

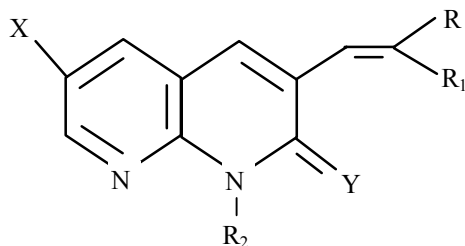
Descriere:

Invenția se referă la derivații de naftiridină cu formula generală (1) de mai jos și sărurile lor de adiție, în particular sărurile sale de adiție farmaceutic acceptabile.

Compozițiile analizate în invenție care au proprietăți antiproliferative pot fi utilizate în tratamentul cancerului, psoriazei, aterosclerozei, al fenomenelor de restenoză sau de al altor patologii datorate proliferării celulare la mamifere și în particular la om.

Prezenta invenție se referă, de asemenea, la procedeul de preparare a produselor numite și la aplicarea lor în terapeutică.

Derivații de naftiridină sunt caracterizați prin aceea că au formula generală (1):



Formula (1)

în care: X reprezintă:

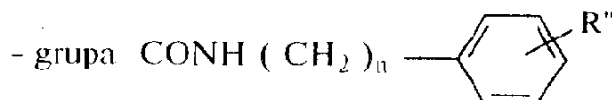
- atom de hidrogen,
- atom de halogen;

Y reprezintă:

- atom de oxigen,
- atom de sulf,
- grupa NH;

R și R₁ reprezintă, nesimultan:

- atom de hidrogen,
- radical CN,
- grupa COOR', R' fiind un atom de hidrogen sau un radical alchil inferior care conține de la 1 până la 6 atomi de carbon,
- grupa CONH₂



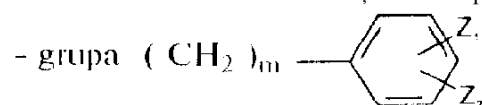
în care n este număr întreg de la 0 până la 5 și R'' reprezintă atom de hidrogen, atom de halogen sau radical alchil inferior care conține de la 1 până la 6 atomi de carbon,

- radical NO₂,
- ciclu piridinic nesubstituit sau substituit printr-un atom de halogen,
- ciclu tiazolic nesubstituit sau substituit printr-un radical alchil inferior care conține de la 1 până la 6 atomi de carbon,

sau R și R₁ formează un ansamblu de 2-indolinonă

R₂ reprezintă:

- radical alchil inferior care conține de la 1 până la 6 atomi de carbon,
- radical cicloalchil inferior care conține de la 3 până la 7 atomi de carbon,



în care m este număr întreg între 0 și 5 și Z₁ și Z₂ reprezintă, independent:

- atom de hidrogen,
- radical alchil inferior care conține de la 1 până la 6 atomi de carbon,
- atom de halogen,
- radical trifluormetil,
- radical OH,
- radical O-alchil inferior care conține de la 1 până la 6 atomi de carbon,
- radical S-alchil inferior care conține de la 1 până la 6 atomi de carbon,
- radical NO₂,
- radical NH₂,
- radical CN.

În descriere și revendicări se înțelege prin alchil inferior catena de hidrocarbon cu 1 până la 6 atomi de carbon, liniară sau ramificată. Un radical alchil inferior este, de exemplu, radicalul metil, etil, propil, izopropil, butil, isobutil, terțiobutil, pentil, izopentil, hexil, isohexil.

Se înțelege prin radical cicloalchil C₃-C₇ radicalul hidrocarbonic ciclic saturat, în particular, radicalul ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil.

Se înțelege prin halogen atomul de clor, brom, iod sau fluor.

În descriere se folosesc următoarele abrevieri:

Phe: fenil,

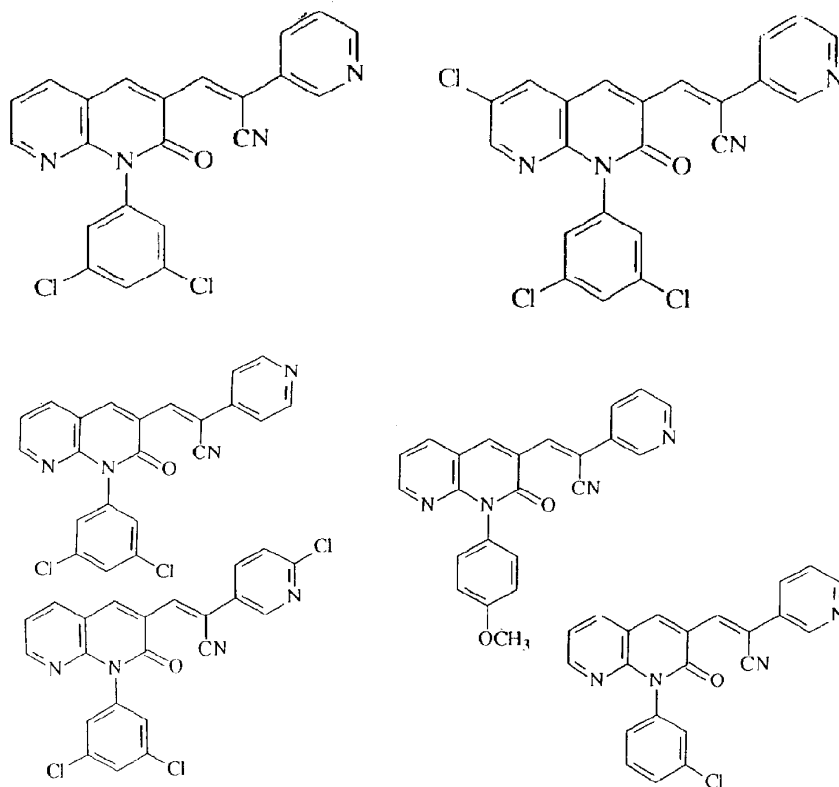
i-Pr: izopropil (1-metiletil),

Bn: benzil,
Py: piridil,
Thz: tiazol.

În prezenta invenție vom folosi o compoziție cu formula (1), în care sunt realizate cel puțin, una din următoarele condiții:

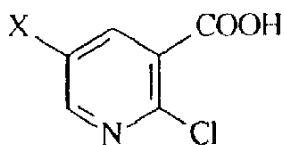
- X reprezintă atom de hidrogen,
- X reprezintă atom de clor,
- Y reprezintă atom de oxigen,
- R reprezintă piridina,
- R reprezintă clorpiridina,
- R₁ reprezintă radical CN,
- R₂ reprezintă grupa 3,5-diclorfenil,
- R₂ reprezintă grupa 4-metoxifenil,
- R₂ reprezintă grupa 3-clorfenil.

Compozițiile din invenție, îndeosebi cele preferențiale sunt alese dintre produsele cu formulele:



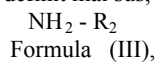
Conform invenției, compozițiile cu formula (1) pot fi sintetizate în felul următor:

Reacția acidului 2-clornicotinic cu formula (II) sau a unui din esterii săi



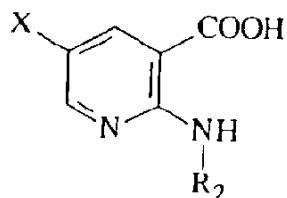
Formula (II),

în care X este definit mai sus, cu o amină cu formula (III)



în care R₂ este definit mai sus,

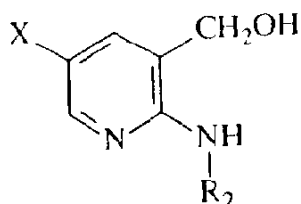
prin încălzire fără solvent sau într-un solvent cum este toluenul sau xilenul sau alcoolul, de exemplu, duce la acidul 2-aminonicotinic cu formula (IV) sau la unul din esterii săi



Formula (IV)

în care X și R_2 sunt definiți mai sus, conform unui procedeu cunoscut.

Prin reducere cu ajutorul unui reductor clasic, ca de exemplu, hidrura dublă de aluminiu și litiu într-un solvent organic, ca de exemplu, tetrahydrofuranul sau eterul etilic a acidului cu formula (IV) sau a unuia din esterii săi, ca, de exemplu, metilic sau etilic, se obține alcool cu formula (V):

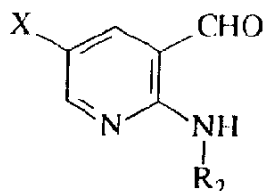


Formula (V),

în care X și R_2 sunt definiți mai sus.

În cazul în care R_2 este purtătorul unei substituții sensibile la diferiți reductori, ca, spre exemplu, nitro sau ciano, se alege reducerea esterului cu reductor care păstrează această substituție, de exemplu, borohidruza de litiu preparată "in situ", inițiala fiind borohidruza de potasiu și clorura de litiu în tetrahydrofuran sau borohidruza de sodiu în dioxan.

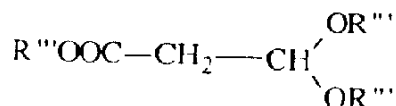
Oxidarea cu ajutorul unui oxidant moale, ca, de exemplu, MnO_2 într-un solvent organic, ca diclorometan sau cloroform, toluen sau xilen, la o temperatură cuprinsă între 20 și 80 °C, a alcoolului cu formula (V) duce la aldehida nicotinică cu formula (VI)



Formula (VI),

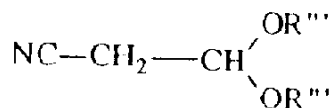
în care X și R_2 sunt definiți mai sus.

Reacția alhidei cu formula (VI) cu dialcoxipropionatul de alchil cu formula (VII)



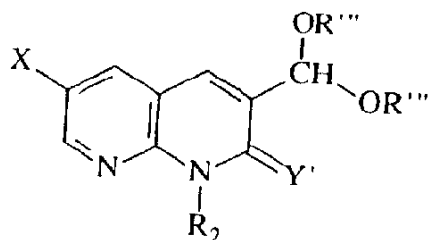
Formula (VII),

în care R''' reprezintă radical alchil inferior care conține de la 1 până la 6 atomi de carbon, optimal fiind radicalul metil, sau și cu dialcoxipropionitrilul cu formula (VII')



Formula (VII'),

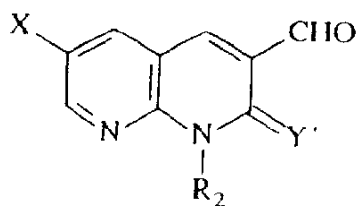
în care R''' are aceeași semnificație ca și în formula (VII), în tetrahidrofuran în prezența alcoolatului de sodiu sau de potasiu face posibilă obținerea derivaților cu formula (VIII):



Formula (VIII)

în care X, R₂ și R''' sunt definiți mai sus, Y reprezintă atom de oxigen, în cazul când reacția se realizează cu compusul cu formula (VII), sau grupa NH, în cazul când reacția se realizează cu compusul cu formula (VII').

Derivații dialchil acetal cu formula (VIII) se vor hidroliza, de exemplu, prin acțiunea acidului clorhidric într-un solvent, ca tetrahidrofuran, pentru obținerea aldehidei cu formula (IX)



Formula (IX)

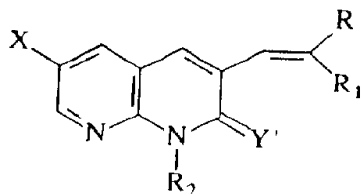
în care X, R₂ și Y' sunt definiți mai sus.

Acțiunea aldehidelor cu formula (IX) cu un metilen activ cu formula (X)



Formula (X),

în care R și R₁ au aceeași definiție ca și în formula (I), conform metodelor clasice de reacție Knoevenagel, prin încălzire într-un alcool, ca metanol sau etanol, în prezența piperidinei sau alcoolatului de sodiu sau de potasiu sau carbonatului de sodiu sau de potasiu duce la compușii cu formula (XI)

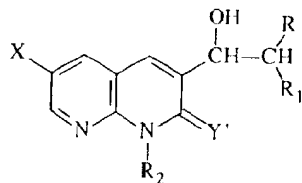


Formula (XI),

în care X, R, R₁, Y' și R₂ sunt definiți mai sus.

Acești derivați cu formula (XI) sunt derivați cu formula (I), iar derivații cu formula (XI), în care Y' reprezintă atom de oxigen, prin tratarea cu P₄S₁₀ în xilen la refluxare pot conduce la derivații cu formula (I), în care Y reprezintă atom de sulf. Derivații cu formula (I), în care R₂ are funcție nitro, pot fi reduși în derivații în care R₂ posedă o funcție amino.

În unele cazuri reacția aldehidei cu formula (IX) cu nitrilul cu formula (X) în loc să conducă direct la compuși etilenici cu formula (XI) duce la compuși hidroxilici cu formula (XII)



Formula (XII),

în care X, R, R₁, Y' și R₂ sunt definiți mai sus.

În acest caz derivații cu formula (XII) sunt deshidratați în compuși cu formula (XI) prin procedee cunoscute de specialiștii din domeniu, de exemplu, prin acțiunea anhidridei și acidului trifluoroacetic sau, de exemplu, a acidului paratoluensulfonic într-un solvent, ca diclorometan sau cloroform sau, de exemplu, toluen sau xilen la o temperatură cuprinsă între 20 și 130°C.

Compușii cu formula (I), asemenea celor definiți mai sus, ca și sărurile lor de adiție, în particular, sărurile de adiție farmaceutic acceptabile sunt înzestrate cu o foarte bună activitate de antiproliferare.

Aceste proprietăți justifică aplicarea lor în terapeutică și inventia are, de asemenea, ca obiect, produsele ca cele definite prin formula (I) de mai sus, la fel ca și sărurile sale de adiție, îndeosebi cele farmaceutic acceptabile în calitate de medicamente.

Sărurile de adiție ale diferitor compuși cu formula (I) se pot obține prin reacția acestor compuși cu un acid mineral sau organic, conform procedurii cunoscut ca atare. Printre acizii folosiți cu acest efect se pot cita acizii clorhidric, bromhidric, sulfuric, fosforic,

4-toluensulfonic, metansulfonic, ciclohexilsulfamic, oxalic, succinic, formic, fumaric, maleic, citric, aspartic, cinamic, lactic, glutamic, N-acetilaspatic, N-acetilglutamic, ascorbic, malic, benzoic, nicotinic și acetic.

Astfel, invenția protejează, de asemenea, compoziția farmaceutică caracterizată prin aceea că conține o cantitate farmaceutic eficientă de cel puțin un compus cu formula (I), asemenea celui definit mai sus, sau una din sărurile sale de adiție farmaceutic acceptabile, eventual, încorporată într-un excipient, conductor sau suport farmaceutic acceptabil.

Aceste compoziții pot fi administrate pe cale bucală, rectală, parenterală, transdermală sau oculară.

Aceste compoziții pot fi solide sau lichide și sunt prezentate sub forme farmaceutice ușor utilizabile în medicina umană, ca, de exemplu, comprimate simple sau drajefiate, gelule, granulate, supozitorii, preparate injectabile, sisteme transdermale și colire. Ele se prepară, conform procedeelelor cunoscute. Originea activă, constituită printr-o cantitate farmaceutic eficientă de cel puțin un compus cu formula (I) definit mai sus sau de una din sărurile sale de adiție, poate fi încorporată în excipienți de obicei folosiți în compozițiile farmaceutice, asemenea talcului, gumei arabice, lactozei, amidonului, stearatului de magneziu, polividonului, derivaților de celuloză, untului de cacao, gliceridelor semi-sintetice, conductorilor apoși sau neapoși, substanțelor grase de origine animală sau vegetală, glicolilor, diverșilor agenți umectabili, dispersanților sau emulsionanților, gelurilor de silicon, diferiților polimeri sau copolimeri, conservanților, aromelor și coloranților.

Invenția protejează, de asemenea, compoziția farmaceutică antiproliferativă care face posibilă, în special, tratarea favorabilă a tuturor patologiilor datorate proliferării celulare, compoziția fiind caracterizată prin aceea că conține o cantitate farmaceutic eficientă de cel puțin un compus cu formula (I) sus-citat sau de una din sărurile sale de adiție farmaceutic acceptabile, eventual, încorporată într-un excipient, conductor sau suport farmaceutic acceptabil.

Invenția protejează, de asemenea, procedeul de preparare a compoziției farmaceutice, caracterizat prin aceea că se încorporează o cantitate farmaceutic eficientă de cel puțin un compus cu formula (I) sau de una din sărurile sale farmaceutic acceptabile într-un excipient, conductor sau suport farmaceutic acceptabil. Conform procedeelelor de realizare, se prepară o compoziție farmaceutică cu activitate de antiproliferație care face posibilă, în special, tratarea favorabilă a cancerului, psoriazei, aterosclerozei, fenomenelor de restenoză sau oricărei alte patologii datorate proliferării celulare.

Conform unei variante de realizare, se prepara o compoziție sub formă de gelule sau de comprimate în doze de la 1 mg până la 1000 mg sau sub forme de preparate injectabile în doze de la 0,1 mg până la 500 mg. Se pot, de asemenea, utiliza formele de - supozitorii, pomade, creme, geluri, preparate în aerosoli sau colire.

Invenția protejează și metoda de tratament terapeutic al mamiferelor, caracterizată prin aceea că mamiferelor li se administrează o cantitate farmaceutic eficientă de cel puțin un compus cu formula (I) definit mai sus sau de una din sărurile sale de adiție farmaceutic acceptabile. Conform unei variante de realizare a metodei de tratament, compusul cu formula (I) fie singur, fie în combinație cu un excipient farmaceutic acceptabil este exprimat în gelule sau comprimate în doze de la 1 mg până la 1000 mg pentru administrare pe cale orală, sau sub formă de preparate injectabile în doze de la 0,1 mg până la 500 mg, sau și sub formă de supozitorii, pomade, creme, geluri, preparate în aerosoli sau colire.

În terapeutică umană și veterinară compușii cu formula (I) și sărurile lor pot fi administrate, singure sau în combinație cu un excipient fiziologic acceptabil sub orice formă, în particular pe cale orală sub formă de gelule sau de comprimate, sau pe cale parenterală sub formă de soluție injectabilă. Alte forme de administrare ca supozitoriile, pomadele, cremele, gelurile, preparatele în aerosoli sau colire pot fi examinate.

După cum reiese clar din esul de farmacologie prezentat la sfârșitul descrierii, compușii, conform invenției, pot fi administrați în terapeutică umană în indicațiile sus-citate pe cale orală sub formă de comprimate sau gelule în doze de la 1 mg până la 1000 mg sau pe cale parenterală sub formă de preparate injectabile în doze de la 0,1 până la 500 mg în una sau mai multe prize zilnice pentru un adult cu greutatea între 60 și 70 kg.

În terapeutică veterinară doza zilnică folosită este între 0,1 și 100 mg la kg.

Alte caracteristici și avantaje ale invenției se vor înțelege mai bine, citind exemplele care urmează, ele nefiind limitative, dar date ca ilustrație.

Exemplul 1: 2-(3-trifluormetilfenil)amino-3-hidroximetilpiridină

Formula (V): X = H;

R₂ = 3-CF₃ fenil

În 52 g de suspensie de hidură dublă de aluminiu și de litiu în 1000 ml de eter etilic anhidru se adaugă cu picătura 200 g soluție de acid 2-(3-trifluormetilfenil)aminonicotinic în 500 ml de tetrahidrofuran anhidru. La sfârșitul adiției amestecul de reacție se lasă să se refluxeze 3 ore. După răcire, surplusul de hidură dublă se distruge prin adiția acetatului de etil, apoi a soluției apoase saturate de sulfat de sodiu. Precipitatul format se usucă și se spală cu eter. Filtratul colectat se evaporă în vid și se obțin 185,2 g de 2-(3-trifluormetilfenil) amino-3-hidroximetilpiridină sub formă de cristale cu temperatura de topire 103 - 105°C.

Conform acestui procedeu, se prepară următorii derivații cu formula (V):

Exemplul	X	R ₂	P.t. (°C)	Rdt(%)
2	H	fenil	ulei	95
3	H	4-F Phe	89-90	88
4	H	3-SCH ₃ Phe	ulei	95
5	H	2,5-F Phe	71-74	98
6	H	3-OCH ₃ Phe	94-95	98
7	H	3-Cl Phe	114-115	94
8	H	4-Cl Phe	124-126	95
9	H	3,5-Cl Phe	149	90
10	H	4-OCH ₃ Phe	93	86,5
11	H	3-CH ₃ Phe	ulei	92
12	H	4-CH ₃ Phe	ulei	98

Exemplul 13: 2-(3-cianofenil)amino-3-hidroximetilpiridină

Formula (V): X = H;

$R_2 = 3\text{-CN fenil}$

În 39,3 g de soluție de 2-(3-cianfenil)aminonicotinat de metil în 600 ml de tetrahidrofuran care conține 10 g de borohidruță de potasiu se adaugă în cantități mici, agitând 8 g de clorură de litiu. La sfârșitul adității amestecul se lasă să se refluxeze 4 ore apoi se concentrează în vid. După aditia apei și gheții reziduul obținut, se extrage cu eter și faza eterică se spală cu apă apoi se usucă cu sulfat de sodiu. După evaporarea eterului se obțin 31,6 g de 2-(3-cianofenil)amino-3-hidroxiimetil piridină sub formă de cristale cu punctul de topire 126 °C.

Conform procedurii, s-au preparat următorii derivați cu formula (V):

Exemplul	X	R_2	P.t. (°C)	Rdt(5)
14	H	3-NO ₂ Phe	162	84
15	H	3-CN 4-Cl Phe	147	90
16	H	3-CN 4-F Phe	126	90
17	H	4-CN Phe	142	94
18	H	i-Pr	91	47
19	Cl	3,4-OCH ₃ Bn	127	78
20	Cl	3,4-Cl Phe	166	48
21	H	Ciclohexil	ulei	94

Exemplul 22: 2-(3-trifluormetilfenil)aminonicotinaldehidă.

Formula (VI): X = H;

$R_2 = 3\text{-CF}_3$ fenil.

În 185 g de soluție de 2-(3-trifluormetilfenil)amino-3-hidroxiimetilpiridină, preparată conform exemplului 1 în 2300 ml de cloroform, se adaugă în fracții mici 690 g de MnO₂. La sfârșitul adității se agit la temperatura camerei timp de 6 h. Mediul reacției se filtrează prin celită și filtratul se evaporă până la sec. Cristalele obținute, - 175 g, se recrystalizează în heptan. Astfel, se obțin 160 g de 2-3-trifluormetilfenil)amino nicotinaldehidă sub formă de cristale cu punctul de topire la 80-81 °C.

Conform acestui procedeu, au fost preparați următorii derivați cu formula (VI):

Exemplul	X	R_2	P.t. (°C)	Rdt (%)
23	H	fenil	77-78	80
24	H	3-CN Phe	153-154	60
25	H	4-F Phe	67-68	71
26	H	3-SCH ₃ Phe	63-64	70
27	H	2,5-F Phe	129-130	76
28	H	3-OCH ₃ Phe	65-66	75
29	H	3-Cl Phe	99-100	78
30	H	3-NO ₂ Phe	166	76
31	H	3-CH ₃ Phe	95-97	79
32	H	3-CN 4-Cl Phe	203	60
33	H	3-CN 4-F Phe	193	80
34	H	4-Cl Phe	101-102	60
35	H	3,5-Cl Phe	159	92
36	H	4-OCH ₃ Phe	84	54
37	H	2-Cl Phe	101	70
38	H	4-CH ₃ Phe	55-58	72
39	5-Cl	3,5-Cl Phe	183	81
40	H	4-CN Phe	166	93
41	H	i-Pr	ulei	84
42	5-Cl	3,4-OCH ₃ Bn	114	42
43	H	ciclohexil	ulei	73

Exemplul 44: 1-(3,5-diclorfenil)-1,2-dihidro-3-dimetoximetil-2-oxo-1,8-naftiridina

Formula (VIII): X = H;

$R''' = \text{CH}_3$;

Y' = O;

$R_2 = 3,5\text{-Cl fenil}$

Soluție de 42,7 g de 2-(3,5-diclorfenil)aminonicotinaldehidă, preparată conform exemplului 35 în 500 ml de tetrahidroforan care conține 35,6 g de 3,3 dimetoxipropionat de metil, și soluția de metilat de sodiu preparată din 5,5 g de sodiu în 100 ml de metanol se agit timp de 24 h la temperatura camerei. Amestecul de reacție se concentrează în vid, apoi se efectuează aditia apei și cristalele formate se usucă, se spală atent cu apă și se usucă din nou. Astfel, se obține 44,25 g de 1-(3,5-diclorfenil)- 1,2-dihidro-3-dimetoximetil-2-oxo-1,8-naftiridină sub formă de cristale albe cu punctul de topire 190 °C. Randamentul este de 75,7 %.

Conform acestui procedeu, se prepara următorii derivați cu formula (VIII):

Exemplul	X	R ₂	R'''	Y'	P.t.(°C)	Rdt(%)
45	H	4-OCH ₃ Phe	CH ₃	O	210	58
46	H	3-C Phe	CH ₃	O	112-118	70
47	H	2-C Phe	CH ₃	O	125	51
48	H	3-CH ₃ Phe	CH ₃	O	139	57
49	H	4-CH ₃ Phe	CH ₃	O	108	17
50	H	3-SCH ₃ Phe	CH ₃	O	155	78
51	H	4-CN Phe	CH ₃	O	152-153	64
52	H	fenil	CH ₃	O	146	58
53	H	3-CF ₃ Phe	CH ₃	O	143	67
54	H	3-NO ₂ Phe	CH ₃	O	198	55
55	Cl	3,5-C Phe	CH ₃	O	194	67
56	H	i-Pr	CH ₃	O	ulei	-
57	Cl	3,4-OCH ₃ Bn	CH ₃	O	123	49
58	H	ciclohexil	CH ₃	O	ulei	-

Exemplul 59: 1,2-dihidro-3-dimetoximetil-2-imino-1-(4-metoxifenil)-1,8-naftiridină

Formula (VIII): X = H;

R''' = CH₃;

Y' = NH;

R₂ = 4-OCH₃ fenil

Conform procedeuului folosit în exemplul 44, reeșind din 14,6 g de 2-(4-metoxifenil amino)nicotinaldehidă și 11,15 g de 3,3-dimetoxipropionitril (1,5 ech.) se obțin, după spălarea substanței solide obținute cu eter, 10,5 g de 1,2-dihidro-3-dimetoximetil-2-imino-1-(4-metoxifenil)-1,8-naftiridină sub forma unei substanțe solide albe fărâmicioase cu punctul de topire 167°C.

Randamentul constituie 50,6%.

Exemplul 60: [1-(3,5-diclorfenil)-1,2-dihidro-2-oxo-1,8-naftiridin-3-il] carboxaldehidă

Formula (IX): X = H;

Y' = O;

R₂ = 3,5-Cl fenil.

44,25 g de suspensie de 1-(3,5-diclorfenil)-1,2-dihidro-3-dimetoximetil-1,8-naftiridina, preparat conform exemplului 44, se agită la temperatura camerei în 450 ml de tetrahidrofuran și 66 ml de acid clorhidric apos de 10 % (1,5 ech.). Substanța solidă apărută în soluție se precipită. După 24 h amestecul de reacție se concentrează în vid și reziduul obținut se dizolvă în diclorometan; faza organică se spală cu bicarbonat de sodiu de 10%, apoi cu apă și se usucă cu sulfat de magneziu. După concentrația în vid, substanța solidă obținută se dizolvă în eter și se usucă; se obțin 35,3 g de [1-(3,5-diclorfenil)-1,2-dihidro-2-oxo-1,8-naftiridin-3-il]carboxaldehidă cu punctul de topire 250°C. Randamentul constituie 91%.

Conform procedeuului, au fost preparați următorii derivați cu formula (IX):

Exemplul	X	R ₂	Y'	P.t. (°C)	Rdt(%)
61	H	4-OCH ₃ Phe	O	245	95
62	H	3-Cl Phe	O	223	94
63	H	2-Cl Phe	O	238	90
64	H	3-CH ₃ Phe	O	244	86
65	H	4-CH ₃ Phe	O	234	60
66	H	3-SCH ₃ Phe	O	204	74
67	H	4-CN Phe	O	>250	83
68	H	Phe	O	>250	90
69	H	3-CF ₃ Phe	O	220	90
70	H	3-NO ₂ Phe	O	263	90
71	Cl	3,5-Cl Phe	O	240	83
72	H	i-Pr	O	88	33
73	Cl	3,4-OCH ₃ Bn	O	191	89
74	H	ciclohexil	O	192-194	26

Exemplul 75: [1,2-dihidro-1-(4-hidroxifenil)-2-oxo-1,8-naftiridin-3-il] carboxaldehidă

Formula (IX): X = H;

Y' = O;

R₂ = 4-OH fenil

10 g de [1-(4-metoxifenil)-1,2-dihidro-2-oxo-1,8-naftiridin-3-il]carboxaldehidă, preparată conform exemplului 61 se dizolvă în 300 ml de cloroform stabilizat în amilenă. Soluția se răcește până la - 30°C, apoi se adaugă picurând și agitând, la aceeași temperatură 71 ml de soluție de 1 M de BBr₃ în diclorometan. Soluția se lasă să se încălzească până la temperatura camerei, după aceea se agită timp de 15 h. Amestecul se supune hidrolizei prin adăugarea a 100 ml de apă, apoi precipitatul se filtrează, se spală cu apă, apoi cu izopropanol și se usucă. Astfel, se obțin 8,6 g de [1-(4-hidroxifenil)-1,2-dihidro-2-oxo-1,8-naftiridin-3-il] carboxaldehidă sub forma unei substanțe solide galbene cu punctul de topire >250°C. Randamentul constituie 90 %.

Exemplul 76: [1,2-dihidro-2-imino-1-(4-metoxifenil)-1,8-naftiridin-3-il] carboxaldehidă, clorhidrat

Formula (IX): X = H;

Y' = NH;

$R_2 = 4\text{-OCH}_3$ fenil.

10,9 g de 1,2-dihidro-3-dimetoximetil-2-imino-1-(4-metoxifenil)-1,8-naftiridină, preparată conform exemplului 59 se suspensează în 110 ml de tetrahidrofuran și se agită. După adăugarea a 18,5 ml de acid clorhidric apos de 10% (1,5 ech.), substanța din soluție trece treptat în precipitat. După 8 h substanța solidă se usucă și se spală cu puțin tetrahidrofuran. Astfel, se obțin 7,6 g de [1,2-dihidro-2-imino-1-(4-metoxifenil)-1,8-naftiridin-3-il]carboxildehydă, clorhidrat sub formă de substanță solidă galben-pală cu punctul de topire 170°C. Răndamentul constituie 72%.

Exemplul 77: 3-[1-(3,5-diclorfenil)-1,2-dihidro-2-oxo-1,8-naftiridin-3-il]-3-hidroxi-2-(3-piridil) propionitril

Formula (XII): X = H;

Y' = O;

$R_2 = 3,5\text{-Cl}$ fenil;

R = 3-piridil;

$R_1 = \text{CN}$.

5,7 g de [1-(3,5-diclorfenil)-1,2-dihidro-2-oxo-1,8-naftiridin-3-il] carboxaldehydă, preparată conform exemplului 60, se pun în suspensie în 60 ml de etanol cu 2,33 ml de 3-piridilacetoneitril (1,2 ech.) și câteva picături de piperidină. Se lasă să se refluxeze 4 h, apoi se răcește. Substanța solidă formată se usucă și se spală cu etanol. Astfel se obțin 7,2 g de 3-[1-(3,5-diclorfenil)-1,2-dihidro-2-oxo-1,8-naftiridin-3-il]-3-hidroxi-2-(3-piridil) propionitril sub formă de substanță solidă albă cu punctul de topire 260°C. Răndamentul constituie 91%.

Exemplul 78: 3-[1-(3,5-diclorfenil)-1,2-dihidro-2-oxo-1,8-naftiridin-3-il]-2-(3-piridil)-2-propionitril

Formula (I): X = H;

Y = O;

$R_2 = 3,5\text{-Cl}$ fenil;

R = 3-piridil;

$R_1 = \text{CN}$.

3 g de 3-[1-(3,5-diclorfenil)-1,2-dihidro-2-oxo-1,8-naftiridin-3-il]-3-hidroxi-2-(3-piridil)propionitril, preparat conform exemplului 77 se pun în suspensie în 20 ml de diclorometan. Se adaugă 1,05 ml de acid trifluoracetic (2 ech.), se obține o soluție galbenă, trecând în galben-aprinsă cu creșterea temperaturii după adăugarea a 1,44 ml de anhidridă trifluoracetică (1,5 ech.). Această soluție se agită o oră după ce se adaugă apă; faza organică se decantează, se spală cu soluție de bicarbonat de sodiu de 10%, apoi cu apă și se usucă cu sulfat de magneziu. După concentrarea în vid substanța solidă obținută se spală cu eter și se usucă pentru a da 2,6 g de 3-[1-(3,5-diclorfenil)-1,2-dihidro-2-oxo-1,8-naftiridin-3-il]-2-(3-piridil)-2-propionitril sub formă de substanță solidă galbenă-aprinsă cu punctul de topire 261°C. Răndamentul constituie 91%.

Exemplul 79: 3-[1-(3,5-diclorfenil)-1,2-dihidro-2-oxo-1,8-naftiridin-3-il]-2-(2-piridil)-2-propionitril

Formula (I): X = H;

Y = O;

$R_2 = 3,5\text{-Cl}$ fenil;

R = 2-piridil;

$R_1 = \text{CN}$.

3,2 g de [1-(3,5-diclorfenil)-1,2-dihidro-2-oxo-1,8-naftiridin-3-il] carboxaldehydă, preparată conform exemplului 60 se amestecă în 30 ml de etanol cu 1,4 ml de 2-piridil acetoneitril (1,2 ech.) și câteva picături de piperidină.

După 3 h de reflux amestecul se răcește, precipitatul galben-aprins format se usucă și se spală cu etanol pentru a da 3,77 g de 3-[1-(3,5-diclorfenil)-1,2-dihidro-2-oxo-1,8-naftiridin-3-il]-2-(2-piridil)-2-propionitril sub formă de cristale galbene-aprinse după purificare prin cromatografie pe coloana de silice (eluant: diclorometan). Punctul de topire 319°C. Răndamentul constituie 70%.

Exemplul 80: 3-[1,2-dihidro-1-(4-metoxifenil)-2-oxo-1,8-naftiridin-3-il]-2-(4-piridil)-2-propionitril

Formula (I): X = H;

Y = O;

$R_2 = 4\text{-OCH}_3$ fenil;

R = 4-piridil;

$R_1 = \text{CN}$.

2,8 g de [1,2-dihidro-1-(4-metoxifenil)-2-oxo-1,8-naftiridin-3-il] carboxaldehydă, preparată conform exemplului 61, se adaugă la suspensie de 1,6 g de clorhidrat de 4-piridilacetoneitril (1 ech.) în 80 ml de etanol, care conține 0,253 g de sodiu (1,1 ech.). Amestecul de reacție se refluxează 3 h, apoi se răcește până la temperatura camerei. Substanța solidă formată se usucă, se spală cu etanol și cu apă, apoi se recristalizează în metoxietanol. Astfel, se obțin 1,3 g de 3-[1,2-dihidro-1-(4-metoxifenil)-2-oxo-1,8-naftiridin-3-il]-2-(4-piridil)-2-propionitril sub formă de cristale galbene aprinse cu punctul de topire 283°C. Răndamentul constituie 34,5%.

Exemplul 81: 3-[1-(3,5-diclorfenil)-1,2-dihidro-2-oxo-1,8-naftiridin-3-il]-2-(4-piridil)-2-propionitril

Formula (I): X=H; Y=O; $R_2=3,5\text{-Cl}$ Fenil; R=4-piridil; $R_1=\text{CN}$.

Conform procedurii folosit în exemplul 80, dar pornind de la 3,2 g de [1-(3,5-diclorfenil)-1,2-dihidro-2-oxo-1,8-naftiridin-3-il] carboxaldehydă, se obțin după recristalizare în metoxietanol 1,68 g de 3-[1-(3,5-diclorfenil)-1,2-dihidro-2-oxo-1,8-naftiridin-3-il]-2-(4-piridil)-2-propionitril sub forma unei substanțe solide galbene aprinse cu punctul de topire 256-257°C. Răndamentul constituie 40%.

Exemplul 82: 3-[1,2-dihidro-1-(4-metoxifenil)-2-oxo-1,8-naftiridin-3-il]-2-(3-piridil)-2-propionitril

Formula (I): X=H; Y=O; $R_2=4\text{-OCH}_3$ fenil; R=3-piridil; $R_1=\text{CN}$.

Conform procedurii folosit în exemplul 79, dar reeșind din 2,8 g de [1,2-dihidro-1-(4-metoxifenil)-2-oxo-1,8-naftiridin-3-il] carboxaldehydă, si 1,3 ml de 3-piridilacetoneitril (1,2 ech.), se obțin 2,5 g de substanță solidă galbenă, purificată prin cromatografie

pe coloana de silice (eluantul este diclorometan - eter etilic 9/1). Astfel, se obțin 1,5 g de 3-[1,2-dihidro-1-(4- metoxifenil)-2-oxo-1,8-naftiridin-3-il]-2- (3-piridil)-2-propennitril sub forma unei substanțe solide galbene aprinse cu punctul de topire 244°C. Randamentul constituie 40%.

Exemplul 83: 3-[1,2-dihidro-1-(4-metoxifenil)-2-oxo-1,8-naftiridin-3-il]-2-(2-piridil) - propennitril

Formula (I): X=H; Y=O; R₂=4-OCH₃ fenil; R=2-piridil; R₁=CN.

2,8 g de [1,2-dihidro-1-(4-metoxifenil)-2-oxo-1,8-naftiridin-3-il] carboxaldehida se pun în suspensie în 90 ml de etanol cu 1,2 ml de 2-piridilacetone (1,1 ech.). Se adaugă o soluție de 0,023 g de sodiu în 10 ml de etanol (0,1 ech.). Suspensia galbenă pală obținută se agită 24 h. Treptat ea devine de culoare galbenă aprinsă. Precipitatul format se usucă, se spală cu etanol, apoi cu eter. Astfel, se obțin 3,4 g de 3-[1,2-dihidro-1-(4-metoxifenil)-2-oxo-1,8-naftiridin-3-il]-2-(2-piridil)-2-propennitril sub forma unei substanțe solide galbene-oranj cu punctul de topire 251°C. Randamentul constituie 89,5 %.

Conform acestui procedeu, au fost preparați următorii derivați cu formula (I) :

Exemplul	X	R ₂	Y	R ₁	R	P.t.(°C)	Rdt (%)
84	H	3-Cl Phe	O	CN	2-Py	301	51
85	H	3-Cl Phe	O	CN	3-Py	256-258	25
86	H	2-Cl Phe	O	CN	3-Py	229-231	34
87	H	3-CH ₃ Phe	O	CN	2-Py	284	53
88	H	3-CH ₃ Phe	O	CN	3-Py	272	55
89	H	4-CH ₃ Phe	O	CN	3-Py	229-232	25
90	H	3-SCH ₃ Phe	O	CN	3-Py	242-244	81
91	H	3,5-Cl Phe	O	CN	CONH ₂	289	62
92	H	4-CN Phe	O	CN	3-Py	262	38
93	H	fenil	O	CN	3-Py	265	60
94	H	3,5-Cl Phe	O	CN	6-Cl 3-Py	263,5	44
95	H	3-CF ₃ Phe	O	CN	3-Py	189	13
96	H	3,5-Cl Phe	O	CN	2-Me 4-Thz	312	68
97	H	3-Cl Phe	O	CN	COOEt	214	88
98	H	2-Cl Phe	O	CN	COOEt	194	88
99	H	3-Cl Phe	O	CN	COOH	245	80
100	H	i-Pr	O	CN	3-Pyr	137-138	60
101	Cl	3,4-OCH ₃ Bn	O	CN	3-Pyr	208	31
102	H	3,5-Cl Phe	O	H	NO ₂	269	23
103	H	ciclohexil	O	CN	3-Pyr	216-218	58

Exemplul 104: [[1,2-dihidro-1-(3-metilfenil)-2-oxo-1,8-naftiridin-3-il]-metilena-3-il] oxindol

Formula (I): X=H; Y=O; R₂=3-CH₃ fenil;

Conform procedeuului folosit în exemplul 83, dar pornind de la 3 g de [1,2-dihidro-1-(3- metilfenil) -2-oxo-1,8-naftiridin-3-il] carboxaldehidă, preparată conform exemplului 64, dau 2,9 g de [[1,2-dihidro-1-(3-metilfenil)-2-oxo-1,8-naftiridin-3-il]-metilena-3-il] oxindol sub forma unei substanțe solide orange cu punctul de topire la > 310°C. Randamentul constituie 75 %.

Exemplul 105: 3-[1-(3,5-diclorfenil)-1,2-dihidro-2-tioxo-1,8-naftiridin-3-il]-2-(3-piridil)-2-propennitril

Formula (I): X=H; Y=S; R₂=3,5-Cl fenil; R=3-piridil; R₁=CN.

0,9 g de 3-[1-(3,5-diclorfenil)-1,2-dihidro-2-oxo-1,8-naftiridin-3-il]-2-(3-piridil)-2-propennitril preparate, conform exemplului 78, se refluxează în 15 ml de xilenă cu 0,23 g de pentasulfură de fosfor timp de 8 ore. Soluția se filtrează la cald și filtratul se readuce la temperatura camerei. Precipitatul format se usucă, se spală cu eter.

Astfel, se obțin 0,1 g de 3-[1-(3,5-diclorfenil)-1,2-dihidro-2- tioxo-1,8-naftiridin-3-il]- 2-(3-piridil)-2-propennitril sub forma unei substanțe solide orange cu punctul de topire 260-261 °C. Randamentul constituie 10%.

Exemplul 106: 3-[1,2-dihidro-1-(4-hidroxifenil)-2-oxo-1,8-naftiridin-3-il]-3-hidroxi-2-(3- piridil) propionitril

Formula (XII): X=H; Y=O; R₂=4-OH fenil; R=3-piridil; R₁=CN.

2,7 g de [1,2-dihidro-1-(4-hidroxifenil)-2-oxo-1,8-naftiridin-3-il] carboxaldehidă, preparată conform exemplului 75 se pun în suspensie în 90 ml de etanol cu 1,4 ml de 3-piridilacetone (1,3ech.). Se adaugă o soluție de 0,023g de sodiu în 10 ml de etanol (0,1 ech.). Suspensia galbenă obținută se agită 24 de ore. Precipitatul format se usucă , se spală, cu etanol apoi cu eter. Astfel, se obțin 3,2 g de 3-[1,2-dihidro-1-(4- hidroxifenil) -2-oxo-1,8-naftiridin-3-il]-3-hidroxi-2-(3-piridil) propionitril sub forma unei substanțe solide galbene cu punctul de topire 309°C. Randamentul constituie 87%.

Exemplul 107: 3-[1,2-dihidro-1-(3-nitrofenil)-2- oxo-1,8-naftiridin-3-il]-3-hidroxi-2-(3-piridil) - propionitril

Formula (XII): X=H; Y=O; R₂=3-NO₂ fenil; R=3-piridil; R₁=CN.

Conform procedeuului folosit în exemplul 83, dar pornind de la 0,3 g de [1-(3- nitrofenil)-1,2-dihidro-2- oxo-1,8-naftiridin-3-il] carboxaldehidă, se obțin 2,6 g de 3-[1,2-dihidro-1-(nitrofenil)-2-oxo-1,8-naftiridin-3-il]-3-hidroxi-2-(3-piridil)-propionitril sub forma unei substanțe solide galbene aprinse cu punctul de topire 197°C. Randamentul constituie 63%.

Exemplul 108 : 3-[6-clor-1-(3,5-diclorfenil)-1,2-dihidro-2-oxo-1,8-naftiridin-3-il]-3-hidroxi-2-(3-piridil) propionitril

Formula (XII): X=Cl; Y=O; R=3-piridil; R₁=CN; R₂=3,5-Cl Phe.

3,8 g de [6-clor-1-(3,5-diclorfenil)-1,2-dihidro-2-oxo-1,8-naftiridin-3-il] carboxaldehidă, preparata conform exemplului 71, se pun în suspensie în 140 ml de metanol cu 1,5 ml de 3-piridilacetoneitril (1,3ech). Se adaugă o soluție de 0,023 g de sodiu în 10 ml de metanol (0,1 ech.). Suspensia galbenă obținută se agită 24 de ore. Precipitatul format se usucă, se spală cu metanol, apoi cu eter. Astfel, se obțin 4,0 g de 3-[6-clor-1-(3,5-diclorfenil)-1,2-dihidro-2-oxo-1,8-naftiridin-3-il]-3-hidroxi-2-(3-piridil) propionitril sub forma unei substanțe solide galbene cu punctul de topire 242°C. Randamentul constituie 84%.

Exemplul 109: 3-[1,2-dihidro-1-(4-hidroxifenil)-2-oxo-1,8-naftiridin-3-il]-2-(3-piridil)-2-propionitril

Formula (I): X=H; Y=O; R₂=4-OH fenil; R=3-piridil; R₁=CN

2,5 g de 3-[1,2-dihidro-1-(4-metoxifenil)-2-oxo-1,8-naftiridin-3-il]-2-(3-piridil)-2-propionitril preparat, conform exemplului 82, se dizolvă în 100 ml de cloroform stabilizat cu amilenă. Soluția galbenă se răcește până la -40°C, apoi se adaugă cu picătura, agitând, la această temperatură 13,2 ml de soluție 1M de BBr₃ în diclorometan (2ech.). Se lasă să revie la temperatura camerei și agitația continuă timp de 15 ore. Mediul reacției se hidrolizează prin adăugarea a 100 ml de apă, apoi faza apoasă se separă, se extrage de mai multe ori cu diclorometan. Precipitatul apărut se usucă, se spală cu acetonă și se usucă din nou. Astfel, se obțin 0,21 g de 3-[1,2-dihidro-1-(4-hidroxifenil)-2-oxo-1,8-naftiridin-3-il]-2-(3-piridil)-2-propionitril sub forma unei substanțe solide galbene cu punctul de topire >317°C. Randamentul constituie 9%.

Exemplul 110: 3-[6-clor-1-(3,5-diclorfenil)-1,2-dihidro-2-oxo-1,8-naftiridin-3-il]-2-(3-piridil)-2-propionitril

Formula (I): X=Cl; Y=O; R₂=3,5-Cl fenil; R=3-piridil; R₁=CN.

Conform procedurii folosită în exemplul 78, dar reeșind din 2,1 g de 3-[6-clor-1-(3,5-diclorfenil)-1,2-dihidro-2-oxo-1,8-naftiridin-3-il]-3-hidroxi-2-(3-piridil) propionitril, preparat conform exemplului 108, se obțin 1,9 g de 3-[6-clor-1-(3,5-diclorfenil)-1,2-dihidro-2-oxo-1,8-naftiridin-3-il]-2-(3-piridil)-2-propionitril sub forma unei substanțe solide galbene aprinse cu punctul de topire 279°C. Randamentul constituie 94 %.

Exemplul 111: 3-[1,2-dihidro-1-(3-nitrofenil)-2-oxo-1,8-naftiridin-3-il]-2-(3-piridil)-2-propionitril

Formula (I): X=H; Y=O; R₂=3-NO₂ fenil; R=3-piridil; R₁=CN.

Conform procedurii folosită în exemplul 78, dar reeșind din 4,2 g de 3-[1,2-dihidro-1-(3-nitrofenil)-2-oxo-1,8-naftiridin-3-il]-3-hidroxi-2-(3-piridil) propionitril, preparat conform exemplului 107, se obțin după purificare pe coloana de silice (eluant: diclorometan) 0,7 g de 3-[1,2-dihidro-1-(3-nitrofenil)-2-oxo-1,8-naftiridin-3-il]-2-(3-piridil)-2-propionitril sub forma unei substanțe solide galbene aprinse cu punctul de topire 272-274°C. Randamentul constituie 18%.

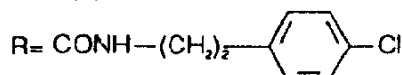
Exemplul 112: 3-[1-(3-aminofenil)-1,2-dihidro-2-oxo-1,8-naftiridin-3-il]-2-(3-piridil)-2-propionitril

Formula (I): X=H; Y=O; R₂=3-NH₂ fenil; R=3-piridil; R₁=CN.

0,5 g de 3-[1,2-dihidro-1-(3-nitrofenil)-2-oxo-1,8-naftiridin-3-il]-2-(3-piridil)-2-propionitril, preparat conform exemplului 111, se pun în suspensie în 15 ml de metanol și 10 ml de apă în prezența a 0,5 g de praf de fier. Suspensia se încălzește până la 50°C și se adaugă cu picătura 0,5 ml de acid clorhidric concentrat. Amestecul de reacție se lasă 45 de minute să se sedimenteze, apoi se răcește până la temperatura camerei. Fierul rămas se elimină, filtratul diluat cu apă se tratează cu 0,5 g de carbonat de potasiu și se extrage în diclorometan. Faza organică se decantează, se spală în apă, se usucă și se concentrează. După purificare pe coloana de silice (eluant: diclorometan/ metanol 98,5/1,5) se obține 0,2 g de 3-[1-(3-aminofenil)-1,2-dihidro-2-oxo-1,8-naftiridin-3-il]-2-(3-piridil)-2-propionitril sub forma unei substanțe solide galben-aprinse cu punctul de topire 280°C. Randamentul constituie 40%.

Exemplul 113: N-2-(4-clorfenil)etil cianacetamida

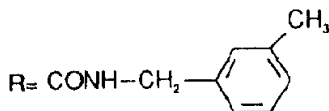
Formula (X): R₁=CN;



5,6 g de cianacetat de etil și 7,8 g de 4-clorofenilamină se refluxează 9 ore în 50 ml de etanol. Se obține o soluție, care formează după concentrare și răcire un reziduu cristalin. Acesta se depune cu eter, se usucă, se spală cu eter. Astfel, se obțin 7,8 g de N-2-(4-clorfenil)etilcianacetamidă sub forma unei substanțe solide albe cu punctul de topire 122°C. Randamentul constituie 70 %.

Exemplul 114: N-(3-metilfenil)metilcianacetamida

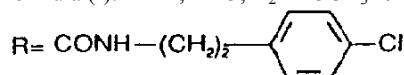
Formula (X): R₁=CN;



5,6 g de cianacetat de etil și 6,06 g de 3-metilbenzil amină se refluxează 9 ore în 40 ml de etanol. Se obține o soluție, care formează după răcire un precipitat, care se usucă, se spală cu etanol și cu eter. Astfel, se obțin 4,8 g de N-(3-metilfenil)metilcianacetamidă sub forma unei substanțe solide albe cu punctul de topire 115°C. Randamentul constituie 51 %.

Exemplul 115: N-[2-(4-clorfenil)etil]-2-ciano-3-[1,2-dihidro-1-(4-metoxifenil)-2-oxo-1,8-naftiridin-3-il]-2-propionamidă

Formula (I): X=H; Y=O; R₂=4-OCH₃ fenil; R₁=CN.

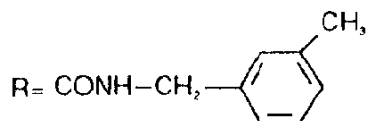


1,4 g de [1,2-dihidro-1-(4-metoxifenil)-2-oxo-1,8-naftiridin-3-il] carboxaldehidă și 1,1 g de N-[2-(4-clorfenil)etil]cianacetamidă (1ech.), preparate conform exemplului 113 se amestecă în soluția de 100 ml de tetrahidrofuran. Se adaugă 0,7 g de carbonat de potasiu (1ech.), și amestecul de reacție se agită la temperatura camerei 24 h. Partea insolubilă se filtrează, filtratul se

concentrează și reziduul se încălzește în izopropanol. După filtrarea la cald se obțin 0,87 g de N-[2-(4-clorfenil)etil] 2-ciano-3-[1,2-dihidro-1-(4-metoxifenil)-2-oxo-1,8-naftiridin-3-il]-2-propenamidă sub forma unei substanțe solide galbene cu punctul de topire 242°C. Randamentul constituie 36 %.

Exemplul 116: N- (3-metilfenil)metil 2-ciano-3-[1,2-dihidro-1-(4-metoxifenil)-2-oxo -1,8-naftiridin-3-il]- 2-propenamidă

Formula (I): X=H; Y=O; R₂=4-OCH₃ fenil; R₁=CN.



Conform procedului din exemplul 115, dar pornind de la 2,8 g de [1,2 - dihidro-1-(4-metoxifenil)-2-oxo-1,8-naftiridin-3-il]carboxaldehidă și 1,9 g de N-(3-metilfenil) metilcianacetamidă (1ech.) preparată conform exemplului 114, interacționează pentru a da, după purificare pe coloana de silice (eluant: ciclohexan/acetat de etil 5/5) și recristalizare din izopropanol, 0,43 g de N-(3-metilfenil)metil 2-ciano-3-[1,2-dihidro-1-(4-metoxifenil)-2-oxo-1,8-naftiridin-3-il]- 2- propenamidă sub forma unei substanțe solide galbene cu punctul de topire 188°C. Randamentul constituie 9,5%.

FARMACOLOGIE

Măsurarea inhibiției proliferării celulare fibroblastes balb c 3T3, indusă printr-un factor de creștere în celulele musculare netede ale aortei șobolanului

1.Principiul

Inhibiția proliferării celulare indusă printr-un factor de creștere (exemplu: PDGF), se evaluează prin măsurarea încorporării de ³H-timidină în fibroblastes balb c 3T3.

II. Procedeu

Fibroblastes balb c 3T3 se cultivă la 37 °C în 5% de CO₂, până la confluență, apoi se plasează timp de 24 de ore în liniște într-un mediu sărac în ser. Ele în continuare se pregătesc timp de o oră prin molecula pentru testare, apoi se stimulează 24 de ore printr-un factor de creștere (exemplu: PDGF). Încorporarea de ³H-timidina se efectuează timp de ultimele 2 ore. Toate aceste etape se efectuează la 37°C, în 5% de CO₂.

Reacția se termină prin aspirarea mediului reacției, detașarea celulelor, apoi filtrarea celulelor moarte prin filtre din fibre de sticlă.

III.Exprimarea rezultatelor

Rezultatele se exprimă în procente de inhibiție a stimulării de la încorporarea de ³H-timidină datorită acțiunii factorului de creștere.

Rezultatele obținute demonstrează că compușii cu formula (I) inhibă considerabil proliferarea fibroblastes balb c 3T3 stimulate cu PDGF.

Produsul din
exemplul (nr.)

% inhibiției de la încorporarea de ³H-timidină stimulată cu PDGF în
fibroblastes balb c 3T3

Produsul din exemplul (nr.)	1E-6M	1E-7M	C150 0,3mM
78	95		
79	76		
80	24		
81	64	26	0,2mM
82	55		
83	48		
85	82	24	
86	66		
87	63		
88	59		
89	24		
92		29	
93	41		
94	65		
95	38		
100	17		
103	51		
109		18	
110		54	
111	57		

TOXICOLOGIE

Cercetările preliminare au demonstrat o toleranță bună a compușilor cu formula (I) până la doza de 300 mg/kg, administrată șobolanilor pe cale intraperitoneală și orală .