

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl.
C07D 213/38 (2006.01)

(45) 공고일자 2006년10월13일
(11) 등록번호 10-0633814
(24) 등록일자 2006년10월04일

(21) 출원번호	10-2004-7007000	(65) 공개번호	10-2005-0044374
(22) 출원일자	2004년05월07일	(43) 공개일자	2005년05월12일
번역문 제출일자	2004년05월07일		
(86) 국제출원번호	PCT/EP2002/012445	(87) 국제공개번호	WO 2003/040101
국제출원일자	2002년11월07일	국제공개일자	2003년05월15일

(30) 우선권주장	0126901.8	2001년11월08일	영국(GB)
	0212917.9	2002년06월05일	영국(GB)

(73) 특허권자 노파르티스 아게
 스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35

(72) 발명자 볼트,구이도
 스위스체하-5073기프-오베르프리카블로이마트회헤16

 튀레,파스칼
 프랑스에프-68800탄뤼드리젤-부르24

 만레이,파울,윌리암
 스위스체하-4144아를레샤임브루그백12

(74) 대리인 장수길
 김영

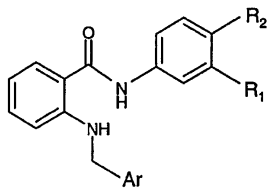
심사관 : 이민정

(54) 안트라닐산 아미드 및 그의 제약상 용도

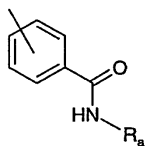
요약

본 발명은 하기 화학식 I의 안트라닐산 아미드, 또는 그의 N-옥시드 또는 호변이성질체, 또는 이러한 안트라닐산 아미드의 염, 그의 N-옥시드 또는 그의 호변이성질체; 그의 제조 방법; 인체 또는 동물체의 치료에서의 그의 적용, 특히 신생물성 질환, 예를 들면 종양 질환, 망막증 및 연령-관련 황반 변성의 치료에 있어 단독으로 또는 1종 이상의 다른 제약상 활성 화합물과 병용한 그의 용도; 동물에서 이러한 질환의 치료 방법, 및 신생물성 질환, 망막증 또는 연령-관련 황반 변성의 치료를 위한 제약 제제의 제조에 있어 단독으로 또는 1종 이상의 다른 제약상 활성 화합물과 병용한 상기 화합물의 용도에 관한 것이다.

<화학식 I>



식 중,



Ar은 하위화학식 I_a로 나타내어지며, 여기서 R_a는 H 또는 저급 알킬을 나타내고,

R₁은 H 또는 퍼플루오로 저급 알킬을 나타내고,

R₂는 H, 할로젠, C₂-C₇알킬, C₂-C₇알케닐 또는 저급 알킬닐을 나타내거나; 또는



Ar은 하위화학식 I_b로 나타내어지고,

R₁은 퍼플루오로 저급 알킬을 나타내고,

R₂는 브로모, 요오도, C₂-C₇알킬, C₂-C₇알케닐 또는 저급 알킬닐을 나타내거나, 또는

R₁은 H를 나타내고,

R₂는 플루오로, 브로모, 요오도, 에틸, C₅-C₇알킬, C₂-C₇알케닐 또는 저급 알킬닐을 나타낸다.

색인어

안트라닐산 아미드, 신생물성 질환, 종양 질환, 망막증, 연령-관련 황반 변성

명세서

본 발명은 신규한 안트라닐산 아미드 유도체, 그의 제조 방법, 인체 또는 동물체의 치료 방법에서의 이들의 적용, 특히 신생물성 질환, 예를 들면 종양 질환, 망막증 및 연령-관련 황반 변성의 치료에 있어 단독으로 또는 1종 이상의 다른 제약상 활성 화합물과의 병용한 그의 용도, 및 신생물성 질환, 망막증 또는 연령-관련 황반 변성의 치료를 위한 제약 제제 (의약)의 제조에 있어 단독으로 또는 1종 이상의 다른 제약상 활성 화합물과 병용한 이러한 화합물의 용도에 관한 것이다.

안혈관신생, 예를 들면 망막증 (당뇨성 망막증 포함), 연령-관련 황반 변성, 건선, 혈관아세포종, 혈관종, 세동맥경화증, 염증성 질환, 예를 들면 류마티스양 또는 류마티스성 염증 질환, 특히 관절염, 예를 들면 류마티스양 관절염, 또는 다른 만성 염증성 질환, 예를 들면 만성 천식, 동맥 또는 이식후 아테롬성경화증, 자궁내막증, 및 특히 신생물성 질환, 예를 들면 소위 고형 종양 및 액체 종양 (예를 들면 백혈병)에 의해 야기되는 질환과 같은 질환들이 조절 불능의 혈관생성 (angiogenesis)과 관련이 있다고 알려져 있다.

배 발생과 정상적인 성장 중에, 또한 많은 병리학적 이상증과 질환에 있어서 혈관계 및 그의 구성요소의 성장 및 분화를 조절하는 네트워크의 중심에 "혈관 내피 성장 인자 (Vascular Endothelial Growth Factor)" (VEGF)로 알려지고, 이량체이고, 이황화물-연결된 46-kDa 당단백질인 혈관생성 인자가 그의 세포 수용체와 함께 놓여있다 [Breier, G., et al., Trends in Cell Biology 6, 454-6 (1996) 참조].

VEGF 수용체는 막횡단성 수용체 티로신 키나제이다. 다양한 형태의 VEGF 수용체, 예를 들면 VEGFR-1, VEGFR-2, 및 VEGFR-3 등이 알려져 있다.

다수의 인간 종양, 특히 신경교종 및 암종은 높은 수준의 VEGF 및 그의 수용체를 발현한다. 이로부터 종양 세포에 의해 방출된 VEGF가 측분비 (paracrine) 방식으로 모세 혈관의 성장 및 종양 내피의 증식을 촉진하고, 따라서 혈액 공급의 증가를 통해 종양의 성장을 가속화할 수 있다는 가설을 이끌어 냈다. VEGF의 생체내에서 종양 혈관생성 인자로서의 역할에 대한 직접적인 증거는 VEGF 활성을 항체로 억제시킨 연구를 통해 얻었다.

혈관생성은 종양이 최대직경 약 1 내지 2 mm를 초과하여 성장하는데 절대적인 필수요건으로 간주되며, 이 상한 이하에서는 산소 및 영양분이 확산에 의해 종양 세포로 공급될 수 있다.

3가지 주요 메커니즘이 종양에 대한 혈관생성 억제제의 활성에서 중요한 역할을 담당하고 있다: 1) 혈관, 특히 모세혈관의 혈관성 휴면 종양으로의 성장을 억제하여, 그 결과 아포프토시스와 증식사이의 균형이 달성되어 종양의 어떠한 순 성장이 없고; 2) 종양에 출입하는 혈류를 제거하여 종양 세포의 이동을 방지하고; 3) 내피 세포의 증식을 억제하여, 통상적으로 혈관의 내피를 이루는 내피 세포에 의해 측분비에 의한 성장-자극 작용이 주위 조직에 부여되는 것을 피한다.

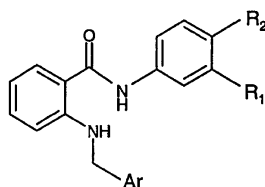
WO00/27820에는 화합물들이 VEGF 수용체 티로신 키나제의 활성, 종양의 성장 및 VEGF-의존 세포 증식 억제에 대해 보고된 화합물인 안트라닐산 아미드의 부류에 속하는 것으로 기재되어 있다.

놀랍게도, 본 발명에 이르러서 하기에 기재된 화학식 I의 안트라닐산 아미드 유도체가 유익한 약리학상 특성을 가지고, 예를 들면 VEGF 수용체 티로신 키나제의 활성, 종양의 성장 및 VEGF-의존 세포 증식을 억제한다는 것이 밝혀졌다.

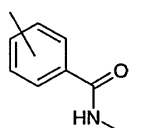
화학식 I의 안트라닐산 아미드 유도체는 예를 들면 질환의 치료에, 특히 치료에서 질환에 대해 및 또한 혈관형성 및(또는) VEGF 수용체 티로신 키나제의 방해를 위해 사용하기에 적합하며, 이 혈관형성 및(또는) VEGF 수용체 티로신 키나제의 억제가 이로인 효과를 나타낸다.

본 발명은 하기 화학식 I의 안트라닐산 아미드, 또는 그의 N-옥시드 또는 호변이성질체, 또는 이러한 안트라닐산 아미드의 염, 그의 N-옥시드 또는 그의 호변이성질체에 관한 것이다.

화학식 I



식 중,



Ar은 하위화학식 (I_a)로 나타내어지며, 여기서 R_a는 H 또는 저급 알킬을 나타내고,

R₁은 H 또는 퍼플루오로 저급 알킬을 나타내고,

R₂는 H, 할로젠, C₂-C₇알킬, C₂-C₇알케닐 또는 저급 알킬닐을 나타내거나; 또는



Ar은 하위화학식 (I_b)로 나타내어지고,

R₁은 퍼플루오로 저급 알킬을 나타내고,

R₂는 브로모, 요오도, C₂-C₇알킬, C₂-C₇알케닐 또는 저급 알킬닐을 나타내거나, 또는

R₁은 H를 나타내고,

R₂는 플루오로, 브로모, 요오도, 에틸, C₅-C₇알킬, C₂-C₇알케닐 또는 저급 알킬닐을 나타낸다.

달리 언급하지 않는 한, 상기 및 이하 사용되는 일반 용어는 바람직하게는 본 개시사항 내에서 하기의 의미를 나타낸다.

접두어 "저급"은 최대 7 이하, 특히 최대 4 이하의 탄소수를 갖는 라디칼을 나타내며, 상기 라디칼은 직쇄이거나 하나 또는 여러개의 가지가 있는 분지쇄이다.

화합물들, 염들 등과 같이 복수형으로 사용된 경우, 이는 하나의 화합물, 염 등의 의미도 갖는다.

임의의 비대칭 탄소 원자 (예를 들면 화학식 I의 화합물 중 R₉가 저급 알킬인 것)는 (R)-, (S)- 또는 (R,S)-배위, 바람직하게는 (R)- 또는 (S)-배위로 존재할 수 있다. 따라서, 화합물들은 이성질체의 혼합물 또는 순수 이성질체, 바람직하게는 거울상 이성질체-순수 부분입체 이성질체로 나타낼 수 있다.

또한, 본 발명은 화학식 I의 화합물의 가능한 호변이성질체에 관한 것이다.

바람직한 실시양태에서, 알킬은 탄소 원자수가 최고 12 이하이고, 특히 저급 알킬이다.

저급 알킬은 바람직하게는 탄소수 1 내지 7, 바람직하게는 1 내지 4의 직쇄 또는 분지쇄이고; 바람직하게는, 저급 알킬은 부틸, 예를 들면 n-부틸, sec-부틸, 이소부틸, tert-부틸, 프로필, 예를 들면 n-프로필 또는 이소프로필, 에틸 또는 바람직하게는 메틸이다.

본원에 사용된 용어 "퍼플루오로 저급 알킬"은 모든 수소 원자가 플루오로 원자로 치환된 저급 알킬 라디칼을 의미한다.

할로젠은 특히 불소, 염소, 브롬 또는 요오드이고, 특히 불소, 염소 또는 브롬이다.

상기 염은, 예를 들면 산 부가 염으로, 바람직하게는 염기성 질소 원자를 함유한 화학식 I의 화합물과 유기 또는 무기산에 의해 형성되며, 특히 제약상 허용되는 염이다. 적합한 무기산은, 예를 들면 할로겐산, 예를 들면, 염산, 황산, 또는 인산이다. 적합한 유기산은, 예를 들면 카르복실산, 아인산, 술폰산 또는 술폰산, 예를 들면 아세트산, 프로피온산, 옥탄산, 데칸산, 도데칸산, 글리콜산, 락트산, 푸마르산, 숙신산, 아디프산, 피멜산, 수베르산, 아젤라산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아미노산, 예를 들면 글루탐산 또는 아스파르트산, 말레산, 히드록시말레산, 메틸말레산, 시클로헥산카르복실산, 아다만탄카르복실산, 벤조산, 살리실산, 4-아미노살리실산, 프탈산, 페닐아세트산, 만델산, 신남산, 메탄- 또는 에탄-술폰산, 2-히드록시에탄술폰산, 에탄-1,2-디술폰산, 벤젠술폰산, 2-나프탈렌술폰산, 1,5-나프탈렌-디술폰산, 2-, 3- 또는 4-메틸벤젠술폰산, 메틸황산, 에틸황산, 도데실황산, N-시클로헥실술폰산, N-메틸-, N-에틸- 또는 N-프로필-술폰산, 또는 다른 유기 양성자산, 예를 들면 아스코르브산이다.

단리 및 정제를 위해, 제약상 허용되지 않는 염, 예를 들면 피크레이트 또는 퍼클레이트를 사용할 수 있다. 치료 용도를 위해서는 오직 제약상 허용되는 염 또는 유리 화합물만이 사용되며 (제약 제제의 형태로 사용가능함), 따라서 이들이 바람직하다.

유리 형태의 신규 화합물과, 예를 들면 신규한 화합물의 정제 또는 확인시 중간체로 사용될 수 있는 염을 비롯한 그들의 염의 형태 사이의 밀접한 관계의 측면에서, 상기 및 하기 유리 화합물에 대한 모든 언급은 적합하고도 편리하게 그에 상응하는 염도 언급하는 것으로 이해해야 한다.

화학식 I의 화합물 및 그의 N-옥시드는 상기 및 하기 기재된 바와 같은 중요한 약리학적 특성을 갖는다.

본 발명의 화합물의 VEGF-수용체 티로신 키나제 활성의 억제제로서의 효능은 다음과 같이 설명될 수 있다.

VEGF-수용체 티로신 키나제에 대한 활성 시험. 시험은 Flt-1 VEGF-수용체 티로신 키나제를 사용하여 수행한다. 상세한 과정은 다음과 같다: pH 7.5의 트리스·HCl 20 mM 중 30 μ l의 키나제 용액 (10 ng의 Flt-1의 키나제 영역, 시부야 (Shibuya) 등의 문헌 [Oncogene 5, 519-24 [1990]]), 3 mM 이염화 망간 ($MnCl_2$), 3 mM 염화 마그네슘 ($MgCl_2$), 10 μ M의 나트륨 바나테이트, 0.25 mg/ml의 폴리에틸렌글리콜 (PEG) 20000, 1 mM 디티오프레이톨 및 3 μ g/ μ l 폴리(Glu, Tyr) 4:1 (시그마 (Sigma, Buchs, Switzerland)사), 8 μ M의 [^{33}P]-ATP (0.2 μ Ci), 1% 디메틸 술폭시드, 및 0 내지 100 μ M의 시험될 화합물을 10 분 동안 실온에서 함께 인큐베이션한다. 반응을 이어서 0.25 M 에틸렌디아민테트라아세트산 (EDTA) pH 7 10 μ l를 첨가하여 종결시킨다. 다중채널 분배기 (랩 시스템즈 (LAB SYSTEMS, USA)사)를 사용하여, 20 μ l의 분취액을 PVDF (=폴리비닐 디플루오라이드) 임모빌론 (Immobilon) P 멤브레인 (밀리포어 (Millipore, USA)사)에 밀리포어 마이크로타이퍼 필터 분기관을 통해 공급하고, 진공 장치에 연결한다. 액체를 완전히 제거한 후에, 막을 연속적으로 0.5% 인산 (H_3PO_4)이 들어 있는 조에서 4회 세척하고 에탄올로 1회 세척하고, 매번 진탕하면서 10분 동안 인큐베이션하고, 이어서 휴렛팩커드 탑카운트 매니폴드 (Hewlett Packard TopCount Manifold)에 장착하고 10 μ l의 마이크로싯 (Microscint) (등록상표) (β -섬광 계수 액체)를 첨가한 후 방사능을 측정한다. IC_{50} -값은 세가지 농도 (대개, 0.01, 0.1, 및 1 μ mol)에서 각 화합물의 억제 백분율을 선형 회귀 분석하여 결정한다. 화학식 I의 화합물로 알 수 있는 IC_{50} -값은 0.001 내지 1 μ M의 범위, 바람직하게는 0.001 내지 0.1 μ M의 범위이다.

본 발명의 화합물의 항종양 효능은 다음과 같이 생체내에서 입증할 수 있다.

누드 마우스 이종이식 모델에서 생체내 활성: 암컷 BALB/c 누드 마우스 (8 내지 12 주령, 노바티스 동물 농장 (Novartis Animal Farm, Sisseln, Switzerland))을 무균 조건하에 물과 먹이를 자유롭게 주며 사육한다. 종양은 포렌 (Forene (등록상표), 애벗 (Abbott, Switzerland)사) 마취하에 13-게이지 투관침을 사용하여 종양 세포 (예를 들면 Du 145 전립선 암 세포계 (ATCC 번호 HTB 81; 문헌 [Cancer Research 37, 4049-58 (1978)] 참조))를 마우스에 피하 주사하거나 또는 종양 단편 (약 25 mg)을 마우스의 좌측 옆구리에 피하 이식함으로써 유발시킨다. 시험 화합물을 사용한 치료는 종양이 평균 부피 100 mm³에 도달하면 즉시 시작한다. 종양의 성장은 주 당 2 내지 3회 및 최후 치료 24시간 후 두 수직 축의 길이를 결정함으로써 측정한다. 종양의 부피는 공지된 방법 (에반스 (Evans) 등의 문헌 [Brit. J. Cancer 45, 466-8 [1982]] 참조)에 따라서 계산한다. 항종양 효능은 치료한 동물의 종양의 부피에 있어 평균 증가치를 치료받지 않은 동물 (대조 표준)의 종양의 부피에 있어서 평균 증가치로 나눈 후 100을 곱하여 결정하며, T/C%로 표현된다. 종양의 퇴화 (%로 주어짐)는 치료 개시 시점에서의 평균 종양의 부피에 대해 가장 작은 평균 종양의 부피로 기록한다. 시험 화합물은 매일 위관영양법으로 투여한다.

달리 다른 세포주가 동일한 방식으로 사용될 수도 있으며, 예를 들면 하기와 같다:

- MCF-7 유방 선암종 세포주 (ATCC 번호 HTB 22; J. Natl. Cancer Inst. (Bethesda) 51, 1409-16 [1973] 참조);
- MDA-MB 468 유방 선암종 세포주 (ATCC 번호 HTB 132; In Vitro 14, 911-15 [1978] 참조);
- MDA-MB 231 유방 선암종 세포주 (ATCC 번호 HTB 26; J. Natl. Cancer Inst. (Bethesda) 53, 661-74 [1974] 참조);
- Colo 205 결장 암종 세포주 (ATCC 번호 CCL 222; Cancer Res. 38, 1345-55 [1978] 참조);
- HCT 116 결장 암종 세포주 (ATCC 번호 CCL 247; Cancer Res. 41, 1751-6 [1981] 참조);
- DU145 전립선 암종 세포주 DU 145 (ATCC 번호 HTB 81; Cancer Res. 37, 4049-58 [1978] 참조); 및

- PC-3 전립선 암종 세포주 PC-3 (ATCC 번호 CRL 1435; Cancer Res. 40, 524-34 [1980] 참조).

VEGF-유도 KDR-수용체 자가인산화의 억제제는 세포에서 추가의 시험관내 실험으로 입증할 수 있고: 인간 VEGF 수용체 (KDR)를 영구히 발현하는 형질감염된 CHO 세포가 6-웰 세포-배양 플레이트 중의 완전 배양 배지 (10% 태아 송아지 혈청 (= FCS)을 함유함)에 시딩하고, 약 80% 전면생장을 나타낼 때까지 37 °C에서 5% CO₂ 하에 인큐베이션한다. 이어서, 시험 화합물을 배양 배지 (FCS 무함유, 0.1% 소 혈청 알부민을 사용) 중에 희석하여 세포에 첨가한다 (대조 표준은 시험 화합물이 없는 배지로 이루어짐). 37 °C에서 2시간 동안 인큐베이션한 후, 재조합 VEGF를 첨가하며; 최종 VEGF 농도는 20 ng/ml이다. 37 °C에서 추가로 5분 동안 인큐베이션한 후, 세포를 냉각한 PBS (인산 완충 염수)로 2회 세척하고 즉시 웰 당 100 µl의 용해 완충액 중에 세포를 용해한다. 이어서, 용해액을 원심분리하여 세포 핵을 제거하고, 상청액의 단백질 농도를 시판 단백질 분석기 (BIORAD)를 사용하여 결정한다. 이어서, 용해액을 즉시 사용하거나 경우에 따라서 -20 °C에서 저장한다.

샌드위치 ELISA를 수행하여 KDR-수용체 인산화를 측정하며: KDR에 대한 모노클로날 항체 (예를 들면 Mab 1495.12.14; 에이치. 토우빈 (H. Towbin)이 생산함)를 블랙 ELISA 플레이트 (팩커드 (Packard)로부터의 OptiPlate (등록상표) HTRF-96) 상에 고정시킨다. 이어서, 판을 세척하고, 남아있는 유리 단백질-결합 부위는 PBS 중 1% BSA로 포화시킨다. 이어서, 세포 용해액 (웰 당 20 µg의 단백질)을 상기 판에서 하룻밤 동안 4 °C에서 알칼리성 포스파타제 (PY20:AP, 트랜스덕션 레보라토리즈 (Transduction Laboratories)사)와 결합된 항-포스포티로신 항체와 함께 인큐베이션한다. 판을 다시 세척하고, 이어서 발광 AP 기질 (CDP-Star, 즉석식, Emerald II 장비; TROPIX)을 사용하여 포착된 인산화 수용체에 대한 항-포스포티로신 항체의 결합을 나타낸다. 발광은 팩커드 탑 카운트 미세판 섬광 계수기 (Packard Top Count Microplate Scintillation Counter (Top Count))로 측정한다. 양성 대조 표준 (VEGF로 자극)과 음성 대조 표준 (VEGF로 자극하지 않음)간의 신호 차이는 VEGF-유도 KDR-수용체 인산화 (= 100%)에 상응한다. 시험 물질의 활성은 VEGF-유도 KDR-수용체 인산화의 억제 %로 계산되며, 최대 절반 억제를 유도하는 물질의 농도는 ED50 (50% 억제하는 유효 투여량)으로 정의된다.

화학식 I의 화합물 또는 그의 N-옥시드는, 영양에 관련된 인자에 의해 매개되는 신호 전달에 관여하는, 다양한 등급의 다른 티로신 키나제, 예를 들면 Src족으로부터의 키나제, 특히 c-Src 키나제, Lck 및 Fyn; 또한, EGF족의 키나제, 예를 들면 c-erbB2 키나제 (HER-2), c-erbB3 키나제, c-erbB4 키나제; 인슐린-유사 성장 인자 수용체 키나제 (IGF-1 키나제), 특히 PDGF-수용체 티로신 키나제족의 구성원, 예를 들면 PDGF-수용체 키나제, CSF-1-수용체 키나제, Kit-수용체 키나제 및 VEGF-수용체 키나제; 및 세린/트레오닌 키나제 (상기 모두는 인간의 세포를 비롯한 포유류 세포 중 성장 조절 및 분화에 중요한 역할을 함)를 억제한다.

상기의 연구에 기초하여, 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물은 특히 단백질 키나제에 의존하는 질환, 특히 증식성 질환에 대한 치료 효능을 나타낸다.

염증성 류마티스성 또는 류마티스양 질환의 일례로 관절염의 치료에 있어 화학식 I의 화합물의 유용성은 다음과 같이 설명할 수 있다.

잘 알려진 랫트의 아췌반트 관절염 모델 (문헌 [Pearson, Proc. Soc. Exp. Biol. 91, 95-101 (1956)])을 화학식 I의 화합물 또는 그의 염의 항-관절염 활성을 시험하는데 사용한다. 아췌반트 관절염은 두 종류의 상이한 투여 계획을 사용하여 치할 수 있다: (i) 아췌반트를 사용하는 면역 조치의 개시 시점 (예방 투여); 또는 관절염 응답이 이미 나타난지 15 일째부터 (치료 투여). 바람직하게는 치료 투여 일정이 사용된다. 비교를 위해, 시클로옥시게나제-2 억제제, 예를 들면 5-브로모-2-(4-플루오로페닐)-3-[4-(메틸술포닐)페닐]티오펜 또는 디클로페낙을 별도의 군으로 투여한다.

상세하게는, 열로 사균시킨 동결건조 마이코박테륨 결핵균 0.6 mg을 함유한 미네랄 오일 0.1 ml를 수컷 위스터 (Wistar) 랫트 (군 당 5 마리, 대략 200 g의 체중, 이파 크레도 (Iffa Credo, France)사에서 공급)의 꼬리 아래부분의 피부내로 주사한다. 랫트를 시험 화합물로 처리하거나 (3, 10 또는 30 mg/kg, 일일 1회 경구 투여), 또는 15일차 내지 22일차에 비히클 (물)로 처리한다 (치료 투여 일정). 실험의 중반부에, 족관절의 부종을 마이크로캘리퍼로 측정한다. 발 부종의 억제 %는 비히클로 치료한 관절염 동물 (0% 억제)와 비히클로 치료한 정상 동물 (100% 억제)를 참조하여 계산한다.

상기 연구에 기초하여, 화학식 I의 화합물은 놀랍게도 염증성 (특히 류마티스성 또는 류마티스양) 질환의 치료에 적합하다.

VEGF-수용체 티로신 키나제 활성의 억제제로서의 이들의 효능에 기초하여, 화학식 I의 화합물은 우선적으로 혈관의 성장을 억제하고, 따라서, 예를 들면 조절 불능의 혈관생성에 관련된 다수의 질환, 특히 안혈관신생, 특히 망막증, 예컨대 당뇨병 망막증 또는 연령-관련 황반 변성, 건선, 혈관아세포종, 예를 들면 혈관종, 사구체맥관막 세포 증식 질환, 예를 들면 만성 또는 급성 신장 질환, 예를 들면 당뇨병 신증, 악성 신경화증, 혈전증의 미세혈관생성 증후군 또는 이식 거부, 또는 특히 염증성 신장 질환, 예를 들면 사구체신염, 특히 사구체맥관막증식 사구체신염, 용혈성-노독성 증후군, 당뇨병 신증, 과민성 신경화증, 죽종, 동맥 재발협착증, 자가면역 질환, 급성 염증, 섬유증 질환 (예를 들면 간경변증), 당뇨병, 자궁내막증, 만성 천식, 동맥 또는 이식후 아테롬성경화증, 신경변성 질환 및 특히 신생물성 질환, 예컨대 백혈병 및 다른 "액체 종양", 특히 c-kit, KDR 또는 flt-1를 발현하는 것들, 및 고형 종양, 특히 유방암, 결장암, 폐암 (특히 소세포성 폐암), 전립선 암 또는 카포시 육종에 의해 야기되는 다수의 질환에 유효하다. 화학식 I의 화합물 (또는 그의 N-옥시드)는 종양의 성장을 억제하고, 특히 종양의 전이성 확대 및 미세 전이 종양의 성장을 방지하는데 적합하다.

화학식 I의 화합물은 단독으로 또는 1종 이상의 다른 치료제와 병용하여 투여할 수 있고, 병용 요법은 고정된 조합물의 형태를 취하거나 본 발명의 화합물과 1종 이상의 다른 치료제를 교대로 또는 서로 독립적으로 투여하거나, 또는 일정한 조합물과 1종 이상의 다른 치료제를 병용 투여할 수 있다. 화학식 I의 화합물은 그 외에도 또는 추가로 특히 화학치료, 방사능치료, 면역치료, 외과 수술 또는 이들의 병용 치료와 함께 종양의 치료를 위해 투여할 수 있다. 장기간 치료는 상기한 바와 같이 다른 치료법에 관련한 아쥬반트 치료도 동일하게 가능하다. 다른 가능한 치료법은 종양의 퇴화 후에 환자의 상태를 유지하기 위한 치료이거나, 예를 들면 위독한 환자에 있어서 화학예방치료이다.

가능한 병용 치료제에는 특히 하나 이상의 항증식, 세포증식 또는 세포독성 화합물, 예를 들면 화학치료제 또는 하기를 포함하지만 이에 제한되지 않는 군으로부터 선택되는 몇몇의 약제가 있다: 폴리아민 생합성 억제제, 단백질 키나제 억제제, 특히 세린/트레오닌 단백질 키나제 억제제, 예컨대 단백질 키나제 C 억제제, 또는 티로신 단백질 키나제 억제제, 예컨대 EGF 수용체 티로신 키나제 억제제, 예컨대 PKI166, VEGF 수용체 티로신 키나제 억제제, 예컨대 PTK787, 또는 PDGF 수용체 티로신 키나제 억제제, 예컨대 STI571, 사이토카인, 음성 성장 조절자, 예컨대 TGF- β 또는 IFN- β , 아로마타제 억제제, 예컨대 레트로졸 또는 아나스트로졸, SH2 도메인과 인산화된 단백질과의 상호작용 억제제, 항에스트로젠, 위상이성질화효소 I 억제제, 예컨대 이리노테칸, 위상이성질화효소 II 억제제, 미세관 활성화제, 예컨대 파클리탁셀, 디스코데르몰리드 또는 에포틸론, 알킬화제, 항종양성 항대사제, 예컨대 겐시타빈 또는 카페시타빈, 플라틴 화합물, 예컨대 카르보플라틴 또는 시스플라틴, 항-혈관형성 화합물, 고나도렐린 아고니스트, 항-안드로젠, 비스포스포네이트, 예컨대 AREDIA (등록상표) 또는 ZOMETA (등록상표), 및 트라스투주마브. 코드 번호, 일반명 또는 상표명으로 확인되는 활성화제의 구조를 표준 개론 "더 머크 인덱스 (The Merck Index)"의 현행판 또는 데이터베이스, 예컨대 국제 특허 (예컨대, IMS World Publications)로부터 얻을 수 있다. 그의 상응하는 내용은 본원에 참고로 인용된다.

하기 언급하는 바람직한 화학식 I의 화합물 및 그의 N-옥시드의 군에 있어서, 상기한 일반적인 정의로부터의 치환기의 정의는, 적절하게 이용하여 예를 들면 보다 일반적인 정의를 보다 구체적인 정의 또는 특히 바람직한 정의로 대체할 수 있다.

또한, 본 발명은 망막증 또는 연령-관련 황반 변성의 치료용 의약품을 제조하기 위한, 라디칼 및 기호가 상기 정의된 바와 같은 의미를 가지는 화학식 I의 화합물, 또는 그의 N-옥시드 또는 제약상 허용되는 염의 용도에 관한 것이다.

또한, 본 발명은 라디칼 및 기호가 상기 정의된 바와 같은 의미를 가지는 화학식 I의 화합물, 또는 그의 N-옥시드 또는 제약상 허용되는 염을 VEGF-수용체 티로신 키나제 활성의 억제에 반응하는 신생물성 질환에 대한 유효량으로 상기 질환의 치료를 필요로 하는 온혈 동물에게 투여하는 것을 포함하는, VEGF-수용체 티로신 키나제 활성의 억제에 반응하는 신생물성 질환의 치료 방법에 관한 것이다.

또한, 본 발명은 라디칼 및 기호가 상기 정의된 바와 같은 의미를 가지는 화학식 I의 화합물, 또는 그의 N-옥시드 또는 제약상 허용되는 염을 망막증 또는 연령-관련 황반 변성에 대한 유효량으로 상기 질환의 치료를 필요로 하는 온혈 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 망막증 또는 연령-관련 황반 변성의 치료 방법에 관한 것이다.

본 발명은 특히

Ar이 하위화학식 I_a로 나타내어지고, 여기서 R_a가 H 또는 저급 알킬이고,

R₁이 H 또는 트리플루오로메틸을 나타내고,

R_2 가 H, 할로젠, C_2-C_7 알킬, C_2-C_7 알케닐 또는 저급 알킬닐을 나타내거나; 또는

Ar이 하위화학식 I_b 로 나타내어지고,

R_1 이 트리플루오로메틸을 나타내고,

R_2 가 브로모, 요오도, C_2-C_7 알킬, C_2-C_7 알케닐 또는 저급 알킬닐을 나타내거나, 또는

R_1 이 H를 나타내고,

R_2 가 플루오로, 브로모, 요오도, 에틸, C_5-C_7 알킬, C_2-C_7 알케닐 또는 저급 알킬닐을 나타내는, 화학식 I의 화합물, 또는 그의 N-옥시드 또는 호변이성질체, 또는 이러한 안트라닐산 아미드의 염, 그의 N-옥시드 또는 그의 호변이성질체에 관한 것이다.

Ar이 하위화학식 I_a 로 나타내어지고, 여기서 R_a 가 H 또는 저급 알킬이고,

R_1 이 H 또는 트리플루오로메틸을 나타내고,

R_2 가 H, 할로젠, C_2-C_7 알킬, C_2-C_7 알케닐 또는 저급 알킬닐을 나타내는, 화학식 I의 화합물이 바람직하다.

Ar이 하위화학식 I_b 로 나타내어지고,

R_1 이 트리플루오로메틸을 나타내고,

R_2 가 브로모, 요오도, C_2-C_7 알킬, C_2-C_7 알케닐 또는 저급 알킬닐을 나타내거나, 또는

R_1 이 H를 나타내고,

R_2 가 플루오로, 브로모, 요오도, 에틸, C_5-C_7 알킬, C_2-C_7 알케닐 또는 저급 알킬닐을 나타내는, 화학식 I의 화합물이 또한 바람직하다.

Ar이 하위화학식 I_b 로 나타내어지고,

R_1 이 트리플루오로메틸을 나타내고,

R_2 가 브로모, 프로필, 프로페닐 또는 프로피닐을 나타내거나, 또는

R_1 이 H를 나타내고,

R_2 가 플루오로, 브로모, 프로페닐 또는 프로피닐을 나타내는, 화학식 I의 화합물이 더 바람직하다.

본 발명의 일 실시양태는

Ar이 하위화학식 I_b 의 N-옥시드로 나타나고,

R_1 이 트리플루오로메틸을 나타내고,

R₂가 브로모, 프로필, 프로페닐 또는 프로피닐을 나타내는, 화학식 I의 안트라닐산 아미드에 관한 것이다.

더 구체적으로, 하기 화학식 I의 화합물 및 그의 호변이성질체, 또는 이러한 화합물의 염 또는 그의 호변이성질체가 바람직하다:

2-[4-피리디닐메틸]아미노-N-[4-브로모-3-(트리플루오로메틸)페닐]벤즈아미드,

2-[4-피리디닐메틸]아미노-N-(4-브로모페닐)벤즈아미드,

2-[[3-[(메틸아미노)카르보닐]-페닐]메틸]아미노-N-[3-(트리플루오로메틸)페닐]벤즈아미드,

2-[4-피리디닐메틸]아미노-N-[4-(1-프로피닐)-3-(트리플루오로메틸)페닐]벤즈아미드,

2-[4-피리디닐메틸]아미노-N-[4-(1-프로피닐)페닐]벤즈아미드,

2-[4-피리디닐메틸]아미노-N-[4-[(Z)-1-프로페닐]-3-(트리플루오로메틸)페닐]벤즈아미드 히드로클로라이드 염,

2-[4-피리디닐메틸]아미노-N-[4-(1-프로필)-3-(트리플루오로메틸)페닐]벤즈아미드,

N-(4-클로로-3-트리플루오로메틸-페닐)-2-[(1-옥시-피리딘-4-일메틸)-아미노]-벤즈아미드, 및

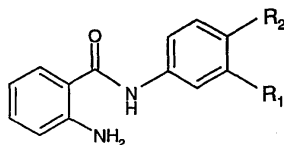
N-(4-플루오로-3-트리플루오로메틸-페닐)-2-[(1-옥시-피리딘-4-일메틸)-아미노]-벤즈아미드.

본 발명의 화합물을 본 발명의 신규 화합물에 대해 지금까지 적용되지 않았고, 그 자체로 공지된 방법, 특히 하기 화학식 II의 화합물을 환원제의 존재하에 하기 화학식 III의 카르보닐 화합물과 반응시키며, 여기서 화학식 II 및 III의 출발 화합물을 또한 보호된 형태의 관능기, 필요에 따라 염-형성 기가 존재하여 염 형태로 반응이 가능한 경우에 염 형태의 관능기를 가진 상태로 존재할 수 있고;

화학식 I (여기서, R₂는 수소 또는 할로젠을 나타내고, 나머지 기호 R₁ 및 Ar은 상기 정의된 바와 같음)의 화합물의 보호되는 유도체에 있는 임의의 보호기를 제거하고;

경우에 따라 화학식 I의 수득가능한 화합물을 화학식 I의 또다른 화합물 또는 그의 N-옥시드로 전환시키고(거나), 화학식 I의 유리 화합물을 염으로 전환시키고(거나), 화학식 I의 화합물의 수득가능한 염을 유리 화합물 또는 또다른 염으로 전환시키고(거나), 화학식 I의 이성질체성 화합물의 혼합물을 개개의 이성질체로 분리하는, 화학식 I의 화합물의 합성으로 특징지어지는 방법으로 본 발명의 화합물을 제조할 수 있다.

화학식 II



식 중,

R₁ 및 R₂는 상기 정의된 바와 같다.

화학식 III

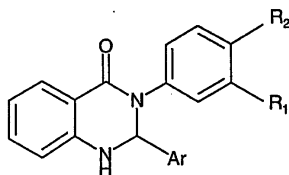


식 중,

Ar은 화학식 I의 화합물에 대해 상기 정의된 바와 같다.

달리, 화학식 II의 화합물을 화학식 III의 화합물과 산, 예컨대 캄포르-10-술폰산의 존재하에 톨루엔 또는 벤젠과 같은 적합한 용매에서 환류 온도에서 약 15 분 내지 6 시간 동안 반응시켜 하기 화학식 IV의 이환식 화합물을 제공할 수 있고, 이 화학식 IV의 이환식 화합물을 적합한 용매에서 트리에틸실란 및 트리플루오로아세트산과 60 °C 내지 90 °C의 온도에서 4 내지 12 시간 동안 추가로 반응시켜 화학식 I의 화합물 (여기서, R₂는 수소 또는 할로젠을 나타내고, 나머지 기호 R₁ 및 Ar은 화학식 I의 화합물에 대해 상기 정의된 바와 같음)을 제공할 수 있다.

화학식 IV



식 중,

R₂는 수소 또는 할로젠을 나타내고,

나머지 기호 R₁ 및 Ar은 화학식 I의 화합물에 대해 상기 정의된 바와 같다.

환원성 알킬화의 상세한 설명

하기 방법의 더 상세한 설명에서, R₁, R₂ 및 Ar은 달리 언급이 없는 한 화학식 I의 화합물에 대해 정의된 바와 같다.

화학식 III의 카르보닐 화합물은 반응성 유도체의 형태로 존재할 수도 있으나, 유리 알데히드 또는 케톤이 바람직하다.

화학식 III의 화합물의 반응성 유도체로는, 예를 들면 상응하는 비설파이트 부가생성물 또는 특히 화학식 III의 화합물과 알콜 (예를 들면, 저급 알칸올)의 세미아세탈, 아세탈, 세미케탈 또는 케탈; 또는 티오아세탈 또는 화학식 III의 화합물과 메르캅탄 (예를 들면, 저급 알칸술파이드)의 티오케탈이 있다.

환원성 알킬화는 바람직하게는 촉매, 특히 탄소와 같은 담체 물질에 결합되어 있는 귀금속 촉매, 예를 들면 백금 또는 특히 팔라듐, 또는 라니 니켈과 같은 중금속 촉매의 존재하에 상압 또는 0.1 내지 10 MPa의 압력하에 수소화하거나, 또는 물의 존재 또는 부재하에 메탄올 또는 에탄올과 같은 알콜, 또는 에테르, 예를 들면 테트라히드로푸란과 같은 시클릭 에테르와 같은 통상의 용매 중 적합한 산, 바람직하게는 비교적 약산, 예를 들면 저급 알칸카르복실산, 특히 아세트산, 또는 p-톨루엔술폰산과 같은 술폰산의 존재하에 복합 수소화물, 예를 들면 보로히드라이드, 특히 알칼리 금속 시아노보로히드라이드, 예를 들면 나트륨 시아노보로히드라이드에 의한 환원을 수행한다.

보호기

화학식 II 또는 III의 화합물 중의 1종 이상의 다른 관능기, 예를 들면 카르복시, 히드록시, 아미노, 또는 메르캅토를, 그들이 반응에 참여하지 않아야 하기 때문에 보호되거나 보호될 필요가 있는 경우, 보호기는 펩티드 화합물, 및 세팔로스포린 및 페니실린 및 핵산 유도체 및 당류의 합성에 통상적으로 사용되는 기체들이다.

보호기는 미리 전구체 중에 존재할 수 있고 목적하지 않는 부반응, 예를 들면 아실화, 에테르화, 에스테르화, 산화, 가용매 분해 및 유사한 반응으로부터 관능기를 보호하여야 한다. 보호기의 특징은 그 자신이 용이하게, 즉 목적하지 않는 부반응 없이 반응하고 가용매 분해, 환원, 광분해 또는 효소 활성에 의해, 예를 들면 생리학적 조건과 유사한 조건하에 제거되며, 최종 생성물에는 존재하지 않는 것이다. 전문가들은 보호기가 상기 및 이하에 언급되는 반응에 적합하다는 것을 알거나 또는 용이하게 입증할 수 있다.

이러한 보호기, 보호기 자신, 및 그의 제거 반응에 의한 이러한 관능기의 보호가 예를 들면 작업 표준 참조문헌, 예컨대 문헌 [J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973, in T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, New York 1981, in "The Peptides"; Volume 3 (editors: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981, in "Methoden der organischen Chemie" (Methods of organic chemistry), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, in H.-D. Jakubke and H. Jescheit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Amino acids, peptides, proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982, and in Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Chemistry of carbohydrates: monosaccharides and derivatives), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974]에 기재되어 있다.

추가적 제조 방법 단계

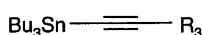
염-형성기를 갖는 화학식 I의 화합물의 염은 그 자체로 공지된 방법으로 제조될 수 있다. 화학식 I의 화합물의 산 부가염은 산 또는 적합한 음이온 교환 시약을 사용하는 처리에 의해 얻을 수 있다. 2개의 산 분자를 갖는 염 (예를 들면 화학식 I의 화합물의 이할로겐화물)은 화합물 당 1개의 산 분자를 갖는 염 (예를 들면 일할로겐화물)으로 전환될 수도 있는데; 이는 가열 용융에 의해 수행될 수 있거나, 예를 들면 승온, 예를 들면 130℃ 내지 170℃에서 고진공하에 고체를 가열하여 화학식 I의 화합물의 1분자 당 1분자의 산을 제거할 수 있다.

염은 통상적으로 적합한 염기성 제제, 예를 들면 알칼리 금속 탄산염, 알칼리 금속 탄산수소염, 또는 알칼리 금속 수산화물, 대표적으로 탄산칼륨 또는 수산화나트륨으로 처리함으로써 유리 화합물로 전환될 수 있다.

R₂가 할로젠, 바람직하게는 브로마이드인 화학식 I의 안트라닐산 아미드를 하기 방법에 따라 추가로 반응시킬 수 있다.

R₂가 할로젠을 나타내는 화학식 I의 안트라닐산 아미드를 벤젠, 톨루엔 또는 크실렌과 같은 적합한 방향족 용매에 용해시키고, 하기 화학식 VII의 스타난과 적합한 촉매, 바람직하게는 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (0)의 존재하에 90 ℃ 내지 150 ℃의 온도에서 바람직하게는 아르곤 대기하에 12 내지 36 시간 동안 벤젠, 톨루엔 또는 크실렌과 같은 적합한 방향족 용매 중에서 반응시킨다.

화학식 VII



식 중,

R₃은 H 또는 저급 알킬이다.

R₂가 알킬 라디칼 -C≡C-R₃을 나타내는, 수득한 화학식 I의 화합물을 당업계에 공지된 반응으로 상응하는 알케닐 또는 알킬 라디칼로 전환시킬 수 있다.

예를 들면, R₂가 알킬 라디칼 -C≡C-R₃을 나타내는 화학식 I의 화합물을 대기압, 라니 니켈 상 및 15 ℃ 내지 30 ℃의 온도에서 메탄올 중에서 수소화시켜 R₂가 C₂₋₇알케닐을 나타내는 화학식 I의 화합물을 제공할 수 있다. R₂가 C₂₋₇알케닐을 나타내는 이러한 생성된 화학식 I의 화합물을 대기압, 탄소상 5% 팔라듐 상 및 15 ℃ 내지 30 ℃의 온도에서 메탄올 중에서 추가로 수소화시켜 R₂가 C₂₋₇알케닐을 나타내는 화학식 I의 화합물을 제공할 수 있다.

약어:

DMF 디메틸포름아미드

EtOAc 에틸 아세테이트

MS 질량 분광측정법

RT 실온

TLC 박층 크로마토그래피

하기 실시예에는 본 발명의 범위를 제한함이 없이 본 발명을 설명하는 것이다. 온도는 섭씨(℃)로 측정되었다. 달리 지시하지 않는 경우, 반응은 실온에서 수행된다.

실시에

참조예 1: 2-[[6-메톡시-3-피리디닐]메틸]아미노-N-[4-브로모-3-(트리플루오로메틸)페닐]벤즈아미드 (청구하지 않음)

나트륨 시아노보로하이드라이드 (95%의 8.80 g, 133 mmol)를 메탄올 (380 mL) 중의 아세트산 (3.8 mL), 6-메톡시-3-피리딘카르복스알데히드 (Fluka, Buchs, Switzerland; 7.80 g, 57 mmol) 및 2-아미노-N-(4-브로모-3-트리플루오로메틸페닐)벤즈아미드 (단계 1.2; 13.65 g, 38 mmol)의 교반 혼합물에 분할하여 30 분에 걸쳐 25 ℃에서 첨가하였다. 혼합물을 16 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 증발시켜 잔사를 수득하고, 탄산수소나트륨의 포화 수용액 (500 mL)으로 처리하고, 디클로로메탄 (3 x 150 mL)로 처리하였다. 합한 추출물을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 용매를 감압하에 증발시켜 조 생성물을 수득하고, 디클로로메탄 중의 5% EtOAc로 용리하며 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피하고, 디에틸에테르-헥산으로부터 재결정화시켜 정제함으로써 표제 화합물을 베이지색 결정질 고상물로서 수득하였다 (m.p. 101-103 ℃).

단계 1.1: 2-니트로-N-(4-브로모-3-트리플루오로메틸페닐)벤즈아미드

EtOAc (240 mL) 중의 3-아미노-6-브로모벤조트리플루오라이드 (Fluka, Buchs, Switzerland; 24.0 g, 100 mmol)의 용액을 수산화나트륨 (1 M의 110 mL)의 교반 수용액에 실온에서 첨가하였다. 이 교반 용액을 이어서 EtOAc (150 mL) 중의 2-니트로벤조일 클로라이드 (Fluka, Buchs, Switzerland; 14.5 mL, 110 mmol)의 용액으로 30 분에 걸쳐 적가 처리하였다. 생성된 혼합물을 이어서 30 분 동안 주위 온도에서 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (3 x 100 mL)로 추출하고, 합한 추출물을 염산 (2 x 2M의 100 mL), 물 (2 x 100 mL), 포화된 수성 탄산수소나트륨 용액 (2 x 100 mL) 및 포화된 수성 염화나트륨 (1 x 100 mL)으로 순차적으로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 용매를 감압하에 증발시켜 조 생성물을 수득하고, EtOAc-헥산으로부터 재결정화시켜 정제함으로써 표제 화합물을 베이지색 결정질 고상물로서 수득하였다 (m.p. 157-158 ℃).

단계 1.2: 2-아미노-N-(4-브로모-3-트리플루오로메틸페닐)벤즈아미드

메탄올 (1000 mL) 중의 2-니트로-N-(4-브로모-3-트리플루오로메틸페닐)벤즈아미드 (중간체 1a; 32 g, 82 mmol)의 용액을 대기압, 라니 니켈 (6 g) 상 및 21 ℃에서 수소화시켰다. 계산된 양의 수소를 7 시간 후에 용해시켰다. 혼합물을 여과하고, 용매를 감압하에 증발시켜 조 생성물을 수득하고, 디에틸에테르-헥산으로부터 재결정화시켜 정제함으로써 표제 화합물을 무색 결정질 고상물로서 수득하였다 (m.p. 142-144 ℃).

실시에 2: 2-[[4-피리디닐메틸]아미노-N-[4-브로모-3-(트리플루오로메틸)페닐]벤즈아미드

표제 화합물을 실시예 1에 기재된 것과 유사한 방법으로 단계 1.2로부터의 중간체 및 4-피리딘카르복스알데히드를 사용하여 제조하였다; m.p. 123-124 ℃.

실시에 3: 2-[[4-피리디닐메틸]아미노-N-(4-브로모페닐)벤즈아미드

표제 화합물을 실시예 1에 기재된 것과 유사한 방법으로 단계 3.2로부터의 중간체 및 4-피리딘카르복스알데히드를 사용하여 제조하였다; m.p. 136-137 ℃.

단계 3.1: 2-니트로-N-(4-브로모페닐)벤즈아미드

표제 화합물을 단계 1.1과 유사하게 4-브로모아닐린 (Fluka, Buchs, Switzerland)을 사용하여 제조하였다; m.p. 202-205 °C.

단계 3.2: 2-아미노-N-(4-브로모페닐)벤즈아미드

표제 화합물을 단계 1.2와 유사하게 2-니트로-N-(4-브로모페닐)벤즈아미드 (단계 3.1)를 사용하여 제조하였다; m.p. 139-144 °C.

실시에 4: 2-[[3-[(메틸아미노)카르보닐]-페닐]메틸]아미노-N-[3-(트리플루오로메틸)페닐]벤즈아미드

표제 화합물을 실시예 1에 기재된 것과 유사한 방법으로 단계 4.2로부터의 중간체 및 3-포르밀-N-메틸-벤즈아미드 (WO 98/14449에 기재된 방법에 따라 제조함)를 사용하여 제조하였다; m.p. 166-167 °C.

단계 4.1: 2-니트로-N-[3-(트리플루오로메틸)페닐]벤즈아미드

표제 화합물을 단계 1.1과 유사하게 3-(트리플루오로메틸)벤젠아민 (Aldrich, Buchs, Switzerland)을 사용하여 제조하였다; m.p. 134-135 °C.

단계 4.2: 2-아미노-N-[(3-트리플루오로메틸)페닐]벤즈아미드

표제 화합물을 단계 1.2와 유사하게 2-니트로-N-[(3-트리플루오로메틸)페닐]벤즈아미드 (단계 2.1)를 사용하여 제조하였다; m.p. 132-133 °C.

참조에 5: 2-[[6-메톡시-3-피리디닐]메틸]아미노-N-[4-(1-프로피닐)-3-(트리플루오로메틸)페닐]벤즈아미드 (청구하지 않음)

무수 톨루엔 (200 mL) 중의 2-[[6-메톡시-3-피리디닐]메틸]아미노-N-[4-브로모-3-(트리플루오로메틸)페닐]벤즈아미드 (실시에 1; 3.98 g, 8.3 mmol)의 교반 용액을 아르곤으로 20 분 동안 25 °C에서 퍼징하였다. 트리부틸-1-프로피닐 스타난 (80%의 4.1 g, 9.96 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (0) (260 mg)을 이어서 첨가하고, 생성된 혼합물을 100 °C에서 17 시간 동안 아르곤 대기 하에 가열하였다. 혼합물을 이어서 냉각시키고, 수산화나트륨의 수용액 (0.1 M의 85 mL)으로 처리하고, 2 시간 동안 공기로 퍼징하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc (3 x 100 mL)로 추출하였다. 유기상을 물 (2 x 40 mL) 및 포화된 수성 염화나트륨 (1 x 40 mL)으로 순차적으로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 용매를 감압하에 증발시켜 조 생성물을 수득하고, hexan 중의 33% EtOAc로 용리하며 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피하고, 디에틸에테르-hexan으로부터 재결정화하여 정제함으로써 표제 화합물을 담황색 결정질 고상물로서 수득하였다; m.p. 123-124 °C.

실시에 6: 2-[4-피리디닐메틸]아미노-N-[4-(1-프로피닐)-3-(트리플루오로메틸)페닐]벤즈아미드

표제 화합물을 실시예 5에 기재된 것과 유사한 방법으로 2-[4-피리디닐메틸]아미노-N-[4-브로모-3-(트리플루오로메틸)페닐]벤즈아미드 (실시에 2)를 사용하여 제조하였다; m.p. 165-166 °C.

실시에 7: 2-[4-피리디닐메틸]아미노-N-[4-(1-프로피닐)페닐]벤즈아미드

표제 화합물을 실시예 5에 기재된 것과 유사한 방법으로 2-[4-피리디닐메틸]아미노-N-[4-브로모페닐]벤즈아미드 (실시에 3)를 사용하여 제조하였다; m.p. 147-155 °C.

실시에 8: 2-[4-피리디닐메틸]아미노-N-[4-[(Z)-1-프로페닐]-3-(트리플루오로메틸)페닐]벤즈아미드 히드로클로라이드 염

메탄올 (6 mL) 중의 2-[4-피리디닐메틸]아미노-N-[4-(1-프로피닐)-3-(트리플루오로메틸)페닐]벤즈아미드 (실시에 6; 0.13 g, 0.32 mmol)의 용액을 대기압, 라니 니켈 (50 mg) 상 및 22 °C에서 수소화시켰다. 수소 흡입물을 7 시간 후에 용해시켰다. 혼합물을 이어서 여과하고, 용매를 감압하에 증발시켜 조 생성물을 수득하고 디클로로메탄 중의 50% EtOAc

로 용리하며 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피하여 정제함으로써 생성물을 오일로서 수득하였다. 오일을 에탄올에 용해시키고, EtOAc (2 M) 중의 염화수소의 용액으로 산성화시키고, 디에틸에테르로 희석하였다. 생성된 침전물을 여과해내고, 디에틸에테르로 세척하고, 건조시키고, 디에틸에테르-에탄올로부터 재결정화시켜 정제함으로써 표제 화합물을 베이지색 고상물로서 수득하였다.

실시예 9: 2-[4-피리디닐메틸]아미노-N-[4-(1-프로필)-3-(트리플루오로메틸)페닐]벤즈아미드

메탄올 (25 mL) 중의 2-[4-피리디닐메틸]아미노-N-[4-[(Z)-1-프로페닐]-3-(트리플루오로메틸)페닐]벤즈아미드 (실시예 8; 0.80 g, 1.75 mmol)의 용액을 대기압, 탄소상 5% 팔라듐 (0.2 g) 상 및 22 °C에서 수소화시켰다. 계산된 양의 수소를 12 시간 후에 용해시켰다. 혼합물을 이어서 여과하고, 용매를 감압하에 증발시켜 조 생성물을 수득하고, EtOAc 중의 20% 디클로로메탄으로 용리하며 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피하고, 디에틸에테르-헥산으로부터 재결정화시켜 정제함으로써 표제 화합물을 무색 결정질 고상물로서 수득하였다; m.p. 134-135 °C.

실시예 10: N-(4-클로로-3-트리플루오로메틸-페닐)-2-[(1-옥시-피리딘-4-일메틸)-아미노]-벤즈아미드

N₂-대기하에서 rac. 3-(4-클로로-3-트리플루오로메틸-페닐)-2-(1-옥시-피리딘-4-일)-2,3-디히드로-1H-퀴나졸린-4-온 0.50 g (1.2 mMol)을 빙냉된 1,2-디클로로에탄 8 ml에 현탁하였다. 트리에틸실란 0.47 ml (3.0 mMol)를 첨가하고 5분 후에 트리플루오로아세트산 0.56 ml (7.2 mMol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 7 시간 동안 80 °C에서 교반하고, RT로 냉각시키고, EtOAc 100 ml로 희석하였다. 이어서, 용액을 포화된 NaHCO₃ 용액 및 염수로 2회 세척하였다. 수층을 EtOAc로 2회 추출하고, 유기상을 건조시키고 (Na₂SO₄), 진공하에 생성물이 결정화될 때까지 부분적으로 농축하였다. 여과하고, EtOAc로 세척하여 표제 화합물을 수득하였다; m.p. 213-214 °C. 추가 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의한 여액으로부터 수득할 수 있었다 (SiO₂:EtOAc/MeOH 8:2).

단계 10.1: rac. 3-(4-클로로-3-트리플루오로메틸-페닐)-2-(1-옥시-피리딘-4-일)-2,3-디히드로-1H-퀴나졸린-4-온

톨루엔 80 ml 중의 2-아미노-N-[4-클로로-3-트리플루오로메틸]페닐]-벤즈아미드 (제조 참조 WO 00/27820; 중간체 2f)의 현탁액 10.04 g (31.9 mMol)을 물 분리 장치를 갖춘 용기에서 제조하였다. 1-옥시-피리딘-4-카르브알데히드 3.93 g (31.9 mMol) 및 캄포르-10-술폰산 23 mg을 첨가하였다. 혼합물을 120 °C 이하로 1 시간 동안 가열하였다. RT로 냉각시킨 후에 반응 혼합물을 여과하고, 수득한 잔사를 톨루엔 및 디에틸 에테르로 세척하고, 표제 화합물을 수득하였다; m.p. 261-262 °C.

실시예 11: N-(4-플루오로-3-트리플루오로메틸-페닐)-2-[(1-옥시-피리딘-4-일메틸)-아미노]-벤즈아미드

N₂-대기 하에서 rac. 3-(4-플루오로-3-트리플루오로메틸-페닐)-2-(1-옥시-피리딘-4-일)-2,3-디히드로-1H-퀴나졸린-4-온 1.50 g (3.7 mMol)을 빙냉 디클로로메탄 25 ml 중에 현탁하였다. 이어서, 트리에틸실란 0.83 ml (5.2 mMol)를 첨가한 후에 트리플루오로아세트산 1.79 ml (23 mMol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 72 시간 동안 RT에서 교반하고, 이어서 추가로 트리에틸실란 0.42 ml를 첨가하였다. 총 138 시간 후에 RT에서 용액을 EtOAc 300 ml 및 포화된 NaHCO₃ 용액 300 ml로 희석하였다. 수층을 분리해내고, EtOAc로 2회 추출하였다. 유기상을 포화된 NaHCO₃ 용액 및 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 농축하였다. 잔사를 메탄올 중에 용해시키고, SiO₂를 첨가하고, 혼합물을 농축하였다. 생성된 분말을 크로마토그래피 칼럼 (SiO₂) 상에 두었다. 아세톤/EtOH (3:1)로 용리하여 표제 화합물을 수득하였다; m.p. 182-184 °C.

단계 11.1: rac. 3-(4-플루오로-3-트리플루오로메틸-페닐)-2-(1-옥시-피리딘-4-일)-2,3-디히드로-1H-퀴나졸린-4-온

2-아미노-N-[4-플루오로-3-트리플루오로메틸]페닐]-벤즈아미드 (제조 참조 WO 00/27820; 중간체 2h) 2.42 g (8.1 mMol) 및 톨루엔 20 ml 중의 1-옥시-피리딘-4-카르브알데히드 980 mg (7.96 mMol) 및 캄포르-10-술폰산 5 mg을 단계 10.1과 유사하게 축합시켜 표제 화합물을 수득하였다; m.p. 257-258 °C.

실시예 12: 연질 캡슐

활성 구성성분으로서 상기 실시예에 언급된 하나의 화학식 I의 화합물 0.05 g을 각각 포함하는, 5000개의 연질 젤라틴 캡슐을 하기와 같이 제조하였다:

조성물

활성 구성성분 250 g

라우로글리콜 2 리터

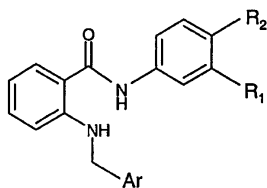
제조 방법: 분쇄된 활성 구성성분을 라우로글리콜 (Lauroglykol (등록상표)) (프로필렌 글리콜 라우레이트, 프랑스 생뜨프리 (Saint Priest) 소재의 가뜨포스 에스.아. (Gattefosse S.A.))에 현탁하고, 습윤식 분쇄기에서 연마하여 입경이 약 1 내지 3 μm 인 생성물을 수득하였다. 캡슐-충전기를 사용하여 혼합물 0.419 g 부분을 이어서 연질 젤라틴 캡슐 내에 도입시켰다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 I의 안트라닐산 아미드, 또는 그의 염.

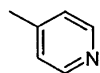
<화학식 I>



식 중,

Ar은 하위화학식 I_b의 N-옥시드이고,

<화학식 I_b>



R₁은 H 또는 트리플루오로메틸이고,

R₂는 플루오로, 클로로, 브로모, 프로필, 프로페닐 또는 프로피닐이거나; 또는

Ar은 하위화학식 I_b로 나타내어지고,

<화학식 I_b>



R_1 은 H이고, R_2 는 프로페닐 또는 프로피닐이거나; 또는

R_1 은 트리플루오로메틸이고, R_2 는 프로필, 프로페닐 또는 프로피닐을 나타낸다.

청구항 2.

삭제

청구항 3.

삭제

청구항 4.

제1항에 있어서,

Ar이 하위화학식 I_b의 N-옥시드이고,

<화학식 I_b>



R_1 이 H 또는 트리플루오로메틸을 나타내고,

R_2 가 플루오로, 클로로, 브로모, 프로필, 프로페닐 또는 프로피닐을 나타내는

화학식 I의 안트라닐산 아미드, 또는 그의 염.

청구항 5.

제1항 또는 제4항에 있어서,

Ar이 하위화학식 I_b의 N-옥시드이고,

<화학식 I_b>



R_1 이 H 또는 트리플루오로메틸을 나타내고,

R₂가 플루오로 또는 클로로를 나타내는

화학식 I의 안트라닐산 아미드, 또는 그의 염.

청구항 6.

제1항에 있어서,

Ar이 하위화학식 I_b로 나타내어지고,

<화학식 I_b>



R₁이 H이고, R₂가 프로페닐 또는 프로피닐이거나; 또는

R₁이 트리플루오로메틸이고, R₂가 프로필, 프로페닐 또는 프로피닐을 나타내는

화학식 I의 안트라닐산 아미드, 또는 그의 염.

청구항 7.

제1항에 있어서,

2-[4-피리디닐메틸]아미노-N-[4-(1-프로피닐)-3-(트리플루오로메틸)페닐]벤즈아미드,

2-[4-피리디닐메틸]아미노-N-[4-(1-프로피닐)페닐]벤즈아미드,

2-[4-피리디닐메틸]아미노-N-[4-[(Z)-1-프로페닐]-3-(트리플루오로메틸)페닐]벤즈아미드 히드로클로라이드 염,

2-[4-피리디닐메틸]아미노-N-[4-(1-프로필)-3-(트리플루오로메틸)페닐]벤즈아미드,

N-(4-클로로-3-트리플루오로메틸-페닐)-2-[(1-옥시-피리딘-4-일메틸)-아미노]-벤즈아미드, 및

N-(4-플루오로-3-트리플루오로메틸-페닐)-2-[(1-옥시-피리딘-4-일메틸)-아미노]-벤즈아미드로부터 선택되는 화학식 I의 안트라닐산 아미드 또는 그의 N-옥시드, 또는 이러한 안트라닐산 아미드의 염 또는 그의 N-옥시드.

청구항 8.

삭제

청구항 9.

삭제

청구항 10.

삭제

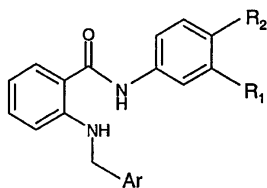
청구항 11.
삭제

청구항 12.
삭제

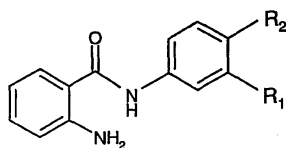
청구항 13.

하기 화학식 II의 화합물을 환원제의 존재하에 하기 화학식 III의 카르보닐 화합물과 반응시키며, 하기 화학식 I의 화합물의 보호되는 유도체에 있는 임의의 보호기를 제거하는, 화학식 I의 안트라닐산 아미드의 제조 방법.

<화학식 I>



<화학식 II>



<화학식 III>



식 중,

R₂는 플루오로, 클로로 또는 브로모를 나타내고,

나머지 기호 R₁ 및 Ar은 제1항에 정의된 바와 같다.

청구항 14.

제13항에 있어서, 화학식 II 및 III의 출발 화합물이 염의 형태로 존재할 수 있는 것인 방법.

청구항 15.

제13항 또는 제14항에 있어서, 화학식 I의 수득가능한 화합물을 화학식 I의 또다른 화합물 또는 그의 N-옥시드로 전환시키는 단계, 화학식 I의 유리 화합물을 염으로 전환시키는 단계, 화학식 I의 화합물의 수득가능한 염을 유리 화합물 또는 또다른 염으로 전환시키는 단계, 또는 화학식 I의 이성질체 화합물의 혼합물을 개개의 이성질체로 분리하는 단계에서 선택된 하나 이상의 단계를 더 포함하는 방법.