(19) DANMARK

(11) **DK 172896 B1**

(12) PATENTSKRIFT

Patentdirektoratet
TAASTRUP

(51) Int.Cl[6].: **C 07 D 471/04**

(21) Patentansøgning nr: **PA 1987 03073**

(22) Indleveringsdag: **1987-06-17**

(24) Løbedag: **1987-06-17**

(41) Alm. tilgængelig: **1987-12-31**

(45) Patentets meddelelse bkg. den: **1999-09-20**

(30) Prioritet: **1986-06-30 US 879935** **1987-04-20 US 040330**

(73) Patenthaver: **The Trustees of Princeton University, P.O.Box 36, Nassau Street, Princeton, New Jersey 08544, USA**

(72) Opfinder: **Edward C. Taylor, 288 Western Way, Princeton, New Jersey 08544, USA**
George Peter Beardsley, Tonawanda Valley, Box 192, Essex, Connecticut 06426, USA
James M. Hamby, Ravens Crest Drive, Plainsboro, New Jersey 08536, USA
Chuan Shih, 8521 East Scarsdale Drive, Indianapolis, Indiana 46256, USA

(74) Fuldmægtig: **Larsen & Birkeholm A/S Skandinavisk Patentbureau, Banegårdspladsen 1, 1570 København V, Danmark**

(54) Benævnelse: **4(3H)-oxo-5,6,7,8-tetrahydropyrido-(2,3-d)pyrimidinderivater, farmaceutiske præparater indeholdende dem samt fremgangsmåder og mellemprodukter til deres fremstilling**

(56) Fremdragne publikationer:
Ingen

(57) Sammendrag:

Opfindelsen vedrører 4(3H)-oxo-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidiner med formlen (I), de tautomere former deraf og de farmaceutisk acceptable salte deraf samt fremgangsmåder til fremstilling af disse og midler indeholdende disse. Forbindelserne med formlen (I) har virkning på et eller flere af de enzymer, der har folsyre eller folsyremetabolitter som substrat, og kan anvendes til bekæmpelse af neoplastisk vækst.

Teknisk område

Opfindelsen angår derivater af (3H)-oxo-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidiner, farmaceutiske præparater indeholdende dem samt fremgangsmåder og mellemprodukter til deres fremstilling.

Teknikkens stade

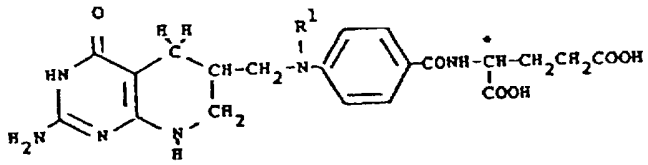
Folsyreantimetabolitterne aminopterin og amethopterin (også kendt som 10-methylaminopterin eller methotrexat) er antineoplastiske stoffer. Disse stoffer inhiberer enzymatiske omsætninger, der involverer metaboliske derivater af folsyre. F.eks. inhiberer amethopterin dihydrofolatreductase, et enzym, der er nødvendigt for regenereringen af tetrahydrofolat fra dihydrofolat, som opstår ved omsætningen af 2-deoxyuridylat til thymidylat ved hjælp af enzymet thymidylatsynthetase.

Andre derivater af folsyre og aminopterin er syntetiseret og testet som antimetabolitter. Blandt disse er forbindelser, i hvilke en methylen- eller methylidengruppe optager en plads i molekylet, der normalt er besat med en imino- eller nitrilogruppe henholdsvis. Disse derivater har en varierende grad af antimetabolisk aktivitet. 10-deazaaminopterin er stærkt aktiv (Sirotak et al., Cancer Treat. Rep., 1978, 62, 1047) og 5-deazaaminopterin har en aktivitet, der svarer til amethopterin (Taylor et al., J. Org. Chem., 1983, 48, 4852). 8,10-dideazaaminopterin er beskrevet at være aktiv (US patent nr. 4.460.591) og 5,8,10-trideazaaminopterin udviser aktivitet mod L1210 leukemi hos mus (Yan et al., J. Heterocycl. Chem., 1979, 16, 541). På den anden side udviser 10-deazafolsyre ikke nogen signifikant aktivitet (Struck et al., J. Med. Chem., 1971, 14, 693) og 5-deazafolsyre er kun svagt cytotoxisk. 8,10-dideazafolsyre er kun ganske lidt virksomt som

dihydrofolatreductaseinhibitor (De Graw et al., "Chemistry and Biology of Pteridines", Elsevier, 1979, 229) og 5,8,10-trideazafolsyre viser også kun svag aktivitet mod L1210 leukemi hos mus (Oatis et al., J. Med. Chem., 1977, 20, 1393). 5,10-dideazaaminopterin og 5,10-dideaza-5,6,7,8-tetrahydroaminopterin og de tilsvarende 5,10-dideazafolsyrederivater er beskrevet af Taylor er al., J. Med. Chem., 28:7, 914 (1985).

Beskrivelsen af opfindelsen

Opfindelsen angår (i) 4(3H)-oxo-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidiner med formlen:



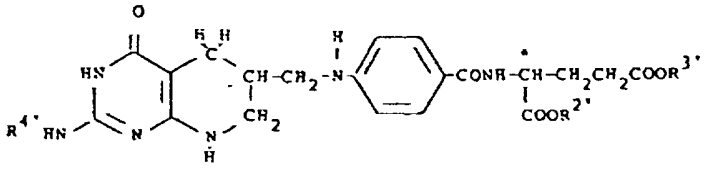
I

hvori:
R^1 er hydrogen, methyl, ethyl eller R^5CO-, hvor R^5 er hydrogen eller alkyl med 1 til 6 carbonatomer, og konfigurationen omkring det carbonatom, der er mærket med *, er L; (ii) de tautomere former deraf; og (iii) de farmaceutisk acceptable salte deraf.

De farmaceutiske præparater til bekæmpelse af neoplastisk vækst i et pattedyr ifølge opfindelsen er ejendommelige ved, at de omfatter en mængde af en forbindelse ifølge opfindelsen, der ved indgivelse i pattedyret i en enkelt- eller multidosisbehandling er effektiv til at bekæmpe væksten, i forbindelse med en farmaceutisk acceptabel bærer.

Fremgangsmåderne til fremstilling af forbindelserne ifølge opfindelsen er ejendommelige ved, at man til fremstilling

af en forbindelse, i hvilken R^1 er R^5CO-, behandler en forbindelse med formlen:



VI

hvori:

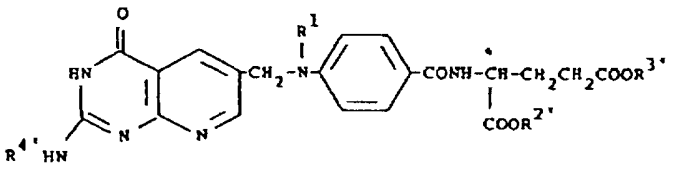
$R^{2'}$ og $R^{3'}$ er hydrogen eller den samme eller forskellige carboxylsyrebeskyttelsesgrupper; og

$R^{4'}$ er hydrogen eller en aminobeskyttelsesgruppe; og konfigurationen omkring det carbonatom, der er mærket *, er L,

med en syre med formlen R^5COOH, i hvilken R^5 er hydrogen eller alkyl med 1 til 6 carbonatomer, eller et reaktivt, acylerende derivat deraf,

hvorefter eventuelt tilstedeværende beskyttelsesgrupper fjernes;

eller man katalytisk hydrogenerer en forbindelse med formlen:



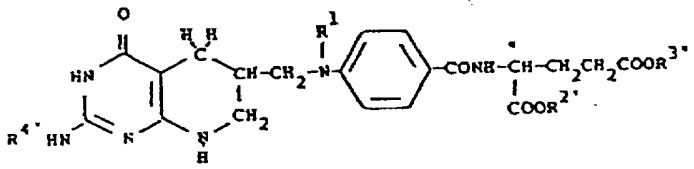
VII

hvori R^1, $R^{2'}$, $R^{3'}$ og $R^{4'}$ er som ovenfor defineret,

hvorefter eventuelt tilstedeværende beskyttelsesgrupper fraspaltes.

Mellemprodukterne til anvendelse ved fremstilling af forbindelser ifølge krav 1 ifølge opfindelsen er ejendommelige ved, at de er udvalgt fra gruppen bestående af:

(i) 4(3H)-oxo-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidiner med formlen:



VIII

hvori:

R^1 er hydrogen, methyl, ethyl eller R^5CO-;

$R^{2'}$ og $R^{3'}$ er hydrogen eller alkylgrupper med fra 1 til 6 carbonatomer, inklusive dem, der er forgrenede i 1-stillingen, og dem, der er substituerede med en eller flere aromatiske grupper, såsom phenyl, eller substituerede med halogen eller alkoxy, f.eks. methyl, ethyl, t-butyl, benzyl, diphenylmethyl eller methoxymethyl, eller trimethylsilyl eller 4-nitrobenzyl;

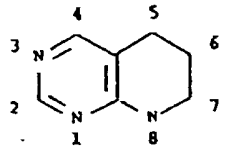
$R^{4'}$ er hydrogen eller en acylgruppe, navnlig alkanoyl med 2 til 6 carbonatomer, eller alkoxycarbonyl, der hver eventuelt er substitueret med halogen, alkoxy eller phenyl, f.eks. acetyl, pivaloyl, 2,2,2-trichloracetyl, benzoyl, t-butoxycarbonyl, eller $R^{4'}$ betyder 4-nitrobenzyloxycarbonyl; og

konfigurationen omkring det carbonatom, der er mærket *, er

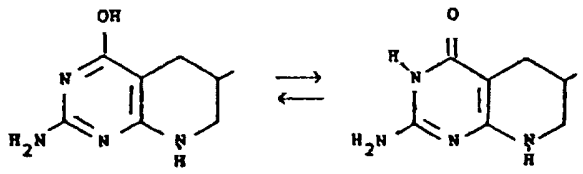
L, idet grupperne $R^{2'}$, $R^{3'}$ og $R^{4'}$ ikke alle er hydrogen;
(ii) de tautomere former deraf; og
(iii) salte deraf.

Fremgangsmåder til udøvelse af opfindelsen

Forbindelserne ifølge opfindelsen er derivater af den heterocycliske ring 5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidin, der nummereres således:



Forbindelserne med formlen I eksisterer i tautomer ligevægt med de tilsvarende 4-hydroxyforbindelser:



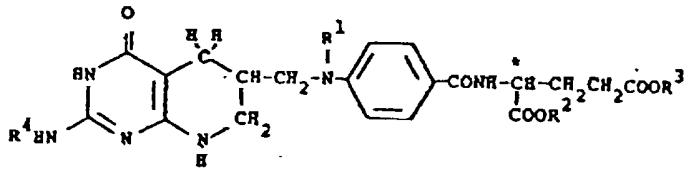
I denne beskrivelse afbildes for nemheds skyld 4(3H)-oxoformen overalt og den tilsvarende nomenclatur benyttes, idet man forstår, at den tautomere 3,4-dehydro-4-hydroxyform er indbefattet i hvert eneste tilfælde.

Den absolutte konfiguration omkring det carbonatom, i glutaminsyrekæden, der er mærket *, er L, hvilket er det samme som den absolutte konfiguration omkring det tilsvarende α-carbonatom i alanin. Carbonatomet i 6-stillingen af 5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidin ringsystemet er også et chiralt center, hvilket fører til d,L- og l,L-diastereoisomere. Begge former, der kan adskilles mekanisk, f.eks. ved chromatografi, falder inden for opfindelsens rammer.

Opfindelsen omfatter de farmaceutisk acceptable salte. Salte kan dannes enten med syre (hvilket involverer nitrogenatomet i 8-stillingen) eller med base (hvilket involverer carboxylsyregrupperne i glutaminsyredelen). De, der dannes med base, omfatter alkalimetal, jordalkalimetal, ikke-toxisk metal, ammonium, og substitueret ammoniumsalte, såsom f.eks. natrium, kalium, lithium, calcium, magnesium, aluminium, zink, ammonium, trimethylammonium, triethylammonium, triethanolammonium, pyridinium, substitueret pyridinium og lignende. De, der dannes med syre, omfatter farmaceutisk acceptable, ikke-toxiske syreadditionssalte, som de dannes med (i) uorganiske syrer, som f.eks. saltsyre, brombrintesyre, salpetersyre, svovlsyre, fosforsyre og lignende (ii) organiske carboxylsyrer, som f.eks. eddikesyre, propionsyre, glycolsyre, ravsyre, maleinsyre, hydroxymaleinsyre, methylmaleinsyre, fumarsyre, æblesyre, vinsyre, citronsyre, benzoesyre, kanelsyre, mandelsyre, salicylsyre, 4-aminosalicylsyre, 4-phenoxybenzoesyre, 2-acetoxybenzoesyre, embonsyre, nicotinsyre eller isonicotinsyre og (iii) organiske sulfonsyrer, som f.eks. methansulfonsyre, ethansulfonsyre, 2-hydroxyethansulfonsyre, ethan-1,2-disulfonsyre, benzensulfonsyre, p-toluensulfonsyre eller naphthalen-2-sulfonsyre.

Forbindelserne ifølge denne opfindelse har virkning på et eller flere enzymer, der benytter folsyre, og navnlig metaboliske derivater af folsyre, som substrat.

Forbindelserne kan fremstilles i ét trin ved hydrolyse eller hydrogenolyse af et 2-amino-4(3H)-oxo-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidinyl-L-glutaminsyre-derivat med formlen:



II

hvori:

R^1 er som tidligere defineret;

R^2 og R^3 er ens eller forskellige estre, afledt af alkanoler med fra 1 til 6 carbonatomer, inklusive dem, der er forgrenet 1-stillingen, og dem, der er substituerede med en eller flere aromatiske grupper, såsom phenyl, eller substituerede med halogen eller alkoxy, f.eks. methyl, ethyl, t-butyl, benzyl, diphenylmethyl eller methoxymethyl, eller trimethylsilyl eller 4-nitrobenzyl;

R^4 er hydrogen eller en acylgruppe, navnlig alkanoyl med 2 til 6 carbonatomer, eller alkoxycarbonyl, der hver kan være substituerede med halogen, alkoxy eller phenyl, f.eks. acetyl, pivaloyl, 2,2,2-trichloracetyl, benzoyl, t-butoxycarbonyl, eller R^4 betyder 4-nitrobenzyloxycarbonyl; og konfigurationen omkring det carbonatom, der er mærket *, er L.

Beskyttelsesgrupper, der er omfattet af R^2, R^3 og R^4, og reaktioner til fjernelse af dem, er f.eks. beskrevet i "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London og New York (1973); Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, New York (1981); "The Peptides", Vol. I, Schröder og Lubke, Academic Press, London og New York (1965); i "Methoden der organischen Chemie", Houben-Weyl, 4. udgave, Vol. 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1974).

Carboxylsyrebeskyttelsesgrupper kan f.eks. være estre, der formelt er afledt af lavere alkanoler med fra 1 til 6 carbonatomer, inklusive dem, der er forgrenet 1-stillingen, og dem, der er substituerede med en eller flere aromatiske grupper, såsom phenyl, eller med halogen eller alkoxy, f.eks. methyl, ethyl, t-butyl, benzyl, 4-nitrobenzyl, diphenylmethyl eller methoxymethyl. Silylestre, såsom trimethylsilyl, kan også anvendes.

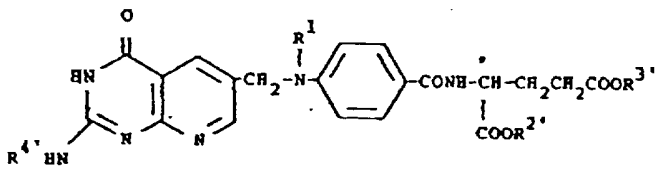
Aminobeskyttelsesgrupper omfatter eksempelvis alkanoyl med 2 til 6 carbonatomer eller alkoxycarbonyl, der hver kan være substituerede med halogen, alkoxy eller phenyl, f.eks. acetyl, pivaloyl, 2,2,2-trichloracetyl, benzoyl eller t-butoxycarbonyl, eller 4-nitrobenzyloxycarbonyl.

Hydrolysen udføres ved normale temperaturer, idet der benyttes fortyndet vandig base, som f.eks. 0,1 til 0,3 N vandig alkalimetalhydroxid, eventuelt under tilstedeværelse af et organisk opløsningsmiddel, der er blandbart med vand, såsom methanol, ethanol, tetrahydrofuran, dimethylformamid og lignende eller en syre, som f.eks. trifluoreddikesyre. Brug af syre eller stærk base vil føre til hydrolyse, hvis -N'-COR^5-gruppen er til stede. Nogen racemisering af glutaminsyredelen af molekylet kan eventuelt iagttages.

Hydrolyseproduktet dannes først som det dikationiske glutamatsalt og kan let fældes som den fri syre ved justering af pH ved tilsætning af syre, f.eks. eddikesyre eller 0,5 N saltsyre. De resulterende produkter er sædvanligvis højtsmeltende, krystallinske eller mikrokrystallinske, faste stoffer.

Forbindelserne med formlen I såvel som glutaminsyre-mellemproduktet med formlen II kan alternativt fremstilles ved at hydrogenere en pyrido[2,3-d]pyrimidinforbindelse med form-

len:



III

i hvilken R^1 er som tidligere defineret, $R^{2'}$ og $R^{3'}$ hver er hydrogen eller en carboxylsyrebeskyttelsesgruppe som tidligere beskrevet for R^2 og R^3, og $R^{4'}$ er hydrogen eller en aminobeskyttelsesgruppe som tidligere defineret for R^4.

Hydrogeneringen udføres i surt medium i nærværelse af en ædelmetalkatalysator såsom platin, ruthenium eller rhodium, inklusive oxiderne deraf og de former, der bæres af et bærestof. Den foretrukne katalysator er platinoxid. Betingelserne med hensyn til tid, temperatur og tryk vælges sådan, at reduktion af pyridinringen opnås uden at pyrimidinringen bliver involveret. Med platinoxid f.eks. fås det ønskede produkt på omkring 15 minutter ved benyttelse af stuetemperatur og et hydrogentryk på 3,4 til 4,1 atmosfærer (50 til 60 psi).

Når $R^{2'}$, $R^{3'}$ og $R^{4'}$ er hydrogen, vil produktet af denne reduktion være en forbindelse med formlen I. Hvis både $R^{2'}$, $R^{3'}$ og $R^{4'}$ er andet en hydrogen, vil produktet være en forbindelse med formlen II.

Forbindelser med formlen III er kendte eller kan fremstilles ved konventionelle fremgangsmåder. F.eks. kan 2-amino-4(3H)-oxo-6-formylpyrido[2,3-d]pyrimidin behandles med et passende reagens, såsom eddikesyreanhydrid, til indførelse af beskyttelsesgruppen R^4, og det resulterende produkt kan man lade reagere med et beskyttet N-(4-aminobenzoyl)-L-

glutaminsyrederivat til dannelse af forbindelsen med formlen III, i hvilken R^1=H (se f.eks. Taylor et al., J. Org. Chem., 48, 4852 (1983)). Ved at benytte den tilsvarende N-(4-methylaminobenzoyl)-L-glutaminsyre eller N-(4-ethylaminobenzoyl)-L-glutaminsyre fås den tilsvarende forbindelse med formlen III, i hvilken R' er henholdsvis methyl eller ethyl.

Forbindelser med formlen III, i hvilke R^1 er R^5CO-, kan fås ved acylering af en forbindelse med formlen III, i hvilken R^1 er hydrogen.

Når R^5 er hydrogen, kan acyleringen udføres ved at benytte et overskud af myresyre (se f.eks. Haynes et al., J. Med. Chem. 20, 588-591, (1977) eller et reaktivt, acylerende derivat af myresyre, såsom et blandet myresyreanhydrid, som f.eks. dannes af myresyre og eddikesyreanhydrid.

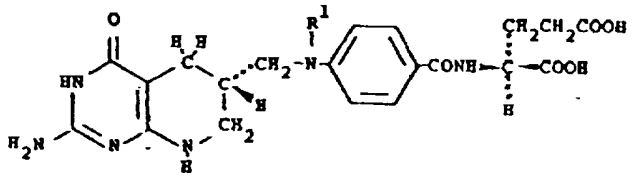
Når R^5 er alkyl, kan der anvendes et reaktivt derivat af en carboxylsyre, f.eks. et syrehalogenid, såsom acetylchlorid.

Forbindelserne med formlerne II og III, i hvilke R^1 er R^5CO- er værdifulde mellemprodukter, navnlig til fremstilling af det slutprodukt med formlen I, i hvilket R^1 er hydrogen, nemlig N-[4-(N'-[2-amino-4(3H)-oxo-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidin-6-yl-methyl]amino)benzoyl]-L-glutaminsyre. Denne forbindelse har antineoplastisk virkning og kan fremstilles ved direkte hydrogenering af en forbindelse med formlen IV, om ønsket fulgt af fjernelse af eventuelle beskyttelsesgrupper $R^{2'}$, $R^{3'}$ og $R^{4'}$. Indførelse af en N'-acylgruppe, såsom formylgruppen, før reduktionen, giver imidlertid øget beskyttelse af aminogruppen, der, idet den har karakter af en benzylamin, kan hydrogenolyseres. Ved først at danne N'-formylderivatet med formlen III, hydrogenere dette til N'-formyltetrahydro-mellemproduktet med formlen II og underkaste dette en hydrolyse,

fortrinsvis sur og basisk hydrolyse udført efter hinanden, fås således N-[4-(N'-[2-amino-4(3H)-oxopyrido[2,3-d]pyrimidin-6-ylmethyl]amino)benzoyl]-L-glutaminsyre.

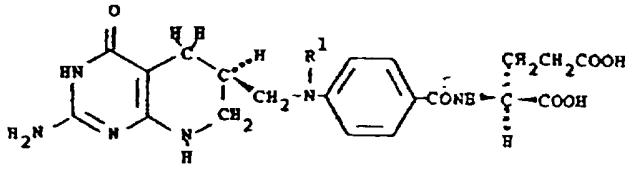
I det endelige molekyle er der to chirale centre: carbonatomet i tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidinringens 6-stilling og α-carbonatomet i glutaminsyregruppen. Af de teoretiske fire former af forbindelsen reducerer brugen af beskyttet N-(4-aminobenzoyl)-L-glutaminsyrereagens ved fremstillingen af en forbindelse med formlen III mulighederne til to. Begge disse dannes imidlertid under den følgende hydrogenering til en forbindelse med formlen II, og følgelig dannes den ønskede forbindelse ved fjernelse af beskyttelsesgrupperne som en blanding af (S,S) og (R,S) diastereoisomerene. Disse kan for den forbindelse, i hvilken $R^{2'}$, $R^{3'}$ og $R^{4'}$ alle er hydrogen, illustreres som følger:

(S,S):



IV

(R,S):



V

Disse diastereoisomere kan adskilles mekanisk, f.eks. ved chromatografi, således at hver af dem er i hovedsagen fri for den anden, dvs. har en optisk renhed på >95%. Alternativt behandles en blanding af diastereoisomere forbindelser med formlen I med en chiral syre, der er i stand til at danne salt dermed. De resulterende diastereoisomere salte adskilles så med en eller flere fraktionerede krystallisationer, og derefter frigøres den frie base af den kationiske del af i det mindste et af de adskilte salte ved behandling med en base og fjernelse af beskyttelsesgrupperne. Frigørelsen af saltets kation kan udføres som et separat trin før eller efter fjernelsen af beskyttelsesgrupperne, eller samtidig med fjernelsen, når disse grupper kan fjernes under basiske betingelser, dvs. ved basisk hydrolyse.

Egnede chirale syrer omfatter de enkelte enantiomere af 10-camphersulfonsyre, camphersyre, α-bromcamphersyre, menthoxyeddikesyre, vinsyre, diacetylvinsyre, æblesyre, pyrrolidon-5-carboxylsyre og lignende.

Forbindelserne med formlen I kan benyttes, alene eller i kombination, til at behandle neoplasmer, der tidligere er blevet behandlet med methotrexat, inklusive choriocarcinomer, leukæmi, adenocarcinoma mammae, hudcancer (eng: epidermid cancers) på hoved og hals, cancer i lungernes pladeepitel eller "small-cell" lungecancer og foreskellige lymphosarcomer. I repræsentative modeller udviste f.eks. N-[4-(N'-[2-amino-4(3H)-oxo-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidin-6-ylmethyl]amino)benzoyl]-L-glutaminsyre en IC_{50} på 0,0052-0,0079 mcg/ml (2,2 x 10^{-7} molær) i en 72 timers undersøgelse overfor CCRF-CEM celleliner (en leukæmi afledt af humane T-celler). De diastereoisomere deraf udviste IC_{50}'er på henholdsvis 0,0026 og 0,0027 mcg/ml. N-[4-(N'-[2-amino-4(3H)-oxo-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidin-6-ylmethyl]-N'-formylamino)benzoyl]-L-glutaminsyre havde en IC_{50} på 0,011 i den samme test. 5-deazafolsyre er

på den anden side relativt inaktiv i denne test. Forbindelserne kan også benyttes til at behandle mycosis fungoides og psoriasis.

Forbindelserne kan indgives enten oralt eller bedre parenteralt, alene eller i kombination med andre antineoplastiske stoffer, steroider etc. til et pattedyr, der lider af neoplasmer og behøver behandling. Parenterale indgivelsesveje omfatter intramuskulær, intrathecal, intravenøs eller intraarteriel vej. I almindelighed indgives forbindelserne stort set på samme måde som methotrexat, men på grund af en anden virkningsmekanisme kan der indgives højere doser end de, der normalt anvendes af methotrexat. Leucovorin som antidot er ikke nødvendigt. Dosisniveauet må titreres til den enkelte neoplasme, til patientens tilstand og til responset, men i almindelighed vil dosis være på fra omkring 10 til omkring 100 mg/dag i 5 til 10 dage, eller en enkelt daglig indgivelse af 250 til 500 mg gentaget periodisk, f.eks. hver 14. dag. Orale doseringsformer omfatter tabletter og kapsler, der indeholder fra 1 til 10 mg lægemiddel pr. doseringsenhed. Opløsninger i isotonisk saltvand indeholdende 20 til 100 mg/ml kan bruges til parenteral indgift.

De følgende eksempler vil tjene til yderligere at illustrere opfindelsen.

Eksempel 1

Diethyl-N-[4-(N'-[2-acetamido-4(3H)-oxopyrido[2,3-d]-pyrimidin-6-ylmethyl]amino)benzoyl]glutamat.

En blanding af 800 mg 2-acetamido-6-formyl-4(3H)-oxopyrido[2,3-d]pyrimidin (Taylor et al., J. Org. Chem. 48, 4852 (1983)) i 55 ml iseddikesyre og 1,2 g diethyl-p-aminobenzoyl-L-glutamat får lov at stå ved stuetemperatur i 5

timer. Til blandingen sættes 0,19 ml borhydrid:triethylaminkompleks. Denne blanding omrøres i 40 minutter ved stuetemperatur og opvarmes så til 60°C i 10 minutter. Reaktionsblandingen afkøles og koncentreres in vacuo. Den resulterende remanens opløses i 90 ml methanol, og opløsningen filtreres. Det faste stof, der isoleres, vaskes med 20 ml methanol og 360 ml ether. Filtraterne slås sammen og inddampes til tørhed. Remanensen flashchromatograferes (se Still et al., J. Org. Chem., 43, 2923 (1978)) på kiselgel (97:3 chloroform:methanol), hvilket giver 1,08 g diethyl-N-[4-(N'-[2-acetylamino-4(3H)-oxopyrido[2,3-d]pyrimidin-6-ylmethyl]amino)benzoyl]-L-glutamat.

Eksempel 2

Diethyl-N-[4-(N'-[2-acetamido-4(3H)-oxo-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidin-6-ylmethyl]amino)-benzoyl]-L-glutamat.

En blanding af 340 mg diethyl-N-[4-(N'-[2-acetylamino-4(3H)-oxopyrido[2,3-d]pyrimidin-6-ylmethyl]amino)benzoyl]-L-glutamat i 80 ml methanol og 40 ml iseddikesyre anbringes i beholderen til et hydrogeneringsapparat (Adams). 55 mg platinoxidkatalysator tilsættes, og blandingen hydrogeneres ved 4,1 atm. (60 psi) ved stuetemperatur i 15 minutter. Katalysatoren fjernes ved filtrering, og filtratet koncentreres in vacuo. Remanensen flashchromatograferes på kiselgel med chloroform: methanol-gradienter (97:3 til 95,5:5), idet der opsamles fraktioner à 20 ml. Fraktionerne 62 til 73 indeholder et biprodukt, 2-acetylamino-6-methyl-4(3H)-oxopyrido[2,3-d]pyrimidin. Fraktionerne 74 til 88 indeholder 15,4 mg af det ønskede produkt, diethyl-N-[4-(N'-[2-acetylamino-4(3H)-oxo-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidin-6-ylmethyl]amino)benzoyl]-L-glutamat.

Eksempel 3

N-[4-(N'-[2-acetamido-4(3H)-oxo-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidin-6-ylmethyl]amino)benzoyl]-L-glutaminsyre.

20 mg diethyl-N-[4-(N'-[2-acetamido-4(3H)-oxo-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidin-6-ylmethyl]amino)benzoyl]-L-glutamat opløses i 8 ml methanol og 0,4 ml 1,0 N vandig natriumhydroxid tilsættes. Blandingen omrøres ved stuetemperatur i 96 timer, og 0,1 ml iseddikesyre tilsættes så. Methanolen fjernes in vacuo, og den resulterende remanens opløses i 5 ml vand. Denne blanding gøres sur med 0,16 ml iseddikesyre, og det bundfald, der dannes, isoleres ved filtrering, hvilket giver 6,0 mg produkt; N-[4-(N'-[2-acetamido-4(3H)-oxo-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidin-6-ylmethyl]amino)benzoyl]-L-glutaminsyre, massespektrum ved 444.

Eksempel 4

Diethyl-N-[4-(N'-[2-acetamido-4(3H)-oxopyrido[2,3-d]pyrimidin-6-ylmethyl]-N'-formylamino)benzoyl]glutamat.

En blanding af 98% myresyre (25 ml) og eddikesyre- anhydrid (4,9 ml, 5,25 g, 51,5 mmol) omrøres ved 25°C i to timer. Til denne opløsning sættes 2,43 g (4,5 mmol) diethyl-N-[4-(N'-[2-acetamido-4(3H)-oxopyrido[2,3-d]pyrimidin-6-ylmethyl]amino)benzoyl]-L-glutamat (Taylor et al. J. Org. Chem. 48, 4852 (1983)). Denne blanding omrøres ved 55°C i 15 min. og ved 25°C i en time. Opløsningsmidlet fjernes under reduceret tryk, og remanensen tritureres med ether. Det faste stof filtreres fra og omkrystalliseres af 2-propanol, hvilket giver 2,0 g (78%) diethyl-N-[4-(N'-[2-acetamido-4(3H)-oxopyrido[2,3-d]pyrimidin-6-ylmethyl]-N'-

formylamino)benzoyl]glutamat: smp. 180-182°C; ^{1}H-NMR (Me_2SO-d_6) δ 1,05-1,23 (m, 6 H), 1,95-2,10 (m, 2H), 2,16 (s, 3 H), 2,49 (t, 1H, J = 7,36 Hz), 3,97-4,10 (m, 4H), 4,36-4,39 (m, 1H), 5,24 (m, 2H), 7,51-7,54 (m, 2H, AA'BB'), 7,84-7,87 (m, 2H, AA'BB'), 8,21 (m, 1H), 8,69-8,75 (m, 2H), 8,82 (s, 1H).

Anal., beregnet for $C_{27}H_{30}N_6O_8$: C, 57,24; H, 5,34; N, 14,83.

Fundet: C, 56,94; H, 5,11; N, 14,57.

Eksempel 5

Diethyl-N-[4-(N'-[2-pivaloylamino-4(3H)-oxopyrido-[2,3-d]pyrimidin-6-ylmethyl]-N'-formylamino)benzoyl]-glutamat.

Titelforbindelsen fremstilles analogt med fremgangsmåden ifølge eksempel 4, idet der bruges diethyl-N-[4-(N'-[2-pivaloylamino-4(3H)-oxopyrido[2,3-d]pyrimidin-6-ylmethyl]-amino)benzoyl[-L-glutamat; ^{1}H-NMR (Me_2SO-d_6) δ 1,09-1,16 (m, 6 H), 1,21 (s, 9H), 1,90-2,10 (m, 2H), 2,39 (t, 2H, J = 7,37 Hz), 3,96-4,09 (m, 4H), 4,31-4,43 (m, 1H), 5,22 (s, 2H), 7,50-7,53 (AA'BB', 2H), 7,83-7,86 (AA'BB'), 8,21 (m, 1H), 8,71 (d, 1H, J = 5,87 Hz), 8,72 (m, 1H), 8,80 (s, 1H).

Eksempel 6

Diethyl-N-[4-(N'-[2-pivaloylamino-4(3H)-oxopyrido-[2,3-d]pyrimidin-6-ylmethyl]-N'-acetylamino)benzoyl]-glutamat.

Til en omrørt opslemning af 0,65 g diethyl-N-[4-(N'-[2-pivaloylamino-4(3H)-oxopyrido[2,3-d]pyrimidin-6-yl-methyl]amino)benzoyl]glutamat (1,1 mmol) og 0,22 g (2,2 mmol) kaliumbicarbonat i 10 ml methylenchlorid afkølet til 0-5°C sættes 0,097 g (1,2 mmol) acetylchlorid. Reaktions-

blandingen omrøres ved 0-5°C i 10 minutter og får så lov til at antage stuetemperatur. Efter omrøring ved stuetemperatur i 45 minutter tilsættes 50 ml methylenchlorid. Blandingen ekstraheres med 25 ml vand, 25 ml mættet opløsning af natriumbicarbonat og igen med 25 ml vand. De vandige ekstrakter slås sammen og ekstraheres tilbage med 50 ml methylenchlorid. De organiske ekstrakter tørres med vandfrit magnesiumsulfat og filtreres, og opløsningsmidlet fjernes under reduceret tryk, hvilket giver 0,7 g diethyl-N-[4-(N'-[2-pivaloylamino-4(3H)oxopyrido-[2,3-d]pyrimidin-6-ylmethyl]-N'-acetylamino)benzoyl]-glutamat; ^{1}H-NMR (Me_2SO-d_6) δ 1,10-1,17 (m, 6 H), 1,22 (s, 9H), 1,88 (s, 3H), 1,88-2,13 (m, 2H), 2,40 (t, 2H, J = 7,46 Hz), 3,97-4,08 (m, 4H), 4,30-4,42 (m, 1H), 5,02 (s, 2H), 7,34-7,36 (AA'BB', 2H), 7,83-7,86 (AA'BB', 2H), 8,19 (m, 1H), 8,64 (m, 1H), 8,75 (d, 1H, J = 7,39 Hz).

Eksempel 7

Diethyl-N'-[4-(N-[2-acetamido-4(3H)-oxo-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidin-6-ylmethyl]-N'-formylamino)benzoyl]-L-glutamat.

En blanding af 0,743 g (0,36 mmol) diethyl-N-[4-(N'-[2-acetamido-4(3H)-oxopyrido[2,3-d]pyrimidin-6-ylmethyl]-N'-formylamino)benzoyl]-L-glutamat og 230 mg platinoxid i 75 ml af en 2:1 ethanol:isedikkesyreopløsning rystes i en atmosfære af hydrogen (2,7 atm., 40 psi) i 1,5 timer. Reaktionsblandingen filtreres gennem Celite, og filtratet inddampes, først i vandstrålevakuum og så i højvakuum, idet temperaturen holdes så lav som muligt. Remanensen opløses i methylenchlorid og chromatograferes (Chromatotron), idet der elueres med 5% methanol i methylenchlorid, hvilket giver 0,684 g (93%) diethyl-N-[4-(N'-[2-acetamido-4(3H)-oxo-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidin-6-ylmethyl]-N'-formylamino)benzoyl]-L-glutamat; smp. 188-190°C; ^{1}H-NMR

(Me_2SO-d_6) δ 1,12-1,19 (m, 6 H, ester CH_3'er), 1,89-2,11 (m, 4H), 2,08 (s, 3H), 2,42 (t, 2H, J = 7,26 Hz), 2,78-2,91 (m, 1H), 3,09-3,19 (m, 1H), 3,89 (d, 2H, J = 5,98 Hz), 3,99-4,12 (m, 4H), 4,42 (m, 1H), 6,64 (m, 1H), 7,51-7,54 (m, 2H, AA'BB'), 7,91-7,94 (m, 2H, AA'BB'), 8,61 (s, 1H), 8,74 (d, 1H, J = 7,32 Hz).

En analytisk prøve fremstilles ved at chromatografere en del af den ovennævnte prøve, idet der udtages en midterfraktion. Efter fjernelse af opløsningsmidlet blev prøven tritureret med æter og det faste stof isoleret.

Anal., beregnet for $C_{27}H_{34}N_6O_8$: C, 56,83; H, 6,01; N, 14,73.

Fundet: C, 56,60; H, 5,90; N, 14,43.

Eksempel 8

Diethyl-N-[4-(N'-[2-pivaloylamino-4(3H)-oxo-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidin-6-ylmethyl]-N'-ormylamino)benzoyl[-L-glutamat.

Diethyl-N-[4-(N'-[2-pivaloylamino-4(3H)-oxo-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidin-6-ylmethyl]-N'-formylamino)benzoyl]-L-glutamat fås på lignende måde ved reduktion af diethyl-N-[4-(N'-[2-pivaloylamino-4(3H)-oxopyrido[2,3-d]pyrimidin-6-ylmethyl]-N'-formylamino)benzoyl]glutamat; smp. 152-153°C; IR (KBr) V_{max} 3369 og 3250 - (NH), 1732, 1637, og 1605 (C=O) cm^{-1}; ^1H-NMR (Me_2SO-d_6) δ 1,12-1,2 (m, 6 H), 1,17 (s, 9H), 1,90-2,18 (m, 4H) 2,43 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 2,80-2,94 (m, 1H), 3,12-3,20 (m, 1 H), 3,89 (d, 2H, J = 5,59 Hz), 4,00-4,11 (m, 4H), 3,90-4,47 (m, 1H), 6,40 (m, 1H), 7,52-7,55 (AA'BB', 2H), 7,92-7,94 (AA'BB', 2H), 8,62 (s, 1H), 8,75 (d, 1H, J = 7,33 Hz).

Anal., beregnet for $C_{30}H_{40}N_6O_6$: C, 58,81; H, 6,58; N, 13,72.

Fundet: C, 58,53; H, 6,60; N, 13,61.

Eksempel 9

Diethyl-N-[4-(N'-[2-pivaloylamino-4(3H)-oxo-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidin-6-ylmethyl]-N'-acetylamino)-benzoyl]-L-glutamat.

Til en opløsning af 0,64 g (1,03 mmol) diethyl-N-[4-(N'-[2-pivaloylamino-4(3H)-oxopyrido[2,3-d]pyrimidin-6-ylmethyl]-N'-acetylamino)benzoyl]-L-glutamat i 40 ml isedikkesyre sættes 96 mg platinoxid. Suspensionen rystes i en hydrogenatmosfære (3,1 atm., 45 psi) i 2,5 timer, hvorefter blandingen fortyndes med 100 ml methylenchlorid og filtreres gennem Celite for at fjerne katalysatoren. Filtratet inddampes under reduceret tryk, og remanensen opløses i 100 ml methylenchlorid og ekstraheres med to gange 75 ml mættet opløsning af natriumbicarbonat. De vandige lag ekstraheres tilbage med 75 ml methylenchlorid, og de organiske lag slås sammen og tørres med vandfrit magnesiumsulfat. Efter fjernelse af tørremidlet ved filtrering fjernes opløsningsmidlet fra filtratet under reduceret tryk, hvilket giver 0,54 g (84% udbytte) af diethyl-N-[4-(N'-[2-pivaloylamino-4(3H)-oxo-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidin-6-ylmethyl]-N'-acetylamino)benzoyl]-L-glutamat, som kan oprenses yderligere ved omkrystallisation af ethylacetat; smp. 120-123°C ^{1}H-NMR (Me_2SO-d_6) δ 1,06-1,19 (m, 6 H), 1,16 (s, 9H), 1,82 (s, 3H) 1,84-2,17 (m, 6H), 2,42 (t, 2H, J = 7,40 Hz), 2,80-2,94 (m, 1H), 3,17-3,23 (m, 1 H), 3,68 (d, 2H, J = 5,59 Hz), 3,98-4,10 (m, 4H), 4,39-4,45 (m, 1H), 6,38 (s, 1H), 7,43-7,46 (AA'BB', 2H), 7,90-7,93 (AA'BB', 2H), 8,79 (d, 1H, J = 7,33 Hz).

Eksempel 10

N-[4-(N'-[2-amino-4(3H)-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin-6-ylmethyl]-N'-formylamino)benzoyl]-L-glutaminsyre.

En blanding af 0,092 g (0,16 mmol) diethyl-N-[4-(N'- [2-acetamido-4(3H)-oxo-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidin-6-ylmethyl]-N'-formylamino)benzoyl]-L-glutamat i 10 ml af en 0,25 N vandig natriumhydroxid opløsning omrøres ved 25°C i 72 timer, og derefter afdampes vandet under reduceret tryk. Remanensen opløses i 15 ml vand, og opløsningen køles til 0°C og gøres sur med eddikesyre. Det faste stof isoleres efter 30 minutter, hvilket giver 0,046 g (60,5%) N-[4-(N'-[2-amino-4(3H)-oxo-5,6,7,8-tetrahydropyrido-[2,3-d]pyrimidin-6-ylmethyl]-N'-formylamino)benzoyl]-L-glutaminsyre, ^{1}H-NMR (Me_2SO-d_6, δ 1,81-2,2 (m, 4H), 2,33 (m, 3H), 2,73 (m, 1H), 3,1 (m, 1H), 3,85 (m, 2H), 4,39 (m, 1H), 6,2 (m, 1H), 7,49-7,51 (m, 2H, AA'BB'), 7,90-7,93 (m, 2H, AA'BB'), 8,59-8,62 (m, 2H).

På tilsvarende måde omrøres 200 mg diethyl-N'-[4-(N-[2-pivaloylamino-4(3H)-oxo-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-d]-pyrimidin-6-ylmethyl]-N'-acetylamino)benzoyl]-L-glutamat i 72 timer i 5 ml 0,2 N natriumhydroxid. Reaktionsblandingen neutraliseres med 0,5 N saltsyre, køles til 0°C, og det faste stof, der dannes, isoleres ved filtrering, hvilket giver N-[4-(N'-[2-amino-4(3H)-oxo-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidin-6-ylmethyl]-N'-acetylamino)benzoyl]-L-glutaminsyre.

Eksempel 11

N-[4-(N'-[2-amino-4(3H)-oxo-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-

d]pyrimidin-6-ylmethyl]-N'-formylamino)benzoyl]-L-glutaminsyre.

En opløsning af 20 mg N-[4-(N'-[2-amino-4(3H)-oxo-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidin-6-ylmethyl]-amino)benzoyl]-L-glutaminsyre i 0,5 ml 97% myresyre opvarmes til 90°C i en time. Opløsningsmidlet fjernes under reduceret tryk, og remanensen tritureres med ether. Det uopløselige faste stof isoleres, hvilket giver 17 mg produkt, N-[4-(N'-[2-amino-4(3H)-oxo-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidin-6-ylmethyl]-N'-formylamino)benzoyl]-L-glutaminsyre, der oprenses yderligere ved opløsning i 0,1 N natriumhydroxid og udfældning ved tilsætning af iseddikesyre.

Eksempel 12

N-[4-(N'-[2-amino-4(3H)-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido [2,3-d]pyrimidin-6-ylmethyl]amino)benzoyl]-L-glutaminsyre.

Til 32 ml af en 5% saltsyre i methanolisk opløsning (fremstillet ved at fortynde 2 ml koncentreret saltsyre til 60 ml med methanol) sættes 0,717 g (1,3 mmol) diethyl-N-[4-(N'-[2-acetamido-4(3H)-oxo-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidin-6-ylmethyl]-N'-formylamino)benzoyl]-L-glutamat (fremstillet som i eksempel 2). Reaktionsblandingen omrøres ved 45°C i 18 timer. Efter at reaktionsblandingen har fået lov til at køle til 25°C, tilsættes 4 ml natriumhydroxid (6 N), og blandingen omrøres i yderligere 72 timer ved 25°C. Opløsningen koncentreres under reduceret tryk. 20 ml vand tilsættes, og blandingen gøres sur ved dråbevis tilsætning af iseddikesyre. Efter henstand i to timer ved 0°C isoleres det faste stof, hvilket giver 0,485 g (88% udbytte) N-[4-(N'-[2-amino-4(3H)-oxo-5,6,7,8-tetrahydropyrido]2,3-d[pyrimidin-6-ylmethyl]amino)benzoyl]-L-glutaminsyre; smp.: dekomposition, begyndende ved 198°C; ^{1}H-NMR (Me_2SO-d_6) δ 1,86-2,1 (m, 6H), 2,31 (t, 2H, J = 7,2), 2,8-2,86 (m, 1H),

3,24-3,28 (m, 2H), 4,2-4,4 (m, 1H), 5,94 (s, 2H), 6,29 (s, 1H), 6,34 (t, 1H, J = 5,24), 6,56-6,58 (AA'BB', 2H), 7,62-7,65 (AA'BB', 2H), 8,06 (d, J = 5,15), 9,7 (br, s, 1H).

Det samme produkt kan fås ved hydrolyse af diethyl-N-[4-(N'-[2-pivaloylamino-4(3H)-oxopyrido[2,3-d]-pyrimidin-6-ylmethyl]-N'-formylamino)benzoyl]-glutamat.

Alternativt opløses 1,44 g (2,4 mmol) diethyl-N'-[4-(N-[2-pivaloylamino-4(3H)-oxo-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidin-6-ylmethyl]-N'-formylamino)benzoyl]-L-glutamat i 1 N natriumhydroxid og opløsningen omrøres ved 25°C i 72 timer. Trækul tilsættes, og suspensionen omrøres og filtreres. Filtratet gøres surt med iseddikesyre, og det hvide faste stof isoleres efter 30 minutters afkøling til 0°C, hvilket giver 0,87 g (84% udbytte) af det samme produkt; smp.: langsom dekomposition over 198°C; IR (KBr) V_{max} 3460-2500 (NH og COOH), 1695, 1655, og 1600 (C=O) cm^{-1}; ^1H-NMR (Me_2SO-d_6) δ 1,85-2,02 (m, 6 H), 2,3 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 2,81-2,88 (m, 1H) 3,23-3,32 (m, 2H), 4,2-4,4 (m, 1H), 5,92 (s, 2H), 6,34 (t, 1H, J = 5,28 Hz), 6,55-6,57 (m, 2H, AA'BB'), 7,61-7,64 (AA'BB', 2H), 8,08 (d, 1H, J = 7,64 Hz), 9,7 (br, s, 1H).

Eksempel 13

Der fremstilles en opløsning af 1 mg/ml af N-[4-(N'-[2-amino-4(3H)-oxo-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-d]-pyrimidin-6-ylmethyl]amino)benzoyl]-L-glutaminsyre i 15% acetonitril og 85% af en 0,1 procentig opløsning af triethylamin i eddikesyre (pufferet til pH 7,0). Denne opløsning indføres på en 10 mm x 50 cm Cyclobond I omvendt fase HPLC kolonne, idet der benyttes det samme opløsningsmiddelsystem. Der anvendes et flow på 1,10 ml/min med UV-detektion ved 154 nm.

En første diastereoisomer, her betegnet isomer "A", som er

hovedsagelig fri for den anden, fås ved en retentionstid på 45,58 minutter. Den anden diastereoisomer, her betegnet isomer "B", der er hovedsagelig fri for den første, fås ved en retentionstid på 48,32 minutter.

Eksempel 14

Grupper à 10 C3H hunmus blev podet intraperitonealt i axillærregionen med C3H bryst adenocarcinomceller. Testforbindelsen indgives så i Emulphor IP (0,5 ml) i ti dage. Kontrollerne fik samme behandling uden testforbindelse.

N-[4-(N'-[2-amino-4(3H)-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin-6-ylmethyl]amino)benzoyl]-L-glutaminsyre gav 96% hæmning i 7 ud af 10 overlevende ved en dosis på 6,25 mg/kg.

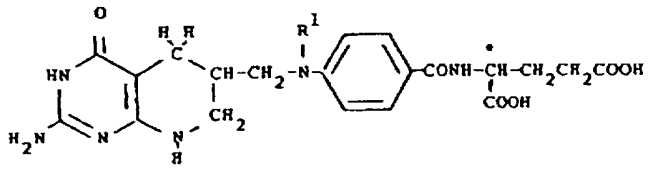
Mod 6C3HED lymphosarcom med en behandlingsperiode på 8 dage blev følgende resultater fundet for den samme forbindelse:

Dosis (mg/kg)	Hæmning	Overlevende
6,0	77	10/10
12,5	100	9/10
25,0	100	7/10
50,0	100	4/10
100,0	100	1/10

P A T E N T K R A V

1. Forbindelse, k e n d e t e g n e t ved, at den er udvalgt fra gruppen bestående af :

(i) 4(3H)-oxo-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidiner med formlen:



I

hvori:

R^1 er hydrogen, methyl, ethyl eller R^5CO-, hvor R^5 er hydrogen eller alkyl med 1 til 6 carbonatomer; og konfigurationen omkring det carbonatom, der er mærket *, er L;
(ii) de tautomere former deraf; og
(iii) de farmaceutisk acceptable salte deraf.

2. R,S-diastereoisomeren af forbindelsen ifølge krav 1.

3. S,S-diastereoisomeren af forbindelsen ifølge krav 1.

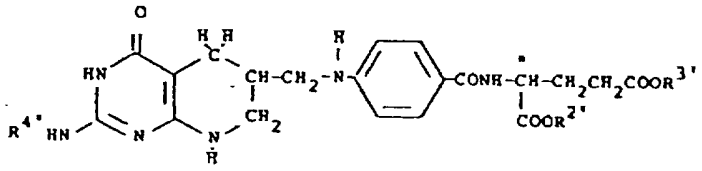
4. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at R^1 er formyl.

5. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at R^1 er acetyl.

6. Farmaceutiske præparater til bekæmpelse af neoplastisk vækst i et pattedyr, k e n d e t e g n e t ved, at de omfatter en mængde af en forbindelse ifølge et hvilket som helst af kravene 1-4, der ved indgivelse i pattedyret i en

enkelt- eller multidosisbehandling er effektiv til at bekæmpe væksten, i forbindelse med en farmaceutisk acceptabel bærer.

7. Fremgangsmåde til fremstilling af en forbindelse ifølge krav 1, i hvilken R^1 er R^5CO-, **kendetegnet** ved, at man behandler en forbindelse med formlen:



VI

hvori:

$R^{2'}$ og $R^{3'}$ er hydrogen eller den samme eller forskellige carboxylsyrebeskyttelsesgrupper; og

$R^{4'}$ er hydrogen eller en aminobeskyttelsesgruppe; og konfigurationen omkring det carbonatom, der er mærket *, er L,

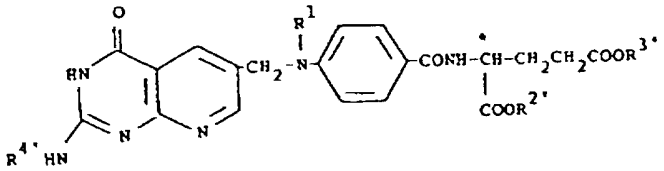
med en syre med formlen R^5COOH, i hvilken R^5 er hydrogen eller alkyl med 1 til 6 carbonatomer, eller et reaktivt, acylerende derivat deraf,

hvorefter eventuelt tilstedeværende beskyttelsesgrupper fjernes.

8. Fremgangsmåde ifølge krav 7, **kendetegnet** ved, at både $R^{2'}$, $R^{3'}$, $R^{4'}$ og R^5 er hydrogen.

9. Fremgangsmåde ifølge krav 7, **kendetegnet** ved, at både $R^{2'}$ og $R^{3'}$ er alkyl med 1 til 6 carbonatomer, $R^{4'}$ er alkanoyl med 2 til 6 carbonatomer, og R^5 er hydrogen.

10. Fremgangsmåde til fremstilling af en forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at man katalytisk hydrogenerer en forbindelse med formlen:

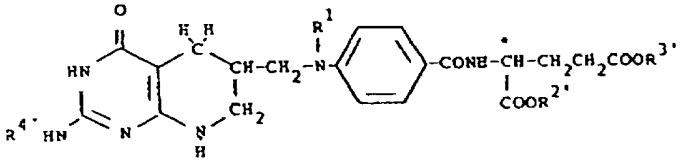


VII

hvori R^1, $R^{2'}$, $R^{3'}$ og $R^{4'}$ er som ovenfor defineret,

hvorefter eventuelt tilstedeværende beskyttelsesgrupper fraspaltes.

11. Mellemprodukt til anvendelse ved fremstilling af forbindelser ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at det er udvalgt fra gruppen bestående af :
(i) 4(3H)-oxo-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidiner med formlen:



VIII

hvori:

R^1 er hydrogen, methyl, ethyl eller R^5CO-;

$R^{2'}$ og $R^{3'}$ er hydrogen eller alkylgrupper med fra 1 til 6 carbonatomer, inklusive dem, der er forgrenede i 1-stillingen, og dem, der er substituerede med en eller flere aromatiske grupper, såsom phenyl, eller substituerede med halogen eller alkoxy, f.eks. methyl, ethyl, t-butyl, benzyl, diphenylmethyl eller methoxymethyl, eller trimethylsilyl eller 4-nitrobenzyl;

$R^{4'}$ er hydrogen eller en acylgruppe, navnlig alkanoyl med 2 til 6 carbonatomer, eller alkoxycarbonyl, der hver eventuelt er substitueret med halogen, alkoxy eller phenyl, f.eks. acetyl, pivaloyl, 2,2,2-trichloracetyl, benzoyl, t-butoxycarbonyl, eller $R^{4'}$ betyder 4-nitrobenzyloxycarbonyl; og

konfigurationen omkring det carbonatom, der er mærket *, er L, idet grupperne $R^{2'}$, $R^{3'}$ og $R^{4'}$ ikke alle er hydrogen;
(ii) de tautomere former deraf; og
(iii) salte deraf.