(19)11
HU

MAGYAR KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS TALÁLMÁNYI HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:
205 356 B

(21) A bejelentés száma: 2684/89
(22) A bejelentés napja: 1989. 05. 25.
(30) Elsőbbségi adatok:
198 201 1988. 05. 25. US
198 207 1988. 05. 25. US

(51) Int. Cl.[5]
C 07 D 471/04
A 61 K 31/395

(40) A közzététel napja: 1990. 01. 29.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi Közlönyben: 1992. 04. 28. SZKV 92/04

(72) Feltalálók:
Shih, Chuan, Indianapolis, Indiana (US)
Taylor, Edward C., Princeton, New Jersey (US)

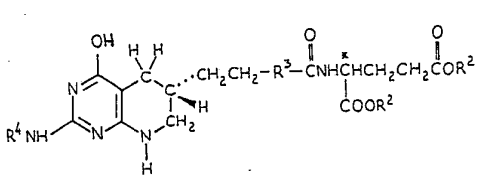
(73) Szabadalmasok:
The Trustees of Princeton University, Princeton, New Jersey (US)
Eli Lilly and Co., Indianapolis, Indiana (US)

(54) ## Eljárás N-[5,6,7,8-tetrahidropirido(2,3-d)pirimidin-6-il-alkanoil]-glutaminsav-származékok és az ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására

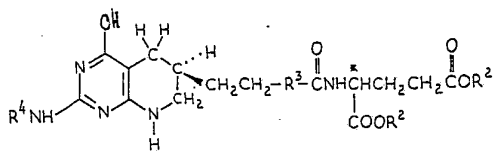
(57) KIVONAT

Eljárás (IA) és (IB) általános képletű N-[5,6,7,8-tetrahidropirido(2,3-d)pirimidin-6-il-alkanoil]-glutaminsav-származékok és gyógyszerészetileg elfogadható sóik előállítására, a képletben
R^2 hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport,
R^3 szén-szén kötés, 1–4 szénatomos alkiléncsoport, ciklohexiléncsoport vagy (a) általános képletű csoport,
R^4 hidrogénatom vagy 1–5 szénatomos alkanoil-csoport,
Q jelentése –S– vagy –O– atom, és
a csillaggal (*) jelölt szénatomnál a konfiguráció S.

Az (IA) és (IB) általános képletű vegyületek emlősöknél neoplasztikus fejlődések gátlására alkalmasak.



(IA)



(IB)

HU 205 356 B

A találmány N-[5,6,7,8-tetrahidropirido(2,3-d)-pirimidin-6-il-alkanoil]-glutaminsav-származékok és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására vonatkozik.

A találmány tárgya közelebbről megjelölve eljárás az (IA) és (IB) általános képletű glutaminsav-származékok diasztereomer elegyeinek az előállítására. Ezekben a képletekben

R^2 hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport,

R^3 szén-szén kötés, 1–4 szénatomos alkiléncsoport, ciklohexiléncsoport vagy (a) általános képletű csoport,

R^4 hidrogénatom vagy aminocsoportot védő 1–5 szénatomos alkanoilcsoport,

Q jelentése –S– vagy –O– atom,

a csillaggal (*) jelölt szénatomnál a konfiguráció S.

Az (IA) és (IB) általános képletű vegyületek gátolják egy vagy több olyan enzim hatását, amelyek folsavat és különösen az anyagcserével kapcsolatos (metabolitikus) folsavszármazékot hasznosítanak alapanyagként. Így ezek a vegyületek egymagukban vagy kombinációban alkalmazhatók olyan kóros szövetképződések (neoplazmák) fejlődésének a gátlására, amelyek egyébként függenek az így gátolt enzimektől.

A találmány kiterjed az (IA) és (IB) általános képletű vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható sóinak az előállítására, valamint a gyógyszerkészítmények előállítására is, amelyek ezeket a vegyületeket tartalmazzák hatóanyagokként.

Az itt használt alkiléncsoport megjelölés 1–4 szénatomos kétértékű egyenes vagy elágazó láncú alifás csoportot, így metilén-, etilén-, trimetilén-, tetrametilén-, 1,1-propilidén-, 2,2-propilidén-, 1,2-propándiil-, 2,3-butándiil-csoportot és hasonló csoportokat képvisel. Ehhez hasonlóan a ciklohexiléncsoport 6 szénatomos kétértékű cikloalkáncsoportokat jelöl, így az 1,2-ciklohexilén-, 1,3-ciklohexilén- és az 1,4-ciklohexilén-csoportokat.

Az itt alkalmazott R^2 és R^4 védőcsoportok, amelyek általában nem találhatók a végeredményként kapott gyógyászati hatású vegyületekben, de amelyeket szándékosan beviszünk a szintézis egy szakaszába egy olyan csoport megvédésére, amely máskülönben reakcióba léphetne a kémiai műveletek folyamán, és amelyeket ezután a szintézis későbbi fázisában eltávolítunk. Mivel ilyen védőcsoportokat tartalmazó vegyületek elsősorban kémiai közbenső termékekként fontosak (bár egyes származékok biológiai hatással is rendelkeznek), ezek szerkezete nem döntő jelentőségű. Ilyen védőcsoportok képzésére és eltávolítására szolgáló számos reakció le van írva alapul szolgáló munkákban. Ilyen irodalmi helyek például a következők:

„Protective Grups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York, 1973;

Greene, Th. W. „Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, New York, 1981;

„The Peptides", Vol. I, Schröder and Lubke, Academic Press, London and New York, 1965;

„Methoden der organischen Chemie", Houben–Weyl, 4th Edition, Vol. 15/I, Georg Thime Verlag, Stuttgart 1974.

Valamely karboxicsoportot megvédhetünk észtercsoportként, amelyet szelektíven eltávolíthatunk elég enyhe körülmények között úgy, hogy nem bontjuk meg a molekula kívánt szerkezetét, különösen rövidszénláncú alkilészterként, így metil- vagy etilészterként és elsősorban olyan alkilészterként, amely elágazó az 1-es helyzetben, így terc-butilészterként.

Az aminocsoportokat hasonló módon védhetjük meg amidként acilcsoport felhasználásával, amelyet azután szelektíven eltávolíthatunk enyhe reakciókörülmények között. Erre a célra előnyös a formilcsoport, olyan rövid szénláncú alkanoilcsoport, amely elágazik az 1-es helyzetben, különösen tercier alkalnoilcsoport, így pivaloilcsoport vagy olyan rövid szénláncú alkanoilcsoport, amely az 1-es helyzetben helyettesítve van, például trifluor-acetil-csoport.

A találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek előnyös csoportját alkotják azok a származékok, amelyekben R^2 és R^4 jelentése hidrogénatom. Egy első előnyös alcsoport e csoporton belül azoknak a vegyületeknek a csoportja, amelyekben R^3 egy szén-szén kötés, metilén-, etilén-, trimetilén-, tetrametilén- vagy 1,4-ciklohexilén-csoport. Előnyös vegyületek ebben az alcsoportban az N-{3-[2-amino-4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido(2,3-d)pirimidin-6-il]-propio-il}-L-glutaminsav (R,S)- és (S,S)-diasztereomerjei; az N-{4-[2-amino-4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido-(2,3-d)pirimidin-6-il]-butiril}-L-glutaminsav; az N-{5-[2-amino-4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido(2,3-d)pirimidin-6-il]-pentanoil}-L-glutaminsav; az N-{6-[2-amino-4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido(2,3-d)pirimidin-6-il]-hexanoil}-L-glutaminsav; az N-{7-[2-amino-4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido(2,3-d) pirimidin-6-il]-heptanoil}-L-glutaminsav; és az N-{4-[2-(2-amino-4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido(2,3-d)-pirimidin-6-il)-etil]-ciklohex-1-il-karbonil}-L-glutaminsav és e vegyületek (R,S)- és (S,S)-diasztereomerjei.

Egy második előnyös alcsoportot alkotnak e csoporton belül azok a találmány szerinti eljárással előllítható vegyületek, amelyekben R^3 jelentése egy (a) általános képletű csoport, amelyben Q jelentése –S– atom. Az alcsoportba tartozó vegyületek közül elsősorban előnyösek az N-{5-[2-(2-amino-4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido-/2,3-d/pirimidin-6-il)-etil]-tien-2-il-karbonil}-L-glutaminsav; az N-{5-[4-(2-amino-4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido-/2,3-d/pirimidin-6-il)-etil]-tien-2-il-karbonil}-L-glutaminsav; az N-{5-[2-(2-amino-4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido-/2,3-d/pirimidin-6-il)-etil]-tien-3-il-karbonil}-L-glutaminsav; az N-{4-[2-(2-amino-4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido-/2,3-d/-pirimidin-6-il)-etil]-tien-3-il-karbonil}-L-glutaminsav; az N-{3-[2-(2-amino-4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido-/2,3-d/pirimidin-6-il)-etil]-tien-2-il-karbonil}-L-glutaminsav; az N-{2-[2-(2-amino-4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido-/2,3-d/pirimidin-6-il)-6-il)-etil]-tien-3-il-karbonil}-L-glutaminsav; és az N-{5-[2-(2-amino-4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido-/2,3-d/pirimidin-6-il)-

etil]-fur-2-il-karbonil}-L-glutaminsav (R,S)- és (S,S)-diasztereomerjei.

A találmány szerinti eljárással előállítható vegyületeket gyakran előnyösen használhatjuk gyógyszerészetileg elfogadható sók formájában. Az ilyen formák, ide számítva a hidrátokat is, gyakran kristályosak és előnyösek oldatok készítéséhez vagy gyógyszerkészítmények előállításához hatóanyagként. Bázisokkal alkotott gyógyszerészetileg elfogadható sókat alkálifémekkel, alkáliföldfémekkel, nem toxikus fémekkel, ammóniummal és mono-, di- és triszubsztituált aminokkal alkotnak a vegyületek. Ilyen sók például a nátrium-, kálium-, lítium-, kalcium-, magnézium-, alumínium-, cink-, ammónium-, trimetil-ammónium-, trietanol-ammónium-, piridínium- és helyettesített piridíniumsók.

Azokat a találmány szerinti vegyületeket, amelyekben R^3 jelentése alkiléncsoport vagy (a) általános képletű csoport, úgy állíthatjuk elő, hogy valamely (II) általános képletű vegyületet, amelyben

Z^1 és Z^2 külön-külön mindegyike hidrogénatomot vagy együtt szén-szén kötést alkot;

$R^{2'}$ karboxicsoportot védő csoportként 1–4 szénatomos alkilcsoport,

$R^{3'}$ szén-szén kötés vagy 1–4 szénatomos alkiléncsoport; vagy (a) általános képletű csoport; és

$R^{4'}$ aminocsoportot védő csoportként 1–5 szénatomos alkanoil-csoport

katalitikusan hidrogénezünk.

Alkalmas hidrogénező katalizátorok a nemesfémek és a nemesfémoxidok, így a palládium- vagy a platina-oxid, a ródium-oxid és ezek a fémoxidok vagy fémek szén vagy kalcium-oxid hordozóanyagra felvive.

A reakció során az (IA) és (IB) általános képletű vegyületek diasztereomerjeinek az elegyét kapjuk, ahol $R^{2'}$a fenti jelentésű karboxicsoportot védő csoport és $R^{4'}$a fenti jelentésű aminocsoportot védő csoport. Ezeket a védőcsoportokat ezután savas vagy lúgos hidrolízissel, például nátrium-hidroxiddal való kezeléssel, eltávolíthatjuk és így olyan (I) általános képletű vegyületeket kapunk, amelyekben R^2 és R^4 mindegyike hidrogénatom.

A (II) általános képletű vegyületeket a 87 308 921.3 számú európai nyilvánosságrahozatali iratban leírt módon állíthatjuk elő. Ennek során valamely (III) általános képletű vegyületet, amelyben X bróm- vagy jódatom és $R^{4'}$ jelentése a fent megadott, egy (IV) általános képletű vegyülettel, amelyben Z^1, Z^2, $R^{2'}$ és $R^{3'}$ jelentése a fentiekkel egyezik, reagáltatunk palládium/triszubsztituált foszfin katalizátor jelenlétében. A katalizátort Sakamoto írta le a Synthesis, 1983, 312. oldallal kezdődő irodalmi helyen.

Azokat a találmány szerinti vegyületeket, amelyekben R^3 ciklohexiléncsoport, valamely (V) általános képletű vegyület, amelyben $R^{4'}$ aminocsoportot védő csoport katalitikus hidrogénezésével állíthatjuk elő. Az (V) általános képletű vegyületeket, amelyekben R^1 jelentése –OH csoport, a 87 308 921.3 számú európai nyilvánosságrahozatali iratban ismertetett módon kapjuk.

Az (V) általános képletű vegyületek hidrogénezésénél alkalmazásra kerülő katalizátorok a nemesfémek és a nemesfémoxidok, így a palládium vagy a platina-oxid. Ily módon (VI) általános képletű vegyületekhez jutunk.

A (VI) általános képletű vegyületeket valamely (VII) általános képletű védett glutaminsav-származékkal kapcsoljuk, amelyben $R^{2'}$ valamely karboxicsoportot védő csoport, a WO 86/05 181 számú PCT nyilvánosságrahozatali iratban ismertetett módon, amelynek során hagyományos kondenzációs módszereket alkalmazunk a peptidkötések kialakítására, így a karboxicsoportot aktiváljuk vegyes anhidrid képzése útján, DCC-vel kezeljük, vagy difenil-klór-foszfonátot használunk. Az $R^{2'}$ és $R^{4'}$ védőcsoportokat ezután eltávolítjuk.

Egy más változat (II) általános képletű vegyületek előállítására a 87 308 921.3 számú európai nyilvánosságrahozatali iratban van leírva. Eszerint valamely (VII) általános képletű vegyületet, amelyben Z^1, Z^2 és $R^{4'}$ jelentése az előzőekben megadott, egy (IX) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, a képletben X brómvagy jódatom, míg $R^{2'}$ és Q jelentése az előzőekben megadott. A reakciót palládium/triszubsztituált foszfin katalizátor jelenlétében vitelezzük ki. Ilyen katalizátort Sakamoto ismertetett a Synthesis, 1983, 212. oldallal kezdődően.

(IX) általános képletű vegyületeket úgy állítunk elő, hogy valamely (X) általános képletű vegyületet, amelyben X és Q jelentése az előzőekben megadott, egy (VII) általános képletű védett glutaminsav-származékkal reagáltatunk a fent leírt módon olyan hagyományos kondenzálási módszerekkel, amely peptidkötések kialakítására alkalmasak.

Az (IA) és (IB) általános képletű diasztereomerek elegyét felhasználhatjuk gyógyászati célokra elegy alakjában vagy szétválaszthatjuk azokat mechanikai módszerekkel, így kromatográfiás úton. Más változat szerint az egyes diasztereomereket úgy választhatjuk szét, hogy diasztereomer sókat képezünk valamely királsavval, így egyes enantiomerek sóit állítjuk elő 10-kámfor-szulfonsavval, kámforsavval, alfa-bróm-kámforsavval, metoxi-ecetsavval, borkősavval, diacetil-borkősavval, almasavval, pirrolidon-5-karbonsavval és hasonló savakkal, és utána felszabadítjuk az egyes diasztereomerek egyikét vagy mind a kettőt, adott esetben megismételjük a folyamatot és így egyik vagy mindkét szabad bázist kapjuk, amelyek lényegében mentesek egymástól, például az egyes formákat 95%-nál nagyobb tisztaságban állítjuk elő. A szétválasztást bármelyik védőcsoport eltávolítása előtt vagy után végezhetjük.

Ahogy említettük, a találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek hatást gyakorolnak egy vagy több olyan enzimre, amelyek folsavat és különösen anyagcserével kapcsolatos folsavszármazékokat hasznosítanak alapanyagként. Ily módon ezek a vegyületek felhasználhatók szakorvosi felügyelet mellett neoplazmák

fejlődésének a gátlására, ide számítva az érhártyarákot, leukémiát, a női mellek mirigyrákját, a fej és a nyak bőrrákját, a pikkelyes vagy aprósejtű tüdőrákot és különböző nyirokrákokat. Ezek a vegyületek felhasználhatók a gombás bőrbetegség és a pikkelysömör kezelésére is.

Ezeket a vegyületeket beadhatjuk orálisan, előnyösen azonban parenterálisan egymagukban vagy más terápiás anyagokkal, így más antineoplasztikus szerekkel, szteroidokkal és hasonlókkal olyan emlősöknek, illetve betegeknek, akik ilyen kóros szövetképződmények áldozatai és kezelésre szorulnak. Parenterális beadási módok az intramuszkuláris, intrathecalis és az intraarteriális alkalmazások. Az adagolásokat az egyes különleges, kóros szövetképződményekhez, a beteg egészségi állapotához és reagálásához igazítjuk, de az adagok általában körülbelül 10–100 mg/nap tartományban vannak 5–10 napos kúra esetén vagy egyszeri napi beadásnál 250–500 mg az adag. A kezelést szabályos időközökben, például 14 naponként ismételjük. Mivel ezeknek a vegyületeknek a toxicitása csekély más, használatban lévő antimetabolitikus szerekhez viszonyítva, a toxicitással szembeni reakció kiküszöbölhető oly módon, hogy csökkentjük a napi adagot vagy a beadást másnaponként végezzük, de végezhetjük hosszabb időközökben is, így minden harmadik napon. Az orális dózisformák a tabletták és a kapszulák, amelyek 1–10 mg hatóanyagot tartalmaznak egységadagonként. Használhatunk izotóniás sóoldatokat is a hatóanyag beadására, ebben az esetben a hatóanyagmennyiség 20–100 mg/ml parenterális beadásnál.

A következő példák a találmány szerinti eljárás további bemutatására szolgálnak. Az NMR-adatokban „s" jelentése singlet, „d" jelentése dublet, „t" jelentése triplet, „q" jelentése kvartet, „m" jelentése multiplet és „br" jelentése széles csúcs.

1. példa

Dimetil-N-{6-[2-pivaloil-amino-4-hidroxi-pirido(2,3-d)-pirimidin-6-il]-hex-5-inoil}-L-glutamát

1,94 g (6 mmól) 2-pivaloil-amino-4-hidroxi-6-bróm-pirido(2,3-d)pirimidin, 1,6 g (6 mmól) dimetil-N-(hex-5-inoil)-L-glutamát, 0,11 g palládium-klorid, 0,32 g trifenil-foszfin, 0,05 g kuprojodid és 2,6 ml trietil-amin 150 ml acetonitrillel készített elegyét visszafolyatás közben melegítjük 3 óra hosszat, majd környezeti hőmérsékletre hűtjük. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk és a maradékot szilikagélen kromatografáljuk, az eluálást 1:9 arányú metanol/metilén-klorid-eleggyel végezzük. Ily módon dimetil-N-{6-[2-pivaloil-amino-4-hidroxi-pirido(2,3-d)pirimidin-6-il]-hex-5-inoil}-L-glutamátot kapunk.

Op. 159–160 °C.

Analízis $C_{25}H_{31}N_5O_7$ képletre:

számított:	C 58,47;	H 6,08;	N 13,64%,
talált:	C 58,23;	H 5,97;	N 13,43%.

A fent leírt módon járunk el, de egyenértéknyi mennyiségű dimetil-N-(pent-4-inoil)-L-glutamátot használunk és ily módon dimetil-N-{5-[2-pivaloil-amino-4-hidroxi-pirido(2,3-d)pirimidil-6-il]-pent-4-inoil}-L-glutamátot kapunk. A kapott terméket megelemezzük.

Op. 162–163 °C.

Analízis $C_{24}H_{29}N_5O_7$ képletre:

számított:	C 57,71;	H 5,84;	N 14,02%,
talált:	C 57,94;	H 5,72;	N 13,99%.

Hasonló módon kapunk dimetil-N-akroloil-L-glutamátból és dimetil-N-(but-3-inoil)-L-glutamátból kiindulva dimetil-N-{3-[2-pivaloil-amino-4-hidroxi-pirido(2,3-d)pirimidin-6-il]-akriloil}-L-glutamátot és dimetil-N-{4-[2-pivaloil-amino-4-hidroxi-pirido(2,3-d)pirimidin-6-il]-but-3-inoil}-L-glutamátot.

Hasonló módon állítunk elő egyenértéknyi mennyiségű dimetil-N-(hept-6-enoil)-L-glutamátból kiindulva dimetil-N-{7-[2-pivaloil-amino-4-hidroxi-pirido(2,3-d)pirimidin-6-il]-hept-6-enoil}-L-glutamátot. A kapott terméket megelemezzük.

Op. 79–81 °C.

Analízis $C_{26}H_{35}N_5O_7$ képletre:

számított:	C 58,01;	H 6,82;	N 13,53%,
talált:	C 58,47;	H 6,48;	N 12,80%.

Dimetil-N-(hex-5-inoil)-L-glutamátot úgy állíthatunk elő, hogy hex-5-inoil-kloridot (amelyet úgy kapunk, hogy hex-5-inoilsavat tionilkloriddal reagáltatunk) dimetil-glutamáttal reagáltatunk valamely savmegkötő szer, így trietil-amin jelenlétében. A hex-5-inoilsavat úgy készíthetjük, hogy 5-ciano-pent-1-in vegyületet lúgosan hidrolizálunk.

Hasonló módon állíthatunk elő dimetil-N-akriloil-L-glutamátot, dimetil-N-(pent-4-inoil)-L-glutamátot, dimetil-N-(but-3-inoil)-L-glutamátot és dimetil-N-(hept-6-enoil)-L-glutamátot akrilsav-, pent-4-inoilsav-, but-3-inoilsav- és hept-6-enoilsav-kloridokból és dimetil-L-glutamátból.

2. példa

Dimetil-N-{6-[2-pivaloil-amino-4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-pirido(2,3-d)pirimidin-6-il]-hexanoil}-L-glutamát

1,0 g dimetil-N-{6-[2-pivaloil-amino-4-hidroxi-pirido(2,3-d)pirimidin-6-il]-hex-5-inoil}-L-glutamát 20 ml jégecettel készített oldatához hozzáadunk 300 mg platina-oxidot. Az elegyet hidrogénezzük egy atmoszferikus nyomáson keverés közben 4 óra hosszat. Ezután a katalizátort szűréssel elkülönítjük és a szűrletet vákuumban betöményítjük. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk és az eluálást 1:19 arányú metanol/kloroform-eleggyel végezzük Ily módon 0,84 g dimetil-N-{6-[2-pivaloil-amino-4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido(2,3-d)-pirimidin-6-il]-hexanoil}-L-glutamátot kapunk.

Kitermelés 82,7%.

Op. 162–166 °C.

Analízis $C_{25}H_{29}N_5O_7$ képletre:

számított:	C 57,57;	H 7,54;	N 13,43%
talált:	C 57,31;	H 7,25;	N14,15%.

Hasonló módon állítunk elő N-{5-[2-pivaloil-amino-4-hidroxi-pirido(2,3-d)-pirimidin-6-il]-pent-4-inoil}-L-glutamátból dimetil-N-{5-[2-pivaloil-amino-4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido(2,3-d)pirimidin-6-il]-

pentanoil}-L-glutamátot. Megfelelő vizsgálatok elvégzése után a következő jellemző adatokat kaptuk erre a vegyületre.

Op. 151–159 °C.

Analízis $C_{24}H_{37}N_5O_7$ képletre:

számított:	C 56,79;	H 7,35;	N 13,80%
talált:	C 57,06;	H 7,22;	N 13,86%.

Hasonló módon állíthatunk elő dimetil-N-{3-[2-pivaloil-amino-4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido(2,3-d)pirimidin-6-il]propionil}-L-glutamátot és dimetil-N-{4-[2-pivaloil-amino-4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido(2,3-d)pirimidin-6-il]-butiril}-L-glutamátot N-{3-[2-pivaloil-amino-4-hidroxi-pirido(2,3-d)pirimidin-6-il]-akriloil}-L-glutamátból és N-{4-[-pivaloil-amino-4-hidroxi-pirido(2,3-d)pirimidin-6-il]-but-3-inoil}-L-glutamátból.

Abban az esetben, ha egyenértéknyi mennyiségű dimetil-N-{7-[2-pivaloil-amino-4-hidroxi-pirido(2,3-d)pirimidin-6-il]-hept-6-enoil}-L-glutamátot használunk, akkor dimetil-N-{7-2-pivaloil-amino-4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido(2,3-d)pirimidin-6-il]-heptanoil}-L-glutamátot kapunk. Megfelelő vizsgálatok elvégzése után a következő jellemző fizikai adatokat kaptuk erre a vegyületre.

Op. 152–160 °C.

Analízis $C_{26}H_{41}N_5O_7$ képletre:

számított:	C 58,30;	H 7,72;	N 13,08%
talált:	C 58,51;	H 7,61;	N 12,87%.

3. példa

Dietil-N-{4-[2-(pivaloil-amino-4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido/2,3-d/pirimidin-6-il)-etil]-ciklohex-1-il}-L-glutamát

A) 5 g 2-pivaloil-amino-4-hidroxi-6-(4-karboxi-fenil-etil)-pirido(2,3-d)-pirimidint (amely a 87 308 921.3 számú európai nyilvánosságrahozatali iratban van leírva) és 1,60 g platina-oxidot 200 ml trifluor-ecetsavban hidrogénezünk Parr-készülékben környezeti hőmérsékleten és 0,4 MPa nyomáson 24 óra hosszat. Ezután a katalizátort szűréssel eltávolítjuk és a szűrletet betöményítjük, ily módon 2-pivaloil-amino-4-hidroxi-6-[2-(4-karboxi-ciklohex-1-il)-etil]-5,6,7,8-tetrahidropirido(2,3-d)pirimidint kapunk fehér színű szilárd anyag alakjában. Ezt a terméket oszlopkromatográfiásan tisztítjuk (Waters 200) és az eluálást 1:9 arányú metanol/diklór-metán-eleggyel végezzük.

Op. 218–234 °C.

Analízis $C_{21}H_{32}N_4O_4$ képletre:

számított:	C 63,35;	H 7,97;	N 13,85%
talált:	C 63,30;	H 7,48;	N 13,57%.

B) 2,40 g 2-pivaloil-amino-4-hidroxi-6-[2-(4-karboxi-ciklohex-1-il)-etil-5,6,7,8-tetrahidropirido(2,3-d)pirimidin 50 ml száraz N-metil-pirrolidonnal és 2,25 ml N-metil-morfolinnal készített oldatához hozzáadunk 2,75 g fenil-N-fenil-foszfamino-kloridátot. Az elegyet 0 °C-on keverjük nitrogéngáz légkörben 45 percig, utána 2,45 g dietil-L-glutamátot adunk hozzá és ezután szobahőmérsékleten a keverést 72 óra hosszat folytatjuk. Az oldószert 27 Pa nyomáson 60 °C-on ledesztilláljuk és a maradékot szilikagélen kromatografáljuk, az eluálást pedig 1:19 arányú metanol/kloroform-eleggyel végezzük. Ily módon 1,67 g dietil-N-{4-[2-(pivaloil-amino-4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido/2,3-d/pirimi- din-6-il)-etil]-ciklohex-1-il}-L-glutamátot kapunk.

Kitermelés 48%.

Op. 160–170 °C.

Analízis $C_{30}H_{47}N_5O_7$ képletre:

számított:	C 61,10;	H 8,03;	N 11,87%
talált:	C 61,38;	H 7,90	N 11,84%.

4. példa

N-{6-[2-amino-4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido(2,3-d)pirimidin-6-il]-hexanoil}-L-glutaminsav

0,5 g dimetil-N-{6-[2-pivaloil-amino-4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido(2,3-d)pirimidin-6-il]-hexanoil}-L-glutamát 75 ml 1,0 normál vizes nátrium-hidroxiddal készített oldatát szobahőmérsékleten keverjük 120 óra hosszat és utána a reakcióelegy pH-ját 7,0-re állítjuk be 5,0 normál hidrogénklorid-oldattal. Ezt követően a vizet csökkentett nyomáson lepároljuk és a betöményített oldatot jeges fürdőben lehűtjük. A képződött szilárd anyagot szűréssel összegyűjtjük és 80 °C-on szárítjuk. Ily módon N-{6-[2-amino-4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido(2,3-d)pirimidin-6-il]-hexanoil}-L-glutaminsavat kapunk.

Op. habzik 135 °C-on, olvad 180–195 °C-on.

NMR (DMSO-d_6 300 MHz) delta: 9,80 (s, br, 1H), 7,90 (s, J=8Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,95 (s, 2H), 4,08 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,63 (t, J=8Hz, 2H), 1,84 (m, 1H), 1,70 (m, 2H), 1,55 (m, 3H), 1,20 (m, 6H).

Hasonló módon állítunk elő dimetil-N-{5-[2-pivaloil-amino-4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido(2,3-d)pirimidin-6-il]-pentanoil}-L-glutamátból N-{5-[2-amino-4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido(2,3-d)pirimidin-6-il]-pentanoil}-L-glutaminsavat. Megfelelő vizsgálatok elvégzése után a következő fizikai jellemzőket kaptunk erre a vegyületre.

Op. 144 °C (lágyul és habzik).

NMR (DMSO-d_6 300 MHz) delta: 9,70 (s, br, 1H), 8,01 (d, J=6 Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,88 (s, 2H), 4,13 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 2,68 (t, J=6 Hz, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,22 (t, J=5 Hz, 2H), 2,07 (t, J=5 Hz, 2H), 1,88 (m, 1H), 1,70 (m, 2H), 1,44 (m, 3H), 1,24 (m, 4H).

N-{3-[2-amino-4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido(2,3-d)pirimidin-6-il]-propionil}-L-glutaminsavat és N-{4-[2-amino-4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido(2,3-d)pirimidin-6-il]-butiril}-L-glutaminsavat állítunk elő hasonló módon dimetil-N-{3-[2-pivaloil-amino-4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido(2,3-d)-pirimidin-6-il]-propionil}-L-glutamátból és dimetil-N-{4-[2-pivaloil-amino-4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido(2,3-d)pirimidin-6-il]-butiril}-L-glutamátból.

Hasonló módon állítunk elő N-{7-[2-amino-4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido(2,3-d)pirimidin-6-il]-heptanoil}-L-glutaminsavat dimetil-N-{7-[2-pivaloil-amino-4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido(2,3-d)pirimidin-6-il]-heptanoil}-L-glutamátból. Megfelelő vizsgálatok elvégzése után a következő fizikai jellemzőket kaptunk erre a vegyületre.

Op. 185–195 °C (habzik).

NMR (DMSO-d_6 300 MHz) delta: 9,68 (s, br, 1H), 8,01 (d, J=10 Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,88 (s, 2H), 4,14 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,66 (t, J=9 Hz, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,20 (t, J=5 Hz, 2H), 2,05 (t, J=5 Hz, 2H), 1,89 (m, 1H), 1,67 (m, 2H), 1,45 (m, 3H), 1,20 (m, 8H).

Hasonló módon kapunk dietil-N-{4-[2-(2-pivaloil-amino-4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido/2,3-d/pirimidin-6-il)-etil]-ciklohex-1-il}-L-glutamátból N-{4-[2-(2-amino-4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido/2,3-d/pirimidin-6-il)-etil]-ciklohex-1-il}-L-glutaminsavat. Megfelelő vizsgálatok elvégzése után a következő fizikai jellemzőket kaptunk erre a vegyületre.

Op. 210–225 °C.

NMR (DMSO-d_6 300 MHz) delta: 9,70 (s, br, 1H), 7,90 (m, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,92 (s, 2H), 4,17 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 2,72 (t, J=9 Hz, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,27 (t, J=6 Hz, 2H), 2,09 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,74 (m, 3H), 1,45 (m, 5H), 1,27 (m, 8H).

5. példa

Dimetil-N-{5-[2-pivaloil-amino-4-hidroxi-pirido(2,3-d)pirimidin-6-il-etinil]-tien-2-il-karbonil}-L-glutamát

A) 1,50 g (7,25 mmól) 5-bróm-2-tiofénkarbonsav, néhány csepp dimetil-formamid és 2,21 ml tionil-klorid oldatát visszafolyatás közben melegítjük 2,5 óra hosszat. Az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk és a maradékot feloldjuk 10 ml száraz metilénkloridban. Az oldatot hozzácsepegtetjük 1,62 g dimetil-L-glutamát-hidroklorid, 10 mg dimetil-amino-piridin és 2,11 ml trietil-amin 25 ml száraz metilén-kloriddal készített jéggel hűtött oldatához. A hozzáadás befejezése után az elegyet környezeti hőmérsékleten keverjük 12 óra hosszat és utána vízzel hígítjuk, majd metilén-kloriddal extraháljuk. A szerves kivonatokat 1,0 normál hidrogénklorid-oldattal és telített nátrium-hidrogénkarbonát-oldattal mossuk, majd bepároljuk. Ily módon 2,71 g dimetil-N-(5-brómtien-2-il-karbonil)-L-glutamátot kapunk viszkózus olaj alakjában 100%-os kitermeléssel. A kapott terméket tisztítás nélkül használhatjuk fel a következő lépésben.

Dimetil-N-(5-bróm-fur-2-il-karbonil)-L-glutamátot, amely szintén viszkózus olaj, hasonló módon állítunk elő 5-bróm-2-furánkarbonsavból.

Dimetil-N-(5-brómtien-3-il-karbonil)-L-glutamátot ugyancsak hasonló módon állíthatunk elő 5-bróm-3-tienilkarbonsavból.

B) 1,70 g (6,32 mmól) 2-pivaloil-amino-4-hidroxi-6-etinil-pirido(2,3-d)pirimidin, 2,30 g (6,32 mmól) dimetil-N-(5-brómtien-2-il-karbonil)-L-glutamát, 44 mg palládium-klorid, 130 mg trifenil-foszfin, 25 mg kupro-jodid és 1,13 ml trietil-amin 30 ml acetonitrillel készített elegyét visszafolyatás közben melegítjük 3 óra hosszat és utána környezeti hőmérsékletre hűtjük. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk és a maradékot oszlopon kromatografáljuk (Waters 500), az eluálást pedig 1:19 arányú metanol/metilén-klorid-eleggyel végezzük. Ily módon N-{5-[2-pivaloil-amino-4-hidroxi-pirido(2,3-d)pirimidin-6-il-etinil]-tien-2-il-karbonil}-L-glutamátot állítunk elő.

Op. 228–230 °C.

Analízis $C_{26}H_{27}N_5O_7S$ képletre:

számított:	C 56,41;	H 4,92;	N 12,65;	S 5,79%
talált:	C 56,64;	H 4,77;	N 12,88;	S 5,58%.

Hasonló módon járunk el, de egyenértéknyi mennyiségű dimetil-N-(5-brómfur-2-il-karbonil)-L-glutamátot használunk dimetil-N-(5-brómtien-2-il-karbonil)-L-glutamát helyett és így dimetil-N-{5-[2-pivaloil-amino-4-hidroxi-pirido(2,3-d)pirimidin-6-il-etinil]-fur-2-il-karbonil}-L-glutamátot állítunk elő. Megfelelő vizsgálatok elvégzése után a következő fizikai jellemzőket kaptuk erre a vegyületre.

Op. 135 °C (sötétedik), 181 °C (bomlik).

Analízis $C_{26}H_{25}N_5O_8$ képletre:

számított:	C 58,32;	H 4,71;	N 13,08%
talált:	C 58,58;	H 4,92;	N 13,11%.

A fenti módon járunk el, de dimetil-N-(5-brómtien-3-il-karbonil)-L-glutamátot használunk dimetil-N-(5-brómtien-2-il-karbonil)-L-glutamát helyett és így dimetil-N-{5-[2-pivaloil-amino-4-hidroxi-pirido(2,3-d) pirimidin-6-il-etinil]-tien-3-il-karbonil}-L-gulatátot kapunk.

6. példa

Dimetil-N-{5-[2-(2-pivaloil-amino-4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido/2,3-d/-primidin-6-il)-etil]-tien-2-il-karbonil}-L-glutamát

0,5 g dimetil-N-{5-[2-pivaloil-amino-4-hidroxi-pirido(2,3-d)-pirimidin-6-il-etinil]-tien-2-il-karbonil}-L-glutamát 30 ml jégecettel készített oldatához hozzáadunk 1,5 g 5%-os szénre felvitt palládiumot. Az elegyet atmoszferikus nyomáson hidrogénezzük keverés közben 18 óra hosszat. Ezután a katalizátort szűréssel eltávolítjuk és a szűrletet vákuumban betöményítjük. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk és az eluálást 1:19 arányú metanol/kloroform-eleggyel végezzük. Ily módon 100 mg dimetil-N-{5-[2-(2-pivaloil-amino-4-hidroxi-pirido/2,3-d/pirimidin-6-il)etil]-tien-2-il-karbonil}-L-glutamátot (19,7%) és 204 mg kívánt dimetil-N-{5-[2-(2-pivaloil-amino-4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido/2,3-d/pirimidin-6-il)-etil]tien-2-il-karbonil}-L-glutamátot (40,2%) kapunk.

Op. 152–160 °C.

Analízis $C_{26}H_{35}N_5O_7S$ képletre:

számított:	C 55,60;	H 6,28;	N 12,47%
talált:	C 55,76;	H 6,23,	N 12,26%.

A melléktermék részleges hidrogénezésével további végterméket állíthatunk elő.

Hasonló módon állíthatunk elő dimetil-N-{5-[2-pivaloil-amino-4-hidroxi-pirido/2,3-d/pirimidin-6-il-etinil]-fur-2-il-karbonil]-L-glutamátból dimetil-N-{5-[2-(2-pivaloil-amino-4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido/2,3-d/pirimidin-6-il)-etil]-fur-2-il-karbonil}-L-glutamátot. Megfelelő vizsgálatok elvégzése után a következő fizikai jellemzőket kaptuk erre a vegyületre.

Op. 155–162 °C.

Analízis $C_{26}H_{33}N_5O_8$ képletre:

számított: C 57,45; H 6,12; N 12,88%
talált: C 57, 22; H 6,08; N 12,66%.

Hasonlóan kapunk dimetil-N-{5-[2-(2-pivaloil-amino-4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido/2,3-d/-pirimidin-6-il)-etil]-tien-3-il-karbonil}-L-glutamátot dimetil-N-{5-[2-pivaloil-amino-4-hidroxi-pirido(2,3-d)pirimidin-6-il-etinil]-tien-3-il-karbonil}-L-glutamátból.

7. példa

N-{5-[2-(2-amino-4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido/2,3-d/pirimidin-6-il)-etil]-tien-2-il-karbonil}-L-glutaminsav

100 mg dimetil-N-{5-[2-(2-pivaloil-amino-4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido/2,3-d/pirimidin-6-il)-etil]-tien-2-il-karbonil}-L-glutamát 15 ml 1,0 normál vizes nátrium-hidroxid-oldattal készített oldatát 120 óra hosszat keverjük szobahőmérsékleten és a pH-t 7,0-re állítjuk be 6,0 normál hidrogénklorid-oldat óvatos adagolásával. A képződő szilárd anyagot szűréssel összegyűjtjük és 80 °C-on szárítjuk. Ily módon 61,5 mg N-{5-[2-(2-amino-4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido/2,3-d/pirimidin-6-il)-etil]-tien-2-il-karbonil}-L-glutaminsavat kapunk.

Op. 226–240 °C (habzik és bomlik).

NMR (DMSO-d_6 300 MHz) delta: 9,80 (s, br, 1H), 8,45 (d, J=9 Hz, 1H), 7,62 (d, J=3 Hz, 1H), 6,87 (d, J=3 Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,04 (s, 2H), 4,28 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,84 (m, 3H), 2,36 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,83 (m, 2H), 1,57 (m, 3H).

Hasonló módon állítunk elő dimetil-N-{5-[2-(2-pivaloil-amino-4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido/2,3-d/-pirimidin-6-il)-etil]-fur-2-il-karbonil}-L-glutamátból N-{5-[2-(2-amino-4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido/2,3-d/pirimidin-6-il)-etil]-fur-2-il-karbonil}-L-glutamin savat. Megfelelő vizsgálatok elvégzése után a következő fizikai jellemzőket kaptuk erre a vegyületre.

Op. 204–230 °C (habzik).

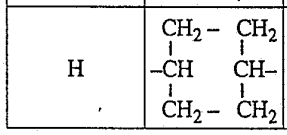
NMR (DMSO-d_6 300 MHz) delta: 9,80 (s, br, 1H), 8,27 (d, J=9 Hz, 1H), 7,03 (d, J=4 Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,25 (d, J=4 Hz, 1H), 6,04 (s, 2H), 4,30 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 2,65 (m, 3H), 2,42 (m, 1H), 2,16 (t, J=7 Hz, 2H), 2,01 (m, 1H), 1,84 (m, 2H), 1,57 (m, 3H).

Hasonló módon állíthatunk elő N-{5-[2-(2-amino-4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido/2,3-d/pirimidin-6-il)-etil]-tien-3-il-karbonil}-L-glutaminsavat dimetil-N-{5-[2-(2-pivaloil-amino-4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido/2,3-d/pirimidin-6-il)-etil]-tien-3-il-karbonil}-L-glutamátból.

8. példa

Az N-{5-[2-(2-amino-4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido/2,3-d/pirimidin-6-il)-etil]tien-2-il-karbonil}-L-glutaminsav IC_{50} értéke a teljes sejt humán-leukémia sejtvonalban, CCRF–CEM, 0,0015 μg/ml. Az N-{5-[2-(2-amino-4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido/2,3-d/pirimidin-6-il)-etil]-fur-2-il-karbonil}-L-glutaminsav IC_{50} értéke 0,010 μg/ml. Az N-{4-[2-(2-amino-4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido/2,3-d/pirimidin-6-il)-etil]-tien-2-il-karbonil}-L-glutaminsav IC_{50} értéke 0,0756 μg/ml.

Más találmány szerinti eljárással előállított vegyületek IC_{50} értéke a teljes sejt humán-leukémia sejtvonalban a következő:

R^2	R^3	R^4	μg/ml
H	$-(CH_2)_2-$	H	0,023
H	$-(CH_2)_3-$	H	0,0075
H	$-(CH)_4-$	H	0,034
H		H	0,007

Az in vivo értékelés különböző neoplazmák ellen a következő eredményeket adta:

a) N-{5-[2-(2-amino-4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido/2,3-d/pirimidin-6-il)-etil]-tien-2-il-karbonil}-L-glutaminsav

6C3HED limfoszarkóma tumor egerekben (intraperitoneális, napi beadás, egy nap)

Adag mg/kg	Százalékos gátlás	Toxicitás
400	100	6/10
200	99	2/10
100	94	1/10
50	88	0,10

b) N-{5-[2-(2-amino-4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido/2,3-d/pirimidin-6-il)-etil]-tien-2-il-karbonil}-L-glutaminsav

6C3HED limfoszarkóma tumor egerekben: (IP, napi beadás, 10 nap)

Adag mg/kg	Százalékos gátlás	Toxicitás
6,25	toxikus	10/10
3,12	100	6/10
1,56	100	0/10
0,78	93	0/10

c) N-{5-[2-(2-amino-4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido/2,3-d/pirimidin-6-il)-etil]-tien-2-il-karbonil}-L-glutaminsav

B–16 melanoma tumor egérben: (IP, napi beadás, 1, 7 nap)

Adag mg/kg	Százalékos gátlás	Toxicitás
200	93	4/10
100	73	3/10
50	38	0/9

d) N-{5-[2-(2-amino-4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido/2,3-d/pirimidin-6-il)-etil]-tien-2-il-karbonil}-L-glutaminsav

C3K emlő adenokarcinóma tumor egerekben:

(IP, napi beadás, 1, 4, 7, 10 nap)

Adag mg/kg	Százalékos gátlás	Toxicitás
40	100	0/10
20	100	0/10
10	94	0/10
5	90	1/10

e) N-{5-[2-(2-amino-4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido/2,3-d/pirimidin-6-il)-etil]-tien-2-il-karbonil}-L-glutaminsav
CA–755 adanokarcinóma tumor egerekben:
(IP, napi beadás, 1, 4, 7, 10 nap)

Adag mg/kg	Százalékos gátlás	Toxicitás
40	83	0/10
20	78	0/10

f) N-{5-[2-(2-amino-4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido/2,3-d/-pirimidin-6-il)-etil]-tien-2-il-karbonil}-L-glutaminsav
CX–1 colon xenography egerekben:
(IP, napi beadás, 1, 4, 7, 10 nap)

Adag mg/kg	Százalékos gátlás	Toxicitás
40	toxikus	10/10
20	91	9/10
10	94	6/10
5	90	3/10

g) N-{5-[2-(2-amino-4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido/2,3-d/pirimidin-6-il)etil]-tien-2-il-karbonil}-L-glutaminsav
LX–1 tüdő xenography egerekben:
(IP, napi beadás, 1, 4, 7, 10 nap)

Adag mg/kg	Százalékos gátlás	Toxicitás
40	toxikus	8/8
20	100	4/8
10	98	0/8

h) N-{5-[2-(2-amino-4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido/2,3-d/pirimidin-6-il)-etil]-tien-2-il-karbonil}-L-glutaminsav
MX–1 emlő xenography egerekben:
(IP, napi beadás, 1, 4, 7, 10 nap)

Adag mg/kg	Százalékos gátlás	Toxicitás
40	toxikus	10/10
20	toxikus	9/9
10	96	5/10
5	84	3/10

i) N-{5-[2-(2-amino-4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido/2,3-d/-pirimidin-6-il)-etil]-fur-2-il-karbonil}-L-glutaminsav
6C3HED limfoszarkóma tumor egerekben:
(IP, napi beadás, nyolc nap)

Adag mg/kg	Százalékos gátlás	Toxicitás
100	89	0/10
50	69	0/10
25	59	0/10

j) N-{5-[2-(2-amino-4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido/2,3-d/-pirimidin-6-il)-etil]-fur-2-il-karbonil}-L-glutaminsav
6C3HED limfoszarkóma tumor egerekben:
(IP, napi beadás, 1, 4, 7 nap)

Adag mg/kg	Százalékos gátlás	Toxicitás
20 S	100	0/10
10	100	0/10
5	97	0/10
2,5	98	0/10
1,25	29	0/10
0,625	1	0/10

k) N-{4-[2-amino-4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido/2,3-d/-pirimidin-6-il]-butiril}-L-glutaminsav
6C3HED limfoszarkóma tumor egerekben:
(IP, napi beadás, nyolc nap)

Adag mg/kg	Százalékos gátlás	Toxicitás
50	98	1/10
25	88	0/10
12,5	62	0/10
6,25	11	0/10
3,12	0	0/10

l) N-{4-[2-(2-amino-4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido/2,3-d/-pirimidin-6-il)-etil]-ciklohexil-karbonil}-L-glutaminsav
6C3HED limfoszarkóma tumor egerekben:
(IP, napi beadás, nyolc nap)

Adag mg/kg	Százalékos gátlás	Toxicitás
100	22	0/9
50	5	0/10
25	4	1/10
12,5	18	0/10

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (IA) és (IB) általános képletű N-[5,6,7,8,-tetrahidropirido/2,3-d/pirimidin-6-il-alkanoil)-glutaminsav-származékok és gyógyszerészetileg elfogadható sóik előállítására, a képletben

R^2 hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport,

R^3 szén-szén kötés, 1–4 szénatomos alkiléncsoport, ciklohexiléncsoport vagy (a) általános képletű csoport,

R^4 hidrogénatom vagy 1–5 szénatomos alkanoil-csoport,

Q jelentése –S– vagy –O– atom, és

a csillaggal (*) jelölt szénatomnál a konfiguráció S, *azzal jellemezve,* hogy

a) valamely (II) általános képletű vegyületet, ahol

$R^{2'}$ és $R^{4'}$ jelentése azonos R^2 és R^4 fenti jelentéseivel, $R^{3'}$ jelentése pedig 1–4 szénatomos alkiléncsoport vagy (a) általános képletű csoport, és Z^1 és Z^2 hidrogénatom, vagy együttesen kötést alkotnak,

katalitikusan hidrogénezünk, vagy

b) valamely (V) általános képletű vegyületet, ahol

$R^{4'}$ jelentése a fenti,

katalitikusan hidrogénezünk, és a kapott (VI) általános képletű terméket valamely (VII) általános képletű védett glutaminsav-származékkal reagáltatjuk, ahol R^2 jelentése a fenti,

és kívánt esetben az a) vagy b) eljárás szerint előállított vegyületekről hidrolízissel lehasítjuk R^2 jelentésében az alkilcsoportot, R^4 jelentésében pedig az alkanoil-csoportot és így R^2, R^4 jelentésében hidrogén atomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket állítunk elő,

és kívánt esetben egy keletkezett szabad vegyület sójává alakítunk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (IA) és (IB) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R^2 és R^4 szubsztituensek egyike hidrogénatom, *azzal jellemezve,* hogy megfelelő kiindulási komponenseket alkalmazunk.

3. A 2. igénypont szerinti eljárás olyan (IA) és (IB) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R^3 metilén-, etilén- vagy trimetiléncsoport, *azzal jellemezve,* hogy megfelelő kiindulási komponenseket alkalmazunk.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás (S,S)-N-{3-[2-amino-4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido/2,3-d/pirimidin-6-il]-propionil}-L-glutaminsav és (R,S)-N-{3-[2-amino-4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido/2,3-d/pirimidin-6-il]-propionil}-L-glutaminsav előállítására, *azzal jellemezve,* hogy megfelelő kiindulási komponenseket alkalmazunk.

5. A 3. igénypont szerinti eljárás (S,S)-N-{4-[2-amino-4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido/2,3-d/pirimidin-6-il]-butanoil}-L-glutaminsav és (R,S)-N-{4-[2-amino-4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido/2,3-d/pirimidin-6-il]-butanoil}-L-glutaminsav előállítására, *azzal jellemezve,* hogy megfelelő kiindulási komponenseket alkalmazunk.

6. A 3. igénypont szerinti eljárás (S,S)-N-{5-[2-amino-4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido(2,3-d)pirimidin-6-il]-pentanoil}-L-glutaminsav és (R,S)-N-{3-[2-amino-5-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido(2,3-d)pirimidin-6- il]-pentanoil}-L-glutaminsav előállítására, *azzal jellemezve,* hogy megfelelő kiindulási komponenseket alkalmazunk.

7. A 3. igénypont szerinti eljárás (S,S)-N-{6-[2-amino-4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido(2,3-d)pirimidin-6-il]-hexanoil}-L-glutaminsav és (R,S)-N-{3-[2-amino-6-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido(2,3-d)pirimidin-6-il]-hexanoil}-L-glutaminsav előállítására, *azzal jellemezve,* hogy megfelelő kiindulási komponenseket alkalmazunk.

8. A 2. igénypont szerinti eljárás olyan (IA) és (IB) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R^3 jelentése ciklohexa-1,4-diil-csoport, *azzal jellemezve,* hogy megfelelő kiindulási komponenseket alkalmazunk.

9. A 8. igénypont szerinti eljárás (S,S)-N-{4-[2-(2-amino-4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido/2,3-d/pirimidin-6-il)-etil]-ciklohex-1-il-karbonil}-L-glutaminsav és (R,S)-N-{4-[2-(2-amino-4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido/2,3-d/pirimidin-6-il)-etil]-ciklohex-1-il-karbonil}-L-glutaminsav előállítására, *azzal jellemezve,* hogy megfelelő kiindulási komponenseket alkalmazunk.

10. A 2. igénypont szerinti eljárás olyan (IA) és (IB) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R^3 jelentése (a) általános képletű csoport, *azzal jellemezve,* hogy megfelelő kiindulási komponenseket alkalmazunk.

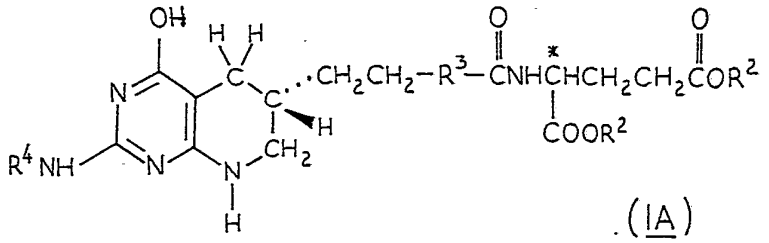
11. A 10. igénypont szerinti eljárás olyan (IA) és (IB) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben Q jelentése –S– atom, *azzal jellemezve,* hogy megfelelő kiindulási komponenseket alkalmazunk.

12. A 11. igénypont szerinti eljárás (S,S)-N-{5-[2-(2-amino-4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido/2,3-d/pirimidin-6-il)-etil]-tien-2-il-karbonil}-L-glutaminsav és (R,S)-N-{5-[2-(2-amino-4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido/2,3-d/pirimidin-6-il)-etil]-tien-2-il-karbonil}-L-glutaminsav előállítására, *azzal jellemezve,* hogy megfelelő kiindulási komponenseket alkalmazunk.

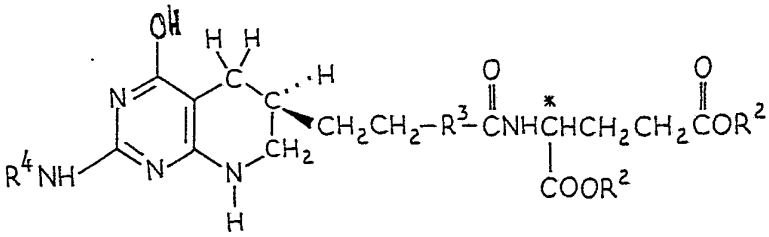
13. A 10. igénypont szerinti eljárás olyan (IA) és (IB) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben Q jelentése –O– atom, *azzal jellemezve,* hogy megfelelő kiindulási komponenseket alkalmazunk.

14. A 10. igénypont szerinti eljárás (S,S)-N-{5-[2-(2-amino-4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido/2,3-d/pirimidin-6-il)-etil]-furan-2-il-karbonil}-L-glutaminsav és (R,S)-N-{5-[2-(-amino-4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidropirido/2,3-d/pirimidin-6-il)-etil]-furan-2-il-karbonil}-L-glutaminsav előállítására, *azzal jellemezve,* hogy megfelelő kiindulási komponenseket alkalmazunk.

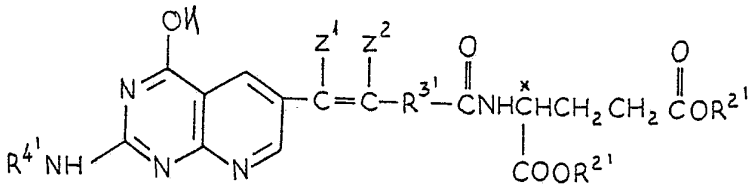
15. Eljárás emlősöknél neoplasztikus fejlődés gátlására alkalmas gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve,* hogy az 1. igénypont szerinti eljárással előállított (IA) vagy (IB) általános képletű vegyületek, e képletekben R^2, R^3, R^4 és Q jelentése az 1. igénypontban megadott, vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóik hatásos mennyiségét a gyógyszerkészítésnél szokásosan alkalmazott vivőanyagokkal vagy hígítószerekkel és kívánt esetben segédanyagokkal összekeverjük és gyógyszerkészítményekké formáljuk.



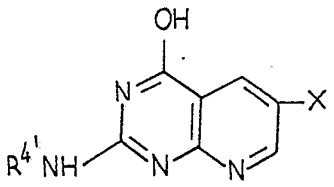
(IA)



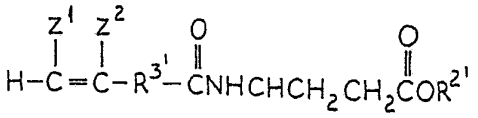
(IB)



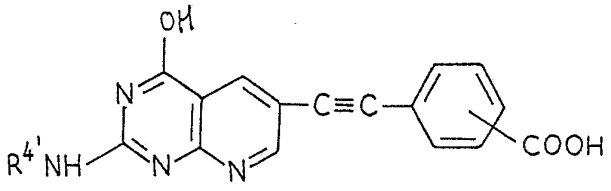
(II)



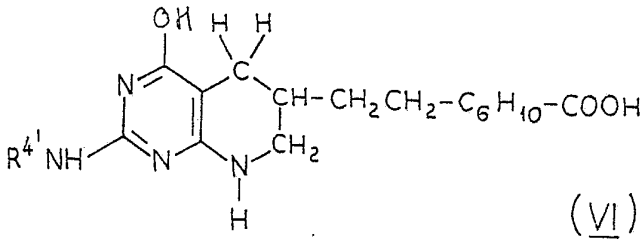
(III)



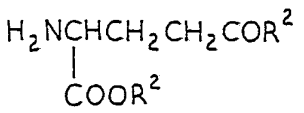
(IV)



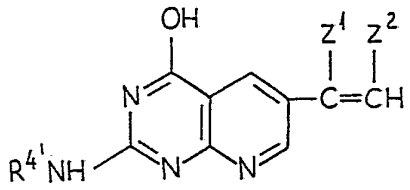
(V)



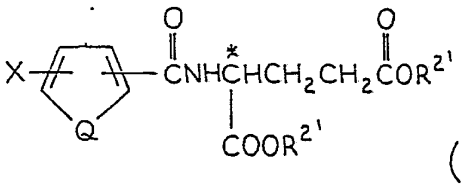
(VI)



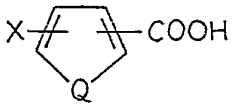
(VII)



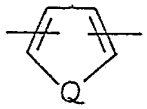
(VIII)



(IX)



(X)



(a)

Kiadja az Országos Találmányi Hivatal, Budapest
A kiadásért felel: dr. Szvoboda Gabriella osztályvezető
ARCANUM Bt. – BUDAPES