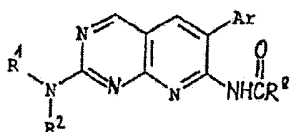
kde R^8 predstavuje atóm vodíka, alkylskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, alkenylskupinu s 2 až 8 atómami uhlíka, alkynylskupinu s 2 až 8 atómami uhlíka, cykloalkylskupinu s 3 až 10 atómami uhlíka, ktorá prípadne obsahuje atóm kyslíka, dusíka alebo síry, skupinu vzorca



alebo $-NR^5R^6$, pričom alkylové, alkenylové a alkynylové skupiny vo význame R^8 sú prípadne substituované skupinou NR^5R^6 ;

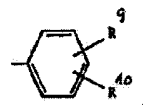
Ar a Ar' predstavuje nesubstituovanú alebo substituovanú aromatickú alebo heteroaromatickú skupinu zvolenú zo súboru zahŕňajúceho fenylskupinu, imidazolylskupinu, pyrilylskupinu, pyridylskupinu, pyrimidinylskupinu, benzimidazolylskupinu, benzotienylskupinu, benzofurylskupinu, indolylskupinu, pyrazinylskupinu, tiazolylskupinu, oxazolylskupinu, izoxazolylskupinu, furylskupinu, tienylskupinu a naftylskupinu, pričom prípadnými substituentmi sú substituenty R^9 , R^{10} , R^{11} a R^{12} , ktoré majú uvedený význam; a ich farmaceuticky vhodné adičné soli s kyselinami a bázami.

2. 6-Arylpyrido[2,3-d]pyrimidíny podľa nároku 1 všeobecného vzorca



kde R^1 , R^2 , R^8 a Ar majú význam uvedený v nároku 1, a ich farmaceuticky vhodné adičné soli s kyselinami a bázami.

3. 6-Arylpyrido[2,3-d]pyrimidíny podľa nároku 1 všeobecného vzorca (I), kde Ar predstavuje skupinu všeobecného vzorca



kde R^9 a R^{10} majú význam uvedený v nároku 1 a ostatné symboly majú význam uvedený v nároku 1, a ich farmaceuticky vhodné adičné soli s kyselinami a bázami.

4. 6-Arylpyrido[2,3-d]pyrimidíny podľa nároku 3 všeobecného vzorca (I), kde R^2 a R^4 predstavujú atómy vodíka a ostatné symboly majú význam uvedený v nároku 3, a ich farmaceuticky vhodné adičné soli s kyselinami a bázami.

5. 6-Arylpyrido[2,3-d]pyrimidíny podľa nároku 4 všeobecného vzorca (I), kde R^1 predstavuje atóm vodíka, alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo skupinu všeobecného vzorca



alebo



a ostatné symboly majú význam uvedený v nároku 4, a ich farmaceuticky vhodné adičné soli s kyselinami a bázami.

6. 6-Arylpyrido[2,3-d]pyrimidíny podľa nároku 5 všeobecného vzorca (I), kde R^8 predstavuje alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo skupinu vzorca $-NR^5R^6$ alebo, -alkyl- $-NR^5R^6$ s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti a ostatné symboly majú význam uvedený v nároku 5 a ich farmaceuticky vhodné adičné soli s kyselinami a bázami.

7. 6-Arylpyrido[2,3-d]pyrimidíny podľa nároku 6 všeobecného vzorca (I), kde R^3 predstavuje atóm vodíka a R^6 predstavuje alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo -alkyl- $-NR^5R^6$ s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti a ostatné symboly majú význam uvedený v nároku 6 a ich farmaceuticky vhodné adičné soli s kyselinami a bázami.

8. 6-Arylpyrido[2,3-d]pyrimidíny podľa nároku 7 zvolené zo súboru zahŕňajúceho 1-terc.-butyl-3-[7-(3-terc.-butylureido)-6-(2,6-dichlórfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-yl]močovinu;

1-[2-amino-6-(2,6-dichlórfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-terc.-butylmočovinu;

1-terc.-butyl-3-[7-(3-terc.-butylureido)-6-o-tolylpyrido[2,3-d]pyrimidin-2-yl]močovinu;

1-[2-amino-6-o-tolylpyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-terc.-butylmočovinu;

1-[2-amino-6-(2,6-dimetylfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-terc.-butylmočovinu;

N-[2-acetylamo-6-(2,6-dichlórfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]acetamid;

1-[2-amino-6-(2,6-dichlórfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-etylmočovinu;

1-[2-amino-6-(2,3-dichlórfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-terc.-butylmočovinu;

1-[2-amino-6-(2,6-difluórfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-terc.-butylmočovinu;

1-[2-amino-6-(2,6-dibromfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-terc.-butylmočovinu;

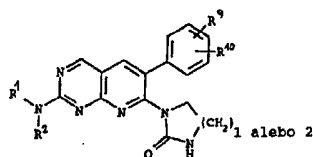
1-[2-amino-6-(2,6-dichlórfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-izopropylmočovinu;

1-(2-amino-6-fenylpyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-3-terc.-butylmočovinu;

1-[2-amino-6-(2,3-dimetylfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-

-yl]-3-terc.-butylmočovinu;
 1-[2-amino-6-(3,5-dimetylfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-terc.-butylmočovinu;
 1-[2-amino-6-(2-metoxifyenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-terc.-butylmočovinu;
 1-[2-amino-6-(3-metoxifyenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-terc.-butylmočovinu a
 1-[2-amino-6-(2-brom-6-chlorfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-terc.-butylmočovinu.

9. 6-Arylpyrido[2,3-d]pyrimidiny podľa nároku 1 všeobecného vzorca



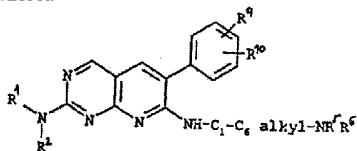
kde R¹, R², R⁹ a R¹⁰ majú význam uvedený v nároku 1 a ich farmaceuticky vhodné adičné soli s kyselinami a bázami.

10. 6-Arylpyrido[2,3-d]pyrimidiny podľa nároku 9, kde R⁹ a R¹⁰ obidva predstavujú vždy atóm halogénu alebo metylskupinu a ostatné symboly majú význam uvedený v nároku 9 a ich farmaceuticky vhodné adičné soli s kyselinami a bázami.

11. 6-Arylpyrido[2,3-d]pyrimidiny podľa nároku 10, kde R¹ a R² obidva predstavujú vždy atóm vodíka a ostatné symboly majú význam uvedený v nároku 10 a ich farmaceuticky vhodné adičné soli s kyselinami a bázami.

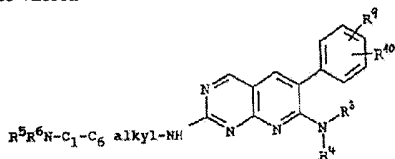
12. 6-Arylpyrido[2,3-d]pyrimidín podľa nároku 11, ktorým je 1-[2-amino-6-(2,6-dichlorfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]imidazolidin-2-ón.

13. 6-Arylpyrido[2,3-d]pyrimidiny podľa nároku 1 všeobecného vzorca



kde R¹, R², R⁵, R⁶, R⁹ a R¹⁰ majú význam uvedený v nároku 1, a ich farmaceuticky vhodné adičné soli s kyselinami a bázami.

14. 6-Arylpyrido[2,3-d]pyrimidiny podľa nároku 1 všeobecného vzorca



kde všeobecné symboly majú význam uvedený v nároku 1 a ich farmaceuticky vhodné adičné soli s kyselinami a bázami.

15. 6-Arylpyrido[2,3-d]pyrimidiny podľa nároku 14, kde R³ predstavuje



skupinu vzorca --CR^8 , R⁴ predstavuje atóm vodíka a ostatné symboly majú význam uvedený v nároku 14 a ich farmaceuticky vhodné adičné soli s kyselinami a bázami.

16. 6-Arylpyrido[2,3-d]pyrimidín podľa nároku 15, zvolený zo súboru zahŕňajúceho

1-terc.-butyl-3-[6-(2,6-dichlorfenyl)-2-(3-dietylaminopropylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]močovinu;
 1-terc.-butyl-3-[6-(2,6-dichlorfenyl)-2-(3-dimetylamino-propylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]močovinu;

1-terc.-butyl-3-[6-(2,6-dichlorfenyl)-2-(3-dimetylamino-2,2-dimetylpropylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]močovinu;

1-terc.-butyl-3-[6-(2,6-dichlorfenyl)-2-[3-(2-metylpipe-ridin-1-yl)propylamino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]močovinu;

1-[6-(2,6-dichlorfenyl)-2-(4-dietylaminobutylamino)-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-fenylmočovinu;

1-[6-(2,6-dichlorfenyl)-2-(4-dietylaminobutylamino)-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-etylmočovinu,

hydrochlorid 1-[6-(2,6-dichlorfenyl)-2-(4-dietylaminobutylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-etylmočoviny,

1-cyklohexyl-3-[6-(2,6-dichlorfenyl)-2-(4-dietylaminobutylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]močovinu;

1-terc.-butyl-3-[6-(2,6-dibromfenyl)-2-(3-dietylaminopropylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]močovinu;

1-terc.-butyl-3-[6-(2,6-dichlorfenyl)-2-(2-dietylamoetyl-amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]močovinu;

1-[6-(2,6-dichlorfenyl)-2-(2-dietylamoetylamo)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-etylmočovinu;

1-terc.-butyl-3-[6-(2,6-dichlorfenyl)-2-[3-(dimetylamino-propyl)metylamino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]močovinu;

1-[6-(2,6-dichlorfenyl)-2-(3-dietylaminopropylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-etylmočovinu;

1-[6-(2,6-dichlorfenyl)-2-(3-dietylaminopropylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-izopropylmočovinu;

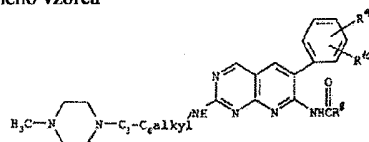
1-[2-(3-dimetylamino)propylamino]-6-(2,6-dimetylfenyl)-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-etylmočovinu;

1-terc.-butyl-3-[2-(3-dietylaminopropylamino)-6-(2,6-dimetylfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]močovinu;

1-terc.-butyl-3-[6-(2,6-dichlorfenyl)-2-(4-dietylaminobutyl-amino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]močovinu a

1-[6-(2,6-dichlorfenyl)-2-(4-dietylaminobutylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-etylmočovinu.

17. 6-Arylpyrido[2,3-d]pyrimidiny podľa nároku 15 všeobecného vzorca



kde všeobecné symboly majú význam uvedený v nároku 15 a ich farmaceuticky vhodné adičné soli s kyselinami a bázami.

18. 6-Arylpyrido[2,3-d]pyrimidín podľa nároku 17 zvolený zo súboru zahŕňajúceho

1-terc.-butyl-3-[6-(2,6-dichlorfenyl)-2-[4-(4-metylpipe-razin-1-yl)butylamino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]močovinu;

1-cyklohexyl-3-[6-(2,6-dichlorfenyl)-2-[3-(4-metylpipe-razin-1-yl)propylamino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]močovinu;

1-[6-(2,6-dichlorfenyl)-2-[3-(4-metylpipe-razin-1-yl)propylamino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-izopropylmočovinu;

1-benzyl-3-[6-(2,6-dichlorfenyl)-2-[3-(4-metylpipe-razin-1-yl)propylamino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]močovinu;

1-allyl-3-[6-(2,6-dichlorfenyl)-2-[3-(4-metylpipe-razin-1-yl)propylamino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]močovinu;

1-[6-(2,6-dichlorfenyl)-2-[3-(4-metylpipe-razin-1-yl)propylamino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-(4-metoxifyenyl)močovinu;

1-[6-(2,6-dichlorfenyl)-2-[3-(4-metylpipe-razin-1-yl)propylamino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-(3-metoxifyenyl)močovinu;

1-[6-(2,6-dichlorfenyl)-2-[3-(4-metylpipe-razin-1-yl)propylamino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-(3-metoxifyenyl)močovinu;

1-[6-(2,6-dichlorfenyl)-2-[3-(4-metylpipe-razin-1-yl)propylamino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-(3-metoxifyenyl)močovinu;

1-[6-(2,6-dichlorfenyl)-2-[3-(4-metylpipe-razin-1-yl)propylamino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-(3-metoxifyenyl)močovinu;

1-[6-(2,6-dichlorfenyl)-2-[3-(4-metylpipe-razin-1-yl)propylamino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-(3-metoxifyenyl)močovinu;

1-{6-(2,6-dichlórfenyl)-2-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)propylamino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl}-3-(2-metoxifyenyl)-močovinu;

1-(4-brómfenyl)-3-{6-(2,6-dichlórfenyl)-2-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)propylamino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl}močovinu;

1-(4-chlórfenyl)-3-{6-(2,6-dichlórfenyl)-2-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)propylamino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl}močovinu;

1-{6-(2,6-dichlórfenyl)-2-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)propylamino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl}-3-p-tolylmočovinu;

1-{6-(2,6-dichlórfenyl)-2-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)propylamino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl}-3-oktylmočovinu;

1-{6-(2,6-dichlórfenyl)-2-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)propylamino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl}-3-(4-trifluórmetyl-fenyl)močovinu;

1-{6-(2,6-dichlórfenyl)-2-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)propylamino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl}-3-etylmočovinu;

1-{6-(2,6-dichlórfenyl)-2-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)propylamino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl}-3,3-dietylmočovinu;

1-{6-(2,6-dichlórfenyl)-2-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)propylamino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl}-3-naftalen-1-ylmočovinu;

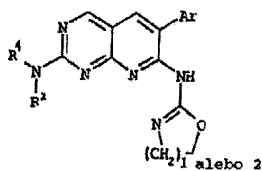
1-{6-(2,6-dichlórfenyl)-2-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)propylamino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl}-3-fenylmočovinu;

1-terc.-butyl-3-{6-(2,6-dichlórfenyl)-2-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)propylamino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl}močovinu;

1-adamantan-1-yl-3-{6-(2,6-dichlórfenyl)-2-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)propylamino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl}močovinu a

1-terc.-butyl-3-2-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)propylamino]-6-(2,3,5,6-tetrametylfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl}močovinu.

19. 6-Arylpyrido[2,3-d]pyrimidíny podľa nároku 1 všeobecného vzorca



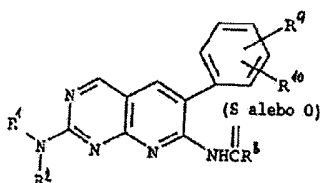
kde všeobecné symboly majú význam uvedený v nároku 1, a ich farmaceuticky vhodné adičné soli s kyselinami a bá-
zami.

20. 6-Arylpyrido[2,3-d]pyrimidín podľa nároku 19, ktorým je

2-[2-amino-6-(2,6-dichlórfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]amino-4,5-dihydrooxazol alebo

6-(2,6-dichlórfenyl)-N²-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)-propyl]-N⁷-(5,6-dihydro-4H-[1,3]oxazin-2-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,7-diamín.

21. 6-Arylpyrido[2,3-d]pyrimidíny podľa nároku 1 všeobecného vzorca



kde všeobecné symboly majú význam uvedený v nároku 1 a ich farmaceuticky vhodné adičné soli s kyselinami a bá-
zami.

22. 6-Arylpyrido[2,3-d]pyrimidín podľa nároku 21 zvolený zo súboru zahŕňajúceho

1-[2-amino-6-(2,6-dichlórfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-(3-morfolin-4-ylpropyl)tiomočovinu;

1-butyl-3-[7-(3-butylureido)-6-(2,6-dichlórfenyl)-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-yl]močovinu;

1-[2-amino-6-(2,6-dichlórfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-propylmočovinu;

1-terc.-butyl-3-[6-(2,6-dichlórfenyl)-2-(3-morfolin-4-ylpropylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]močovinu;

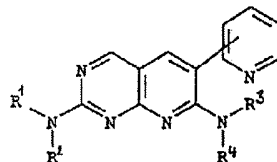
1-terc.-butyl-3-{6-(2,6-dichlórfenyl)-2-[3-(4-metyl-piperazin-1-yl)propylamino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl}-tiomočovinu;

1-terc.-butyl-3-{6-(2,6-dichlórfenyl)-2-[N-(3-dimetylaminopropyl)-N-metylamino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl}-močovinu;

1-[6-(2,6-dichlórfenyl)-2-(4-dietylaminobutylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-(3-morfolin-4-ylpropyl)tiomočovinu a

1-terc.-butyl-3-{6-(2,6-dichlórfenyl)-2-[N-(3-dimetylaminopropyl)-N-metylamino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl}-močovinu.

23. 6-Arylpyrido[2,3-d]pyrimidíny podľa nároku 1 všeobecného vzorca



kde všeobecné symboly majú význam uvedený v nároku 1 a ich farmaceuticky vhodné adičné soli s kyselinami a bá-
zami.

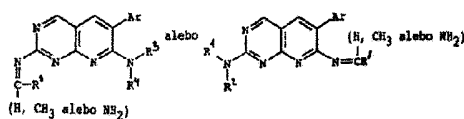
24. 6-Arylpyrido[2,3-d]pyrimidín podľa nároku 23, zvolený zo súboru zahŕňajúceho

1-[2-amino-6-(pyridin-2-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-terc.-butylmočovinu;

1-[2-amino-6-(pyridin-3-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-terc.-butylmočovinu a

1-[2-amino-6-(pyridin-4-yl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-terc.-butylmočovinu.

25. 6-Arylpyrido[2,3-d]pyrimidíny podľa nároku 1 všeobecného vzorca



kde všeobecné symboly majú význam uvedený v nároku 1 a ich farmaceuticky vhodné adičné soli s kyselinami a bá-
zami.

26. 6-Arylpyrido[2,3-d]pyrimidín podľa nároku 25, zvolený zo súboru zahŕňajúceho

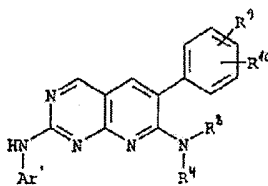
N-[6-(2,6-dichlórfenyl)-2-(3-dietylaminopropylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-N'-etylguanidín;

N'-[6-(2,6-dichlórfenyl)-2-[3-(dietylamino)propylamino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-N,N-dimetylformamidín;

N'-[6-(2,6-dichlórfenyl)-7-[(dimetylamino)metylénamino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-yl]-N,N-dimetylformamidín a

N'-[7-(3-terc.-butylureido)-6-(2,6-dichlórfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-yl]-N,N-dimetylformamidín.

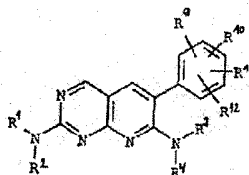
27. 6-Arylpyrido[2,3-d]pyrimidíny podľa nároku 1 všeobecného vzorca



kde všeobecné symboly majú význam uvedený v nároku 1, a ich farmaceuticky vhodné adičné soli s kyselinami a bázami.

28. 6-Arylpyrido[2,3-d]pyrimidín podľa nároku 27, ktorým je 1-*tert*.-butyl-3-[[6-(2,6-dichlórfenyl)-2-fenylamino]pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]močovina.

29. 6-Arylpyrido[2,3-d]pyrimidíny podľa nároku 1 všeobecného vzorca



kde všeobecné symboly majú význam uvedený v nároku 1, a ich farmaceuticky vhodné adičné soli s kyselinami a bázami.

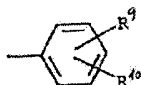
30. 6-Arylpyrido[2,3-d]pyrimidín podľa nároku 29 zvolený zo súboru zahŕňajúceho

1-[2-amino-6-(2,3,5,6-tetrametylfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-*tert*.-butylmočovinu;
1-[2-amino-6-(2,4,6-trimetylfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-*tert*.-butylmočovinu a
1-[2-amino-6-(2,3,6-trichlórfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-*tert*.-butylmočovinu.

31. 6-Arylpyrido[2,3-d]pyrimidín podľa nároku 1, ktorým je [2-amino-6-(2,6-dichlórfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]amid propán-1-sulfónovej kyseliny.

32. Farmaceutický prostriedok, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že obsahuje 6-arylpyrido[2,3-d]pyrimidín podľa nároku 1 alebo jeho farmaceuticky vhodnú adičnú soľ s kyselinou alebo bázou spolu s farmaceuticky vhodným nosičom, riedidlom alebo excipientom na túto zlúčeninu.

33. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 32, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že obsahuje 6-arylpyrido[2,3-d]pyrimidín všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, kde Ar predstavuje prípadne substituovanú fenylskupinu všeobecného vzorca



pričom všetky všeobecné symboly majú inak význam uvedený v nároku 1, alebo jeho farmaceuticky vhodnú adičnú soľ s kyselinou alebo bázou.

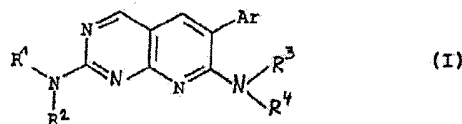
34. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 33, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že obsahuje 6-arylpyrido[2,3-d]pyrimidín všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, kde R² a R⁴ predstavujú atómy vodíka a R¹ predstavuje atóm vodíka, alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, skupinu -C(=O)-R⁸ alebo -C(=S)-R⁸, kde R⁸ predstavuje alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo skupinu -NR⁵R⁶, pričom všetky všeobecné symboly majú inak význam uvedený v nároku 1, alebo jeho farmaceuticky vhodnú adičnú soľ s kyselinou alebo bázou.

35. 6-Arylpyrido[2,3-d]pyrimidíny všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1 a ich farmaceuticky vhodné adičné soli s

kyselinami alebo bázami na použitie na liečbu proliferatívnych chorôb vaskulárneho hladkého svalstva.

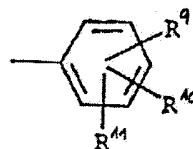
36. 6-Arylpyrido[2,3-d]pyrimidíny všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1 a ich farmaceuticky vhodné adičné soli s kyselinami alebo bázami na použitie na liečbu aterosklerózy alebo postchirurgickej restenózy.

37. 6-Arylpyrido[2,3-d]pyrimidíny podľa nároku 1 všeobecného vzorca (I)

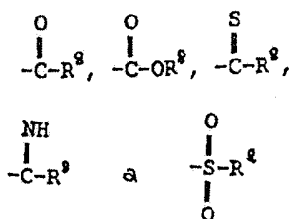


kde

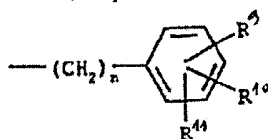
R¹, R² a R⁴ predstavuje každý nezávisle atóm vodíka, alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkenylskupinu s 2 až 6 atómami uhlíka, alkynylskupinu s 2 až 6 atómami uhlíka, aminoskupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každej z alkylových častí, pričom uvedené alkylové, alkenylové a alkynylové skupiny sú prípadne substituované skupinou NR⁵R⁶, kde R⁵ a R⁶ predstavuje každý nezávisle atóm vodíka, alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkenylskupinu s 2 až 6 atómami uhlíka, alkynylskupinu s 2 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylskupinu s 3 až 6 atómami uhlíka alebo skupinu všeobecného vzorca



a kde uvedené alkylové, alkenylové a alkynylové skupiny sú prípadne substituované päť- alebo šesťčlenným karbo-cyklickým kruhom alebo päť- alebo šesťčlenným heterocyklickým kruhom, ktorý obsahuje jeden alebo dva heteroatómy zvolené zo súboru zahŕňajúceho dusík, kyslík a síru a R⁷, R¹⁰ a R¹¹ predstavuje každý nezávisle atóm vodíka, nitroskupinu, trifluórmetylskupinu, fenylskupinu, fenylskupinu substituovanú jedným až štyrmi substituentmi zo súboru zahŕňajúceho halogén, hydroxyskupinu, aminoskupinu, alkylskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka a alkoxy skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, skupinu -C≡N, -COOR⁸, -COR⁸, -CR⁸, -C(=S)-R⁸, -SO₂R⁸, atóm halogénu, alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxy skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, tioskupinu, skupinu -S-alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka, hydroxyskupinu, alkanoylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkanoyloxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo skupinu -NH₂, alebo R⁹ a R¹⁰ dohromady, pokiaľ spolu susedia, prípadne predstavujú metyléndioxyskupinu; n predstavuje číslo 0, 1, 2 alebo 3; a kde R⁵ a R⁶ dohromady s atómom dusíka, ku ktorému sú pripojené, prípadne tvoria kruh s 3 až 6 atómami uhlíka, ktorý prípadne obsahuje heteroatóm zvolený zo súboru zahŕňajúceho atóm dusíka, kyslíka a síry, R³ predstavuje acylový analóg zvolený zo súboru zahŕňajúceho skupiny vzorca



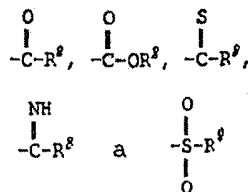
kde R^8 predstavuje atóm vodíka, alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkenylskupinu s 2 až 6 atómami uhlíka, alkinylskupinu s 2 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylskupinu s 3 až 6 atómami uhlíka, skupinu vzorca



alebo $-\text{NR}^5\text{R}^6$, pričom alkylové, alkenylové a alkinylové skupiny vo význame R^8 sú prípadne substituované skupinou NR^5R^6 ;

R^1 a R^2 dohromady s atómom dusíka, ku ktorému sú pripojené a R^3 a R^4 dohromady s atómom dusíka, ku ktorému sú pripojené, prípadne dopĺňajú kruh s 3 až 6 atómami uhlíka, ktorý prípadne obsahuje heteroatóm zvolený zo súboru zahŕňajúceho dusík, kyslík a síru a

R^1 navyše prípadne predstavuje acylový analóg zvolený zo súboru zahŕňajúceho skupiny vzorca



kde R^8 má uvedený význam;

Ar predstavuje nesubstituovanú alebo substituovanú aromatickú alebo heteroaromatickú skupinu zvolenú zo súboru zahŕňajúceho fenylnskupinu, imidazolylskupinu, pyrolylskupinu, pyridylskupinu, pyrimidinylskupinu, benzimidazolylskupinu, benzotienylskupinu, benzofurylskupinu, indolylskupinu, pyrazinylskupinu, tiazolylskupinu, oxazolylskupinu, izooxazolylskupinu, furylskupinu, tienylskupinu a naftylskupinu, pričom prípadnými substituentmi sú substituenty R^9 , R^{10} a R^{11} , ktoré majú uvedený význam; a ich farmaceuticky vhodné adičné soli s kyselinami a bázami;

38. 6-Arylpyrido[2,3-d]pyrimidíny podľa nároku 37 zvolené zo súboru zahŕňajúceho

1-terc.-butyl-3-[7-(3-terc.-butylureido)-6-(2,6-dichlórfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-yl]močovinu;

1-[2-amino-6-(2,6-dichlórfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-terc. butylmočovinu;

1-terc.-butyl-3-[7-(3-terc.-butylureido)-6-o-tolylpyrido[2,3-d]pyrimidin-2-yl]močovinu;

1-[2-amino-6-o-tolylpyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-terc.-butylmočovinu;

1-[2-amino-6-(2,6-dimetylphenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-terc.-butylmočovinu;

N-[2-acetylamino-6-(2,6-dichlórfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]acetamid;

1-[2-amino-6-(2,6-dichlórfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-etylmočovinu;

1-[2-amino-6-(2,6-dichlórfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]imidazolidin-2-on;

1-terc.-butyl-3-[6-(2,6-dichlórfenyl)-2-(3-dietylamino-propylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]močovinu; a

1-[2-amino-6-(2,6-dichlórfenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-(3-morfolin-4-ylpropyl)tiomočovinu.

39. Farmaceutický prostriedok, vyznačujúci sa tým, že obsahuje 6-arylpyrido[2,3-d]pyrimidín podľa nároku 37 alebo jeho farmaceuticky vhodnú adičnú soľ s kyselinou alebo bázou spolu s farmaceuticky vhodným nosičom, riedidlom alebo excipientom na túto zlúčeninu.

40. 6-Arylpyrido[2,3-d]pyrimidíny všeobecného vzorca (I) podľa nároku 37 a ich farmaceuticky vhodné adičné soli s kyselinami alebo bázami na použitie liečbu proliferatívnych chorôb vaskulárneho hladkého svalstva.

41. 6-Arylpyrido[2,3-d]pyrimidíny všeobecného vzorca (I) podľa nároku 37 a ich farmaceuticky vhodné adičné soli s kyselinami alebo bázami na použitie a na liečbu aterosklerózy alebo postchirurgickej restenózy.

Koniec dokumentu