(12) **PATENT**

(19) NO (11) **328130** (13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.
C07D 213/38 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20011894	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	1999.11.08 PCT/EP99/08545
(22)	Inng.dag	2001.04.17	(85)	Videreføringsdag	2001.04.17
(24)	Løpedag	1999.11.08	(30)	Prioritet	1998.11.10, GB, 9824579
(41)	Alm.tilgj	2001.07.04			
(45)	Meddelt	2009.12.14			

(73) Innehaver Novartis AG, Schwarzwaldallee 215, 4058 BASEL, CH
Schering AG, Müllerstrasse 178, 13353 BERLIN, DE

(72) Oppfinner Andreas Huth, Dammweg 113, D-12437 Berlin, DE
Dieter Seidelmann, Stierstrasse 14, D-12159 Berlin, DE
Guido Bold, Bleumatthöhe 16, 5073 GIPF-OBERFRICK, CH
Jeanette Marjorie Wood, In den Kleematten 18, 4105 BIEL-BENKEN, CH
Karl-Heinz Thierauch, Hochwildpfad 45, 14169 BERLIN, DE
Martin Krüger, Heeruferweg 7A, 13465 BERLIN, DE
Pascal Furet, 24, rue du Riegelsbourg, 68800 THANN, FR
Martin Haberey, Steinstrasse 1, 12169 BERLIN, DE
Karl-Heinz Altmann, Tannenweg 5, 4153 REINACH, CH
Andreas Menrad, Allerstrasse 7, 16515 ORANIENBURG, DE
Stefano Ferrari, Muttenz, CH
Francesco Hofmann, Bottmingen, CH
Jürgen Mestan, Emmendingen, DE
Paul William Manley, Bruggweg 12, 4144 ARLESHEIM, CH

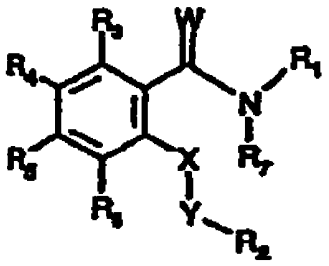
(74) Fullmektig Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO

(54) Benevnelse **Benzamidderivater, et farmasøytisk preparat omfattende disse, deres fremstilling og deres anvendelse for fremstilling av et produkt for behandling av en neoplastisk sykdom, av retinopati og alders-relatert makuladegenerasjon.**

(56) Anførte publikasjoner US 3,226,394

(57) Sammendrag

Det beskrives forbindelser med formel (I) hvor i W er O eller S; X er NR_8; Y er CR_9R_{10}-(CH_2)n hvor i R_9 og R_{10} er uavhengig av hverandre hydrogen eller lavere alkyl, og, n er et helt tall fra og inklusive 0 til og inklusive 3; eller Y er SO_2, R_1 er arylR_2 er en mono- eller bicyklisk heteroarylgruppe omfattende et eller flere ringmtrogen-atomer med den unntagelse at R_2 ikke kan stå for 2-ftalimidyl, og i tilfellet av Y = SO_2 ikke kan stå for 2,1,3-benzotiadiazol-4-yl; hvilke som helst av R_3, R_4, R_5 og R_6 er uavhengig av de andre H eller en annen substituent enn hydrogen; og R_7 og R_8 er uavhengig av hverandre H eller lavere alkyl; eller et N-oksid eller et fennasøytisk tålbart salt derav, for fremstilling av et fermasøytisk produkt for behandling av en neoplastisk sykdom som responderer til en inhibisjon av VEGF-reseptortyrosinkinaseaktivitet. Forbindelsene med formel (I) kan anvendes for behandling f.eks. av en neoplastisk sykdom, som f.eks. en tumorsykdom, av retinopati og alders-relatert makuladegenerasjon.



Oppfinnelsen vedrører nye benzamidderivater, en fremgangsmåte for deres fremstilling, deres anvendelse ved fremstilling av et farmasøytisk produkt for behandling av en neoplastisk sykdom, som f.eks. en tumorsykdom, av retinopati og aldersrelatert makuladegenerasjon; et farmasøytisk preparat omfattende disse, samt forbindelsene for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en slik lidelse i dyr og særlig i mennesker.

Visse sykdommer er kjent å være assosiert med deregulert angiogenese, f.eks. sykdommer bevirket av okkular neovaskularisasjon, som f.eks. retinopatier (inklusive diabetisk retinopati), aldersrelatert makuladegenerasjon, psoriasis, hemangioblastom, hemamgiom, arterioskleros, en inflammatorisk sykdom som f.eks. reumatoid eller reumatisk inflammatorisk sykdom, særlig artritt, som f.eks. reumatoid artritt, eller andre kroniske inflammatoriske lidelser, som f.eks. kronisk astma, arteriell eller post-transplantasjonal artereo sclerose, enometreose og særlig neoplastiske sykdommer, f.eks. såkalte faste tumorer og flytende tumorer (som f.eks. leukemier).

Ifølge nylige funn ligger ved senteret av det nettverket som regulerer vekst og differensiasjon av det vaskulære system og dets komponenter, både under den embryoniske utvikling og normale vekst og i et stort antall patologiske anomalier og sykdommer, den angiogeniske faktor kjent som "vaskulær endotelial vekstfaktor" ("Vascular Endothelial Growt Factor") (= VGEF; opprinnelig benevnt "vaskulær permeabilitetsfaktor" ("Vascular Permeability Factor") = VPF), sammen med sine cellulære reseptorer (se Breier, G., et al., Trends in Cell Biology 6, 454-6 [1996] og referanser anført deri).

VEGF er et dimert, disulfid-forbundet 46-kDa glykoprotein og er relatert til "blodplate-avledet vekstfaktor" ("Platelet-Derived Growth Factor") (PDGF). Det fremstilles av normale cellelinjer og tumorcellelinjer, er et endotelialt cellespesifikt mitogen, viser angiogenisk aktivitet i *in vivo* testsystemer (f.eks. kaninkornea), er kjemotaktisk for endoteliale celler og monocytter, og induserer plasminogene aktivatorer i endoteliale celler, som så blir involvert i den proteolyttiske nedbrytning av ekstracellulær matriks under dannelsen av kapillarer. Et antall isoformer av VEGF er kjent, som viser sammenlignbar biologisk aktivitet, men er forskjellig med hensyn til den type av celler som utskiller dem og i deres heparinbindende kapasitet. I tillegg er det andre medlemmer av VEGF familien, som f.eks. "placenta vekstfaktor" ("Placenta Growt Factor") (PLGF) og VEGF-C.

VEGF reseptorer er transmembrane reseptortyrosinkinase. De er karakterisert ved et ekstracellulært domene med syv immoglobulinlignende domener og et intracellulært tyrosinkinasedomene. Forskjellige typer av VEGF reseptorer er kjent, f.eks. VEGFR-1, VEGFR-2 og VEGFR-3.

Et stort antall humane tumorer, særlig gliomer og karsinomer, uttrykker høye nivåer av VEGF og dets reseptorer. Dette har ført til den hypotese at VEGF som frigis av tumorceller kunne stimulere veksten av blodkapillarer og formering av tumorendotelium på en parakrin måte og således gjennom den forbedrede blodtilførsel og påskynde tumorveksten. Økt VEGF ekspresjon kunne forklare forekomsten av cerebral ødem i pasienter med gliom. Direkte bevis på rollen til VEGF som en tumorangiogenesefaktor *in vivo* er blitt oppnådd fra undersøkelser hvor i VEGF ekspresjon eller VEGF aktivitet ble inhibert. Dette ble oppnådd med antistoffer som inhiberer VEGF aktivitet, med dominant negative VEGFR-2 mutanter som inhiberte signaltransduksjon, eller med bruk av antisense-VEGF RNA metoder. Alle metoder førte til en reduksjon i veksten av gliomcellelinjer eller andre tumorcellelinjer *in vivo* som et resultat av inhibert tumorangiogenese. Angiogenese ansees som en absolutt forutsetning for disse tumorer som vokser utover en maksimal diameter på 1 - 2 mm; og til denne grense kan oksygen og næringsmidler tilføres tumorcellene ved diffusjon. Hver tumor, uansett dens opprinnelse og dens årsak, er således avhengig av angiogenese for sin vekst etter at den har nådd en viss størrelse.

Tre prinsipale mekanismer spiller en viktig rolle i aktiviteten av angiogeneseinhibitorene mot tumorer: 1) inhibisjon av veksten av blodkar, særlig kapillarer, til avaskulære hvilende tumorer, med det resultat at det ikke er noen egen tumorvekst som skyldes den ballanse som oppnås mellom apoptose og formering; 2) hindring av vandringen av tumorceller som skyldes fravær av blodstrøm til og fra tumorer; og 3) inhibisjon av endotelial celleformering slik at den parakrine vekststimulerende virkning som utøves på det omgivende vev av de endoteliale celler som normalt dekker karene innvendig unngås.

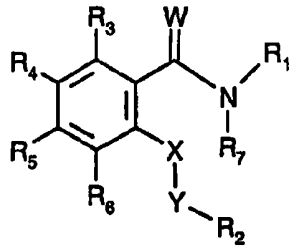
US3,226,394 beskriver benzamidderivater for forlengelsen av heksobarbital søvn.

Overraskende er det nå funnet at benzamidderivater med formel I, beskrevet i det følgende, er en ny klasse av forbindelser som har fordelaktige farmakologiske egenskaper og f.eks. inhiberer aktiviteten av VEGF reseptortyrosinkinase, veksten av tumorer og VEGF-avhengig celleformering, eller behandlingen av spesielt

inflammatorisk reumatiske eller reumatoide sykdommer, som reumatoid artritt og/eller smerte eller de andre sykdommer som er nevnt tidligere og i det følgende.

Forbindelsene med formel I åpner f.eks. for en uventet ny terapeutisk metode, særlig for sykdommer for hvilke behandling, og også for hvilke forebygging, en inhibisjon av angiogenese og/eller VEGF reseptortyrosinkinase viser gunstige virkninger.

Oppfinnelsen vedrører en forbindelse med formel I



(I)

hvori:
W er O;
X er NH;
Y er CH_2;
R_1 er fenyl som eventuelt er sustituert med 1 eller 2 substituenter valgt blant halogen, CF_3 og C_{1-12}-alkyl;
R_2 er pyridyl; og
R_3, R_4, R_5 R_6, og R_7 er H,

eller et N-oksid eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

De generelle betegnelser anvendt i det foregående og i det følgende har foretrukket i forbindelse med denne fremstilling de følgende betydninger med mindre annet er angitt:

Radikaler er enten lineære eller forgrenet med enkel eller multippel forgrening.

Hvor flertallformen anvendes for forbindelser, salter og lignende, skal dette forstås også å angi en enkelt forbindelse, salt eller lignende.

Alle asymmetriske karbonatomer kan være tilstede i (R)-, (S)- eller (R,S)-konfigurasjonen, foretrukket i (R)- eller (S)-konfigurasjonen. Forbindelsene kan således

foreligge som blandinger av isomerer eller som rene isomerer, foretrukket som enantiomerrene diastereomerer.

Oppfinnelsen vedrører også mulige tautomerer av forbindelsene med formel I.

Eksempler på lavere alkyl er butyl, som n-butyl, sec-butyl, isobutyl, tert-butyl, propyl, som n-propyl eller isopropyl, etyl eller metyl.

"Fenyl som eventuelt er sustituert med 1 eller 2 substituenter" er et aromatisk radikal som er bundet til molekylet via en binding lokalisert ved et aromatisk ringkarbonatom i radikalet. Fenyl er fortrinnsvis 3- eller 4-klorfenyl, 3-bromfenyl, 2, 3- eller 4-metylfenyl, 3- eller 4-tertbutylfenyl, 4-n-propylfenyl, 3-fluor-4-metylfenyl, eller 3-klor-4-metylfenyl, 4-trifluormetylfenyl, 3-trifluormetylfenyl, 3,4-(trifluormetyl)fenyl, 4-klor-3-trifluormetyl-fenyl eller 3-klor-5-trifluormetylfenyl.

Halogen er spesielt fluor, klor, brom eller jod, spesielt fluor, klor eller brom.

I den foretrukne utførelseform har alkyl opptil et maksimum på 12 karbonatomer og er spesielt lavere alkyl, spesielt metyl, eller også etyl, n-propyl, isopropyl eller tert-butyl.

Meget foretrukket er R_2 3-pyridyl eller 4-pyridyl. Mest foretrukket er R_2 4-pyridyl.

Salter er spesielt de farmasøytisk akseptable salter.

Slike salter dannes f.eks. som syreaddisjonssalter, foretrukket med organiske eller uorganiske syrer, fra forbindelser med formel I med et basisk nitrogenatom, spesielt de farmasøytisk tålbare salter. Egnede uorganiske syrer er f.eks. halogensyrer, som saltsyre, svovelsyre eller fosforsyre. Egnede organiske syrer er f.eks. karboksylsyre, fosforsyre, sulfonsyre eller sulfaminsyre, f.eks. eddiksyre, propionsyre, oktansyre, dekansyre, dodekansyre, glykolsyre, melkesyre, fumarsyre, ravsyre, adipinsyre, pimelinsyre, korksyre, azelainsyre, eplesyre, vinsyre, sitronsyre, aminosyre som glutaminsyre eller aspartinsyre, maleinsyre, hydroksymaleinsyre, metylmaleinsyre, cykloheksankarboksylsyre, adamantankarboksylsyre, benzosyre, salicylsyre, 4-aminosalicylsyre, ftalsyre, fenyleddiksyre, mandelsyre, kanelsyre, metan- eller etan-sulfonsyre, 2-hydroksyetansulfonsyre, etan-1,2-disulfonsyre, benzensulfonsyre, 2-naftalensulfonsyre, 1,5-naftalendisulfonsyre, 2-, 3- eller 4-metylbenzensulfonsyre, metylsvovelsyre, etylsvovelsyre, dodecylsvovelsyre, N-cykloheksylsulfaminsyre, N-

metyl-, N-etyl- eller N-propylsulfaminsyre, eller andre organiske protonsyrer, som f.eks. askorbinsyre.

I nærvær av negativt ladede radikaler, kan salter også dannes med baser, f.eks. metall- eller ammoniumsalter, som alkalimetall- eller jordalkalimetall-salter, f.eks. natrium-, kalium-, magnesium eller kalsiumsalter, eller ammoniumsalter med ammoniakk eller egnede organiske aminer, som tertiere monoaminer, f.eks. trietylamin eller tri(2-hydroksyetyl)amin, eller heterocykliske baser, f.eks. N-etyl-piperidin eller N,N'-dimetylpiperazin.

Når en basisk gruppe og en sur gruppe er tilstede i det samme molekyl kan en forbindelse med formel I også danne indre salter.
For isolasjons- eller renseformål er det også mulig å anvende farmasøytisk ikke akseptable salter, f.eks. pikrater eller perklorater. For terapeutisk anvendelse anvendes bare farmasøytisk holdbare salter eller fri forbindelse (hvor disse kan anvendes i form av farmasøytiske preparater) og disse foretrekkes derfor.

På bakgrunn av det nære forhold mellom de nye forbindelser i fri form og forbindelsene i form av deres salter, inklusive de salter som kan anvendes som mellomprodukter, som f.eks. ved rensingen eller identifikasjonen av de nye forbindelser, skal en hver henvisning til de frie forbindelser i det foregående og i det følgende forstås også som referende til de tilsvarende salter, ettersom dette passer og er hensiktsmessig.

Forbindelsene med formel I og N-oksider derav har verdifulle farmakologiske egenskaper, som beskrevet i det foregående og i det følgende.

Effektiviteten av forbindelsene ifølge oppfinnelsen som inhibitorer av VEGF-reseptor-tyrosinkinaseaktivitet kan påvises som følger.

Test for aktivitet mot VEGF-reseptortyrosinkinase. Testen gjennomføres ved bruk av Vlt-1 VEGF-reseptortyrosinkinase. Den detaljerte prosedyre er som følger: 30 µl kinaseoppløsning (10 ng av kinasedomenet av Flt-1, Shibuya et al., Oncogene 5, 519-24 [1990]) i 20 mM Tris•HCl pH 7,5, 3 mM mangandiklorid ($MnCl_2$), 3 mM magnesium-klorid ($MgCl_2$), 10 µM natriumvanadat, 0,25 mg/ml polyetylenglykol (PEG) 20000, 1 mM ditiotreitol og 3 µg/µl poly(Glu, Tyr) 4:1 (Sigma, Buchs, Sveits), 8 µM [^{33}P]-ATP (0,2 µCi), 1% dimetylsulfoksid og 0 til 100 µM av forbindelsen som skal testes inkuberes sammen i 10 minutter ved romtemperatur. Reaksjonen avsluttes ved tilsetning

av 10 µl 0,25 M etylendiamintetraacetet (EDTA) pH 7. Ved bruk av en multikanal-dispenser (LAB SYSTEMS, USA), blir en delmengde på 20 µl påført en PVDF (= polyvinyldifluorid) immobilon P membran (Millipore, USA), gjennom en Millipore mikrotiterfiltermanifold og forbindes til et undertrykk. Etter fullstendig eliminasjon av væsken vaskes membranen 4 ganger i rekkefølge i et bad inneholdene 0,5% fosforsyre (H_2PO_4) og en gang med etanol, inkuberes i 10 minutter hver gang under omrøring og settes så inn i en Hewlett Packard TopCount Manifold og radioaktiviteten måles etter tilsetning av 10 µl "Microsint" (ß-scintillasjonstellingsvæske). IC_{50}-verdier bestemmes ved lineær regressjonsanalyse av prosentvise mengder for inhibering av hver forbindelse i tre konsentrasjoner (som en regel 0,01, 0,1 og 1 µmol). IC_{50}-verdiene som kan finnes med forbindelser med formel I er i området 0,01 til 100 µM, foretrukket i området fra 0,01 til 50 µM.

Antitumoreffektiviteten av forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan påvises *in vivo* som følger.

In vivo aktivitet i hårløse mus xenotransplant modell: hunn BALB/c hårløse mus (8-12 uker gamle), Novartis Animal Farm, Sisseln, Sveits) holdes under sterile betingelser med vann og føde *ad libitum*. Tumorer induseres enten ved subkutan injeksjon av tumorceller i mus (f.eks. Du 145 prostata carcinomcellelinjen (ATCC nr. HTB 81; se Cancer Research 37, 4049-58 (1979)) eller ved å implantere tumorfragmenter (omtrent 25 mg) subkutant inn i den venstre side av mus ved bruk av en 13-gauge troakarnål under "Forene" bedøvelse (Abbott, Sveits). Behandling med testforbindelsen begynnes så snart tumoren har nådd et midlere volum på 100 mm^3. Tumorvekst måles to eller tre ganger i uken og 24 timer etter den siste behandling ved bestemmelse av lengden av to perpendikulære akser. Tumorvolumene beregnes i samsvar med publiserte metoder (se Evans et al., Brit. J. Cancer 45, 466-8 [1982]). Antitumoreffektiviteten bestemmes som den midlere økning i tumorvolum av de behandlede dyr dividert med den midlere økning i tumorvolum av de ubehandlede dyr (kontroller) og etter multiplikasjon med 100, uttrykkes som T/C%. Tumorregressjon (gitt i %) rapporteres som det minste midlere tumorvolum i relasjon til det midlere tumorvolum ved begynnelsen av behandlingen. Testforbindelsen tilføres daglig ved hjelp av sondeforing.

Som et alternativ kan andre cellelinjer også anvendes på samme måte, f.eks.:

- MCF-7 brystadenokarsinom cellelinjen (ATCC nr. HTB 22; se også J. Natl. Cancer Inst. (Bethesda) 51, 1409-16 [1973]);

- MDA-MB 468 brystadenokarsinom cellelinjen (ATCC nr. HTB 132; se også In Vitro 14, 911-15 [1978]);

- MDA-MB 231 brystadenokarsinom cellelinjen ATCC nr. HTB 26; se også J. Natl. Cancer Inst. (Bethesda) 53, 661-74 [1974]);

- Colo 205 kolonkarsinomcellelinjen (ATCC nr. CCL 222; se også Cancer Res. 38, 1345-55 [1978]);

- HTC 116 kolonkarsinomcellelinjen (ATCC nr. CCL 247; se også Cancer Res. 41, 1751-6

- DU145 prostatakarsinomcellelinjen DU 145 (ATCC nr. HTB 81; se også Cancer Res. 37, 4049-58 [1978]); og

- PC-3 prostatakarsinomcellelinje PC-3 (ATCC nr. CRL 1435; se også Cancer Res. 40, 524-34 [1980]).

Inhiberingen av VEGF-indusert KDR-reseptorautofosforolysasjon kan bekreftes med et ytterligere *in vitro* forsøk i celler: transfekterte CHO-celler, som permanent uttrykker human VEGF reseptor (KDR) podes i komplett dyrkingsmedium (med 10% føtalt kalveserum = FCS) i 6-brønners cellekulturplater og inkuberes ved 37°C under 5% CO_2 inntil de viser omtrent 80% sammenflyting. Forbindelsene som skal testes fortynnes så i dyrkningsmedium (uten FCS, med 0,1% bovint serumalbumin) og tilføres cellene. (Kontroller omfatter medium uten testforbindelser). Etter to timers inkubasjon ved 37°C tilsettes rekombinant VEGF; den endelige VEGF konsentrasjonen er 20 ng/ml). Etter en ytterligere fem minutters inkubasjon ved 37°C vaskes cellene to ganger med iskald PBS (fosfatbufferet saltløsning) og lyseres med en gang i 100 µl lysebuffer per brønn. Lysatene blir så sentrifugert for å fjerne cellekjernene og proteinkonsentrasjonene i supernatantene bestemmes ved bruk av en kommersiell proteinanalyse (BIORAD). Lysatene kan så enten anvendes med en gang eller om nødvendig lagres ved -20°C.

En sandwich ELISA gjennomføres for å måle KDR-reseptorfosforylasjonen: et monoklonalt antistoff til KDR (f.eks. Mab 1495.12.14; fremstilt av H. Towbin) immobiliseres på svarte ELISA plater ("OptiPlate" HTRF-96 fra Packard). Platene blir så vasket og de gjenværende fri proteinbindene seter mettes med 1% BSA i PBS. Celle-

lysatene i (20 µg protein per brønn) blir så inkubert i disse plater over natten ved 4°C sammen med et antifosfotyrosin antistoff koblet med alkalisk fosfatase (PY20:AP fra Transduction Laboratories). Bindingen (platene vaskes på nytt) av antifosfotyrosin-antistoffet til den innfangede fosforylerte reseptor påvises så ved bruk av et luminiserende AP-substrat (CDP-Star, ferdig for bruk, med Emerald II; TROPIX). Luminisensen måles i en Packard Top Count Microplate Scintillation Counter (Top Count). Forskjellen mellom signalet av den positive kontroll (stimulert med VEGF) og signalet av den negative kontroll (ikke stimulert med VEGF) tilsvarer VEGF-indusert KDR-reseptorfosforylasjon (= 100%). Aktiviteten av de testede substanser beregnes som prosent inhibering av VEGF-indusert KDR-reseptorfosforylasjon, hvor i konsentrasjonen av substans som induserer den halve maksimale inhibering er definert som ED50 (effektiv dose for 50% inhibisjon). Forbindelser med formel I viser her foretrukket ED50 verdier i området 0,001 µM til 6 µM, foretrukket fra 0,005 til 0,5 µM.

En forbindelse med formel I eller et N-oksid derav inhiberer i forskjellige grader også andre tyrosinkinaser involvert i signaltransduksjon som formidles av trofiske faktorer, f.eks. AbI kinase, kinase fra Src familien, spesielt c-Src kinase, Lck og Fyn; også kinaser av EFG-familien, f.eks. c-erbB2 kinase (HER-2), c-erbB3 kinase, c-erbB4 kinase; insulinlignende vekstfaktor reseptorkinase (IGF-1 kinase), særlig medlemmer av PDGF-reseptor tyrosinkinasefamilien, som PDGF-reseptorkinase, CSF-1-reseptor-kinase, Kit-reseptorkinase og VEGF-reseptorkinase; og også serin/treoninkinaser, som alle spiller en rolle ved vekstregulering og transformasjon i mammaliaceller, inklusive menneskeceller.

Inhibisjonen av c-erbB2 tyrosinkinase (HER-2) kan f.eks. måles på samme måte som inhibisjonen av EGF-R proteinkinase (se House et al., Europ. J. Biochem. 140, 363-7 [1984]). erbB2 kinasen kan isoleres og dens aktivitet bestemmes ved bruk av i og for seg kjente metoder *per se* (se T. Akiyama et al., Science 232, 1644 [1986]).

På basis av disse undersøkelser viser en forbindelse med formel I ifølge oppfinnelsen terapeutisk effekt særlig mot lidelser avhengig av proteinkinase, særlig proliferative sykdommer.

Nytten av en forbindelse med formel I ved behandling av artritt som et eksempel på en inflammatorisk reumatisk eller reumatoid sykdom kan vises som følger:

Den velkjente adjuvant-artrittmodell (Pearson, Proc. Soc. Exp. Biol. 91, 95-101 (1956)) anvendes for å teste den anti-artrittiske aktivitet av forbindelsen med formel I eller salter derav. Adjuvant artritt kan behandles ved bruk av to forskjellige doseringsplaner: enten (i) utgangs-immunisasjonstid med adjuvansmiddel (profylaktisk dosering); eller fra dag 15 når den artrittiske respons allerede er etablert (terapeutisk dosering). Foretrukket anvendes en terapeutisk doserende plan. For sammenligning tilføres en cyklooksygenase-2-inhibitor, som f.eks. 5-brom-2-(4-fluorfenyl)-3-[4-(metylsulfonyl)fenyl]tiofen eller diklofenak i en separat gruppe.

Detaljert får Wistar hannrotter (5 dyr per gruppe, med vekt omtrent 200 g, levert av Iffa Credo, Frankrike) injisert i.d. (intradermalt) ved haleroten 0,1 ml mineralolje inneholdene 0,6 mg frysetørket varmedrept *Mycobacterium tuberculosis*. Rottene behandles med testforbindelse (3, 10 eller 30 mg/kg p.o. en gang per dag) eller bærermedium (vann) fra dag 15 til dag 22 (terapeutisk doseringsplan). Ved slutten av forsøket måles svellingen av tarsalleddene ved hjelp en mikropasser. Prosentvis inhibering av labbsvelling beregnes ved henvisning til bærermediumbehandlede artrittiske dyr (0% inhibering) og bærermiddelbehandlede normale dyr (100% inhibering).

Aktiviteten av forbindelsen med formel I mot smerte kan vises i den følgende modell av nosisepsjon (smerte som skyldes vevsødeleggelse). I denne modell måles hyperalgesien bevirket av en intraplanar gjærinjeksjon ved å utøve økt trykk på foten inntil dyret vokaliserer eller trekker sin fot tilbake fra den påsatte trykkpute. Modellen er følsom overfor COX inhibitorer, og diklofenak ved 3 mg/kg anvendes som en positiv kontroll.

Metode: basislinjetrykket nødvendig for å indusere vokalisasjon eller tilbaketrekking av labben for Sprague Dawley hannrotter (med vekt omtrent 180 g, levert av Iffa Credo, Frankrike) måles (2 timer før behandling), etterfulgt av en intra-planar injeksjon av 100 µl av en 20% gjærsuspensjon i vann i baklabben. Rottene behandles oralt med testforbindelse (3, 10 eller 30 mg/kg), diklofenak (3 mg/kg) eller bærermedium (saltløsning) p.o. 2 timer senere (tidspunkt 0 timer) og trykktesten gjentas 1 eller 2 timer etter dosering. Ved bruk av standardapparatet levert av Ugo Basile, Italia sammenlignes trykket nødvendig for å indusere vokalisasjon eller labbtilbaketrekning av forbindelsesbehandlede rotter ved disse tidspunkter med tilsvarende trykk for bæremiddelbehandlede dyr.

På basis av disse undersøkelser er en forbindelse med formel I overraskende egnet for behandling av inflammatorisk (særlig reumatisk eller reumatoide) sykdommer og/eller

smerte. Forbindelsene med formel I (eller et N-oksid derav) ifølge oppfinnelsen viser også terapeutisk effektivitet særlig mot andre lidelser avhengig av proteinkinase, særlig proliferative sykdommer.

På basis av deres effektivitet som inhibitorer av VEGF-reseptortyrosinkinaseaktivitet inhiberer forbindelsen med formel I primært veksten av blodkar og er således f.eks. effektive mot et antall sykdommer assosiert med deregulert angiogenese, særlig sykdommer bevirket av okular neovaskularisasjon, spesielt retinopatier, som f.eks. diabetisk retinopati eller aldersrelatert makuladegenereasjon, psoriasis, hemangioblastom, som hemangiom, mesangiale celleproliferative lidelser som, som f.eks. kroniske eller akutte renale sykdommer, f.eks. diabetisk nefropati, ondartet nefrosklerose, trombotisk mikroangiopatisyndromer eller avstøpning av transplantat, eller spesielt inflammatorisk renal sykdom, som f.eks. glomerulonefritt, spesielt mesangioproliferativ glomerulonefritt, hemolyttisk-uremisk syndrom, diabetisk nefropati, hypertensiv nefrosklerose, aterom, arterie restenose, autoimmune sykdommer, akuttinflammasjon, fibrotiske lidelser (f.eks. hepatisk cirrose), diabetes, endometriose, kronisk astma, arteriell eller post-transplantasjonal arterosklerose, neurodegenerative lidelserog særlig neoplastiske sykdommer (faste tumorer, men også leukemier og andre "flytende tumorer", særlig dem som uttrykker c-kit, KDR eller flt-1), som f.eks. spesielt brystcancer, koloncancer, lungecancer (spesielt småcellet lungecancer), cancer i prostata eller Kaposis sarcom. En forbindelse med formel I (eller et N-oksid derav) inhiberer veksten av tumorer og er særlig egnet for å forebygge den metastatiske spredning av tumorer og veksten av mikrometastaser.

En forbindelse med formel I kan tilføres alene eller i kombinasjon med et eller flere andre terapeutiske midler, i det mulig kombinasjonsterapi tar form av bestemte kombinasjoner eller tilførselen av en forbindelse ifølge oppfinnelsen og et eller flere andre terapeutiske midler tilført forskjøvet i forhold til hverandre eller gitt uavhengig av hverandre, eller den kombinerte tilførsel av bestemte kombinasjoner og et eller flere andre terapeutiske midler. En forbindelse med formel I kan ved siden av eller i tillegg tilføres spesielt for tumorterapi i kombinasjon med kjemoterapi, radioterapi, immunoterapi, kirurgiske inngrep, eller en kombinasjon av disse. Langtidsterapi er likeledes mulig så vel som adjuvansmiddelterapi i sammenheng med andre behandlingsstrategier, som beskrevet i det foregående. Andre mulige behandlinger er terapi for å opprettholde pasientens status etter tumorregressjon, eller enda kjemopreventiv terapi, f.eks. i pasienter i risikogrupper.

Terapeutiske midler for mulig kombinasjon er spesielt en eller flere cytostatiske eller cytotoksiske forbindelser, f.eks. et kjemoterapeutisk middel eller flere midler valgt fra gruppen omfattende en inhibitor av polyaminbiosyntese, en inhibitor av proteinkinase, spesielt av serin/treoninproteinkinase, som f.eks. proteinkinase C, eller av tyrosin-proteinkinase, som f.eks. epidermal vekstfaktor reseptor tyrosinkinase, et cytokin, en negativ vekstregulator, som f.eks. TGF-ß eller IFN-ß, en aromataseinhibitor, et klassisk cytostatikum, og en inhibitor av interaksjonen av et SH2 domene med et fosforylert protein.

En forbindelse ifølge oppfinnelsen er ikke bare for den (profylaktiske og foretrukne terapeutiske) behandling av mennesker, men også for behandling av andre varmblodige dyr, f.eks. kommersielt nyttige dyr, f.eks. gnagere, som mus, kaniner eller rotter, eller marsvin. En slik forbindelse kan også anvendes som en referansestandard i testsystemet beskrevet i det foregående for å tillate en sammenligning med andre forbindelser.

En forbindelse med formel I eller et N-oksidderivat derav kan også anvendes for inhibisjonen av VEGF-reseptortyrosinaktivitet, enten in vitro eller in vivo.

Foreliggende oppfinnelse angår Anvendelse av en forbindelse med formel I ifølge oppfinnelsen eller et N-oksid eller farmasøytisk akseptabelt salt derav for fremstilling av et farmasøytisk produkt for behandling av en neoplastisk sykdom som responderer til en inhibisjon av VEGF-reseptortyrosinkinaseaktiviteten.

En forbindelse med formel I eller et N-oksid derav kan også anvendes for diagnostiske formål, f.eks. med tumorer som er blitt oppnådd fra varmblodige dyre "verter", spesielt mennesker, og implantert inn i mus for å teste dem for minsking i vekst etter behandling med en slik forbindelse, for å undersøke deres sensitivitet til den nevnte forbindelse og således å forbedre deteksjonen og bestemmelsen av mulige terapeutiske metoder for neoplastiske sykdommer i den opprinnelige vert.

Med gruppene av foretrukne forbindelser med formel I og N-oksider derav nevnt i det følgende, kan definisjoner av substituenter fra de generelle definisjoner nevnt i det foregående med rimelighet anvendes f.eks. for å erstatte mer generelle definisjoner med mer spesifikke definisjoner og spesielt med definisjoner karakterisert som foretrukne.

Oppfinnelsen vedrører videre anvendelse av en forbindelse med formel I som som definert i det foregående, eller et N-oksid eller farmasøytisk akseptabelt salt derav for

fremstilling av et farmasøytisk produkt for behandling av retinopati eller alders-relatert makuladegenerasjon.

Videre vedrører oppfinnelsen en forbindelse med formel I ifølge oppfinnelsen, eller et N-oksid derav eller et farmasøytisk akseptabelt salt av en slik forbindelse, for anvendelse i en metode for behandling av menneske- eller dyrelegemet.

Forbindelsene kan anvendes i en fremgangsmåte for behandling av en neoplastisk sykdom som responderer til en inhibisjon av VEGF-reseptortyrasinkinaseaktiviteten, som omfatter tilførsel av en forbindelse med formel I eller N-oksid eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor i radikalene og symbolene har de betydninger som er definert i det foregående, i en effektiv mengde mot den nevnte sykdom, til et varmblodig dyr som krever slik behandling.

Forbindelsene kan anvendes i en fremgangsmåte for behandling av retinopati eller alder-relatert makuladegenerasjon, som omfatter tilførsel av en forbindelse med formel I eller et N-oksid eller et farmasøytisk tålbart salt derav, hvor i radikalene og symbolene har betydningene som definert tidligere, i en effektiv mengde mot de nevnte sykdommer, til et varmblodig dyr som krever slik behandling.

Oppfinnelsen angår videre et farmasøytisk preparat kjennetegnet ved at det omfatter en forbindelse med formel I ifølge oppfinnelsen, eller et N-oksid eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, eller et hydrat eller solvat derav, og minst en farmasøytisk akseptabel bærer.

Mer spesiell preferanse gis til en forbindelse med formel I som f.eks. er nevnt i de etterfølgende eksempler, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, særlig en forbindelse med formel I eller et salt derav, som er spesifikt nevnt i eksemplene.

Høy preferanse gis til en forbindelse valgt fra

2-[(4-pyridyl)metyl]amino-N-(4-trifluormetylfenyl)benzamid;
2-[(4-pyridyl)metyl]amino-N-(4-klorfenyl)benzamid;
2-[(4-pyridyl)metyl]amino-N-(4-metylfenyl)benzamid;
2-[(4-pyridyl)metyl]amino-N-(3-fluor-4-metylfenyl)benzamid;
2-[(4-pyridyl)metyl]amino-N-(4-klor-3-trifluormetylfenyl)benzamid; og
2-[(4-pyridyl)metyl]amino-N-(3-klor-5-trifluormetylfenyl)benzamid;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

Videre gis høy preferanse til en forbindelse valgt fra
2-[(4-pyridyl)metyl]amino-*N*-[3-fluor-4-(trifluormetyl)fenyl]benzamid;
2-[(4-pyridyl)metyl]amino-*N*-[4-fluor-3-(trifluormetyl)fenyl]benzamid;
2-[(4-pyridyl)metyl]amino-*N*-[3-fluor-5-(trifluormetyl)fenyl]benzamid;
2-[(4-pyridyl)metyl]amino-*N*-[3,5-bis-(trifluormetyl)fenyl]benzamid;
2-[(4-pyridyl)metyl]amino-N-[3,4-bis-(trifluormetyl)fenyl]benzamid;
2-[(4-pyridyl)metyl]amino-*N*-[3-(trifluormetyl)fenyl]benzamid;
2-[(3-pyridyl)metyl]amino-*N*-[3-(trifluormetyl)fenyl]benzamid;
2-[(4-pyridyl)metyl]amino-*N*-[3-(trifluormetyl)fenyl]benzamid;
2-[(4-pyridyl)metyl]amino-*N*-fenylbenzamid;
2-[(4-pyridyl)metyl]amino-*N*-[3-(1,1-dimetyletyl)fenyl]benzamid;
2-[(4-pyridyl)metyl]amino-*N*-[4-(1,1-dimetyletyl)fenyl]benzamid;
2-[(4-pyridyl)metyl]amino-*N*-(3-klorfenyl)benzamid;
2-[(4-pyridyl)metyl]amino-*N*-(3-bromfenyl)benzamid;
2-[(4-pyridyl)metyl]amino-*N*-(3-metylfenyl)benzamid;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

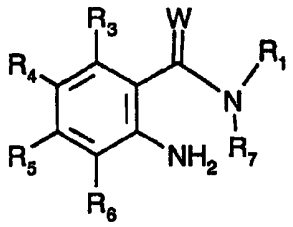
Videre gis høy preferanse til en forbindelse valgt fra

2-[(4-pyridyl)metyl]amino-*N*-(4-n-propylfenyl)benzamid;
2-[(4-pyridyl)metyl]amino-*N*-(3-klor-4-metylfenyl)benzamid;
2-[(4-pyridyl)metyl]amino-*N*-(2-metylfenyl)benzamid;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

En forbindelse ifølge oppfinnelsen kan fremstilles ved fremgangsmåter som selv om de hittil ikke har vært anvendt for de nye forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelse er kjent i og for seg. Oppfinnelsen angår en fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse ifølge oppfinnelsen, eller et N-oksid eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, kjennetegnet ved at

a) for syntese av en forbindelse med formel I hvor i X står for NH og Y står for CH_2, og de restereden symboler W, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6 og R_7 er som angitt for en forbindelse med formel I, omsettes et anilinderivat med formel II



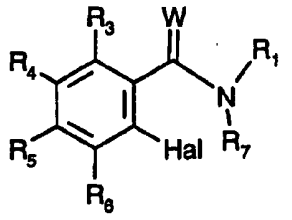
(II)

hvor i W, R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 og R_7 er som angitt for en forbindelse med formel I, med en karbonylforbindelse med formel III

$$R_2\text{-}CH_2\text{=}O \qquad \text{(III)}$$

hvor i n og R_2 er som angitt for en forbindelse med formel I, i nærvær av et reduksjonsmiddel; eller

b) for syntese av forbindelser med formel I hvor i X står for NH, Y står for CH_2 og de resterende symboler R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, og R_7 er som angitt for en forbindelse med formel I, omsettes et halogenderivat med formel V



(V)

hvor i Hal står for jod, brom eller klor og W, R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 og R_7 er som angitt for en forbindelse med formel I, med et amin med formel VI

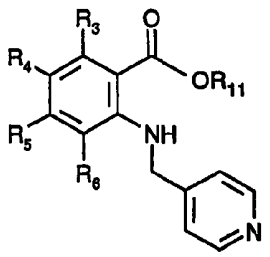
$$R_2\text{-}CH_2\text{-}NHH \qquad \text{(VI)}$$

hvor i n og R_2 er som angitt for en forbindelse med formel I i nærvær av en passende katalysator i et inert løsningsmiddel i nærvær av en aprotisk base;

hvor utgangsforbindelsen angitt under a) eller b) også kan være tilstede med funksjonelle grupper i beskyttet form om nødvendig og/eller i form av salter, forutsatt at en saltdannende gruppe er tilstede og reaksjon i saltformen er mulig;

eventuelle beskyttende grupper i et beskyttet derivat av en forbindelse med formel I fjernes; og om så ønskes omdannes en fremstillbar forbindelse med formel I til en ytterligere forbindelse med formel I eller et N-oksid derav, en fri forbindelse med formel I omdannes til et salt, et fremstillbart salt av en forbindelse med formel I omdannes til den fri forbindelse eller et ytterligere salt, og/eller en blanding av isomere forbindelser med formel I separeres til de enkelte isomerer.

Videre kan forbindelsene ifølge oppfinnelsen fremstilles ved følgende fremgangsmåte:
c) For syntesen av forbindelse med formel I hvor i X står for NH, Y står for CH_2, W er O, R_2 er 4-pyridyl og R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 og R7 er som angitt for en forbindelse med formel 1, omsettes en forbindelse med formel VII



(VII)

hvor i R_3, R_4, R_5 og R_6 er som angitt for en forbindelse med formel I og R_{11} er laver alkyl, med en forbindelse med formel VIII

$$H_2NR_1 \qquad \text{(VIII)}$$

hvor i R_1 er som angitt for en forbindelse med formel I, i nærvær av trimetylaluminium i et inert løsningsmiddel, f.eks. toluol;

<u>Detaljert beskrivelse av prosessvariantene:</u>

I den mer detaljerte beskrivelse av fremgangsmåten i det følgende er R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, X, Y og W som angitt for forbindelser med formel I, med mindre annet er angitt.

Prosess a) (reduktiv alkylering)

Karbonylforbindelsene med formel III kan også være tilstede i form av reaktivt derivat; det fri aldehyd eller keton foretrekkes imidlertid.

Reaktive derivater av forbindelsene med formel III er f.eks. tilsvarende bisulfitt-addukter eller spesielt semiacetaler, acetaler, semiketaler eller ketaler av forbindelse med formel III med alkoholer, f.eks. lavere alkanoler; eller tioacetaler eller tioketaler av forbindelser med formel III med merkaptaner, f.eks. lavere alkansulfider.

Den reduktive alkylering gjennomføres foretrukket med hydrogenering i nærvær av en katalysator, særlig en edelmetallkatalysator, som platina eller særlig palladium, eller som foretrukket er bundet til et bærermateriale, som f.eks. karbon, eller en tungmetall-katalysator, som f.eks. Raneynikkel, ved vanlig trykk eller trykk fra 0,1 til 10 MegaPascal (MPa), eller ved reduksjon ved hjelp av komplekse hydrider, som f.eks. borhydrider, særlig alkalimetallcyanborhydrider, f.eks. natriumcyanborhydrid, i nærvær av en passende syre, foretrukket forholdsvis svake syrer, som lavere alkankarboksyl-syre, særlig eddiksyre eller en sulfonsyre, som p-toluensulfonsyre; i vanlige løsningsmidler, f.eks. alkoholer som metanol eller etanol, eller etere, f.eks. cykliske etere, som tetrahydrofuran i nærvær eller fravær av vann.

Prosess b (aminasjon)

Aminasjonsprosessen gjennomføres foretrukket som en Ullmann-type reaksjon ved bruk av en kobberkatalysator, som f.eks. kobber[0] eller kobber[I] forbindelse som f.eks. kobber[I]oksid, kobber[I]bromid eller kobber[I]jodid i nærvær av en passende base (som f.eks. et metallkarbonat, f.eks. kaliumkarbonat) for å nøytralisere syren som dannes i reaksjonen. Denne reaksjon er inkludert i Houben-Weyl "Methoden der Organischen Chemie", bind 11/1, sidene 32-33, 1958, videre i Organic Reactions, kapittel 14, sidene 19 - 24, 1995 og av J. Lindley (1984) i Tetrahedron, kapittel 40, sidene 1433 - 1456. Mengden av katalysator er typisk i området fra 1 til 20 mol prosent. Reaksjonen gjennomføres i et inert, aprotisk løsningsmiddel som f.eks. en eter (f.eks. dimetoksyetan eller dioksan) eller et amid (f.eks. dimetylformamid eller *N*-metyl-pyrrolidon), under en inert atmosfære i temperaturområdet 60 - 180°C.

En alternativ aminasjonsprosess innebærer bruk av en gruppe VIII element, hvor metallkjernen av katalysatoren bør være et null-verdig overgangsmetall, som f.eks.

palladium eller nikkel, som har evnen til å undergå oksidativ addisjon til aryl-halogen-bindingen. Nullvalenstilstanden av metallet kan genereres in situ fra M[II]tilstanden. Katalysatorkompleksene kan inkludere chelaterende ligander, som alkyl-, aryl- eller heteroarylderivater av fosfiner eller bifosfiner, iminer eller arsiner. Foretrukne katalysatorer inneholder palladium eller nikkel. Eksempler på slike katalysatorer inkluderer palladium[II]klorid, palladium[II]acetat, tetrakis(trifenylfosfin)palladium[0] og nikkel[II]acetylacetonat. Metallkatalysatoren er typisk i området fra 0,1 til 10 mol prosent. De chelaterende ligander kan være enten monodentate, som i tilfellet ved f.eks. trialkylfosfiner, som tributylfosfin, triarylfosfiner, som tri-(*orto*-tolyl)fosfin, og triheteroarylfosfiner, som f.eks. tri-2-furlyl-fosfin; eller de kan være bitentate som f.eks. i tilfellet av 2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftyl, 1,2-bis(difenylfosfino)etan, 1,1'-bis (difenylfosfino)ferrocen og 1-(*N,N*-dimetylamino)-1'-(dicykloheksylfosfino)bifenyl. Den chelaterende liganden som kan tilsettes kan kompleksdannes til metallsenteret i form av et metallkompleks før den tilsettes til reaksjonsblandingen eller kan tilsettes til reaksjonsblandingen som en separat forbindelse. Den chelaternde liganden er typisk tilstede i området 0,01 til 20 molprosent. Det er ofte nødvendig å tilsette en egnet base til reaksjonsblandingen, som f.eks. trialkylamin (f.eks. diisopropyletylamin eller 1,5-diazabicyklo[5,4-0]undec-5-en), en gruppe I alkalimetallalkoksid (f.eks. kalium *tert*-butoksid) eller karbonat (f.eks. cesiumkarbonat) eller kaliumfosfat. Reaksjonen gjennomføres typisk i et inert aprotisk løsningsmiddel som f.eks. en eter (f.eks. dimetoksyetan eller dioksan) eller et amin (f.eks. dimetylformamid eller *N*-metyl-pyrrolidon) under en inert atmosfære i temperaturområdet 60 - 180°C.

Aminasjonen gjennomføres foretrukket i et inert, aprotisk foretrukket vannfritt løsningsmiddel eller løsningsmiddelblanding, f.eks. i et karboksylsyreamid, f.eks. dimetylformamid eller dimetylacetamid, en syklisk eter, f.eks. tetrahydrofuran eller dioksan, eller et nitril, f.eks. acetonitril, eller en blanding derav, ved en passende temperatur, f.eks. i et temperaturområdet på fra omtrent 40°C til omtrent 180°C, og om nødvendig i en inert gassatmosfære, f.eks. en nitrogen- eller argonatmosfære.

Prosess c (amidasjon)

I denne prosess fremstilles først et dimetylaluminiumamid *in situ* fra Me_3Al og et passende amin. Deretter tilsettes esterene som skal behandles og reaksjonen gjennomføres ved en temperatur mellom 20°C og 100°C, foretrukket mellom 100°C og 120°C, f.eks. ved 110°C, avhengig av reaktiviteten av amidet og esteren, i et inert

løsningsmiddel som benzen, toluen, xylen, tetrahydrofuran, C_6-C_{10}-alkaner eller en blanding derav.

N-oksider kan oppnås på en kjent måte ved å omsette en forbindelse med formel I med hydrogenperoksid eller persyre, f.eks. 3-klorperoksybenzosyre, i et inert løsningsmiddel, f.eks diklormetan, ved en temperatur mellom -10°C og +35°C, f.eks. 0°C eller romtemperatur.

Beskyttende grupper

Hvis en eller flere andre funksjonelle grupper, f.eks. karboksy, hydroksy, amino eller merkapto er beskyttet eller trenger å bli beskyttet i en forbindelse med formel II og/eller III, på grunn av at de ikke bør delta i reaksjonen, er disse slike grupper som vanlig anvendes ved syntesen av peptidforbindelser, og også av sefalosporiner og penicilliner, så vel som nukleinsyrederivater og sukkere.

De beskyttende grupper kan allerede være tilstede i forløperene og bør beskytte de angjeldene funksjonelle grupper mot uønskede sekundære reaksjoner, som acyleringer, foretringer, forestringer, oksidasjoner, solvolyse og lignende reaksjoner. Det er en egenskap ved beskyttende grupper at de lett lar seg anvende, dvs. uten uønskede sekundære reaksjoner, for fjernelse, typisk ved solvolyse, reduksjon, fotolyse eller også ved enzymaktivitet, f.eks. under betingelser som er analoge til fysiologiske betingelser, og at de ikke er tilstede i sluttproduktene. Den fagkyndige vet eller kan lett etablere hvilke beskyttende grupper er egnet i forbindelse med de reaksjoner som er nevnt i det foregående og i det følgende.

Beskyttelsen av slike funksjonelle grupper ved hjelp av slike beskyttende grupper, selve de beskyttende grupper og deres fjernelsesreaksjoner er beskrevet f.eks. i standard oppslagsverk, som f.eks. J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London og New York 1973, T.W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, New York 1981, "The Peptides"; bind 3 (editors: E. Gross og J. Meienhofer), Academic Press, London og New York 1981, "Methoden der organischen Chemie" (*Metods of organic chemistry*), Houben Weyl, 4. utgave, bind 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, i H.-D. Jakubke og H. Jescheit, "Aminosâuren, Peptide, Proteine" (*Amino acids, peptides, proteins*), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, og Basel 1982, og i Jochen Lehman, "Chemie der Kohlenhydrat: Mono-

saccharide und Derivate" (*Chemistry of carbohydrates: monosaccharides and derivatives*), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974.

Ytterligere prosesstrinn

I de ytterligere prosesstrinn, gjennomført etter ønske, funksjonelle grupper i utgangsforbindelsene og som ikke bør delta i reaksjonen, kan foreligge i ubeskyttet form eller kan være beskyttet f.eks. ved hjelp av en eller flere av de beskyttende grupper som er nevnt i det foregående under avsnittet "beskyttende grupper". De beskyttende grupper blir så fullstendig eller delvis fjernet ifølge en av metodene beskrevet der.

Salter av en forbindelse med formel I med en saltdannende gruppe kan fremstilles på en måte kjent i og for seg. Syreaddisjonssalter av forbindelser med formel I kan således oppnås ved behandling med en syre eller med et passende anionbytterreagens. Et salt med to syremolekyler (f.eks. et dihalogenid av en forbindelse med formel I) kan også omdannes til et salt med et syremolekyl per forbindelse (f.eks. et monohalogenid); dette kan foretas ved oppvarming til en smelte, eller f.eks. ved oppvarming som et fast stoff under et høyvakuum ved forhøyet temperatur, f.eks. fra 130°C til 170°C, i det et molekyl av syren drives ut per molekyl av en forbindelse med formel I.

Salter kan vanlig omdannes til fri forbindelser, f.eks. ved behandling med egnede basiske midler, f.eks. med alkalimetallkarbonater, alkalimetallhydrogenkarbonater, eller alkalimetallhydroksider, typisk kaliumkarbonat eller natriumhydroksid.

Stereoisomere blandinger, f.eks blandinger av diastereomerer, kan separeres i sine tilsvarende isomerer på en i og for seg kjent måte ved hjelp av passende separasjonsmetoder. Diastereomere blandinger kan f.eks. separeres til sine individuelle diastereomerer ved hjelp av fraksjonert krystallisasjon, kromatografi, løsningsmiddelfordeling og lignende prosedyre. Denne separasjonen kan foregå enten i egenskap av en utgangsforbindelse eller i selve forbindelsen med formel I. Enantiomerer kan separeres ved dannelse av diastereomere salter, f.eks. ved saltdannelse med en enantiomer ren chiral syre, eller ved hjelp av kromatografi, f.eks. ved hjelp av HPLC, ved bruk av monokromatografiske substrater med kirale ligander.

I begge tilfeller foregår alkylasjonen spesielt i vandig oppløsning og/eller i nærvær av polare løsningsmidler, typisk alkoholer, f.eks. metanol, etanol, isopropanol, eller etylenglykoletere, typisk dioksan, amider, typisk dimetylformamid, eller fenoler, typisk fenol,

og også under ikke-vandige betingelser, i ikke polare løsningsmidler, typisk benzen og toluen eller i benzen/vannemulsjoner, hvor dette kan gjennomføres i nærvær av sure eller basiske katalysatorer, f.eks. lut, typisk natriumhydroksidoppløsning, eller i nærvær av fastfasekatalysator, typisk aluminiumoksid, som er blitt dopet med hydrazin, i etere, f.eks. dietyleter, generelt ved temperaturer fra omtrent 0°C til koketemperaturen for den tilsvarende reaksjonsblanding, foretrukket mellom 20°C og tilbakeløpstemperaturen, om nødvendig under økt trykk, f.eks. i et lukket rør, i det en temperatur høyere enn kokepunktet også er mulig, og/eller under inert gass, typisk nitrogen eller argon.

Det bør bemerkes at reaksjoner som er analoge til omdannelsene nevnt i dette avsnitt også kan foregå i forbindelse med angjeldene mellomproduktforbindelser.

Generelle prosessbetingelser

Alle prosesstrinn beskrevet her kan gjennomføres under kjente reaksjonsbetingelser, foretrukket under de betingelser som er spesifikk nevnt, i fravær av eller vanlig i nærvær av løsningsmidler eller fortynningsmidler, foretrukket slike som er inerte overfor reagensene som anvendes og i stand til å oppløse disse, i fravær eller nærvær av kondensatorer, kondenseringsmidler eller nøytraliserende midler, f.eks. ionebyttere, typisk kationbyttere, f.eks. i H+ formen, avhengig av type av reaksjon og/eller reaksjonskomponenter ved nedsatt eller normal forhøyet temperatur, f.eks. i området fra -100°C til omtrent 190°C, foretrukket fra omtrent -80°C til omtrent 150°C, f.eks. ved -80°C til -60°C, ved romtemperatur, ved -20°C til 40°C eller ved kokepunktet for det anvendte løsningsmiddel, under atmosfærisk trykk eller i en lukket beholder, hvor dette passer under trykk, og/eller i en inert atmosfære, f.eks. under argon eller nitrogen.

Salter kan være tilstede i alle utgangsforbindelser og mellomproduktforbindelser, hvis disse inneholder saltdannende grupper. Salter kan også være tilstede under reaksjonen av slike forbindelser, forutsatt at reaksjonen ikke forstyrres derved.

I alle reaksjonstrinn kan isomere blandinger som opptrer separeres i sine individuelle isomerer, f.eks. diastereomerer eller enantiomerer, eller til hvilke som helst blandinger av isomerer, f.eks. racemater eller diastereomere blandinger, typisk som beskrevet under "ytterligere prosesstrinn".

I visse tilfeller, typisk i hydrogeneringsprosesser, er det mulig å oppnå stereoselektive reaksjoner som f.eks. tillater letter utvinning av individuelle isomerer.

De løsningsmidler fra hvilke slike som kan velges og som er egnet for den angjeldene reaksjon inkluderer f.eks. vann, estere, typisk lavere alkyl-lavere alkanoater, f.eks. dietylacetet, etere, typisk alifatiske etere, f.eks. dietyleter, eller sykliske etere, f.eks. tetrahydrofuran, flytende aromatiske hydrokarboner, typisk benzen eller toluen, alkoholer, typisk metanol, etanol eller 1- eller 2-propanol, nitriler, typisk acetonitril, halogenerte hydrokarboner, typisk diklormetan, syreaminer, typisk dimetylformamider, baser, typisk heterocykliske nitrogenbaser, f.eks. pyridin, karboksylsyre, typisk lavere alkankarboksylsyre, f.eks. eddiksyre, karboksylsyreanhydrider, typisk laver alkansyre-anhydrider, f.eks. eddiksyreanhydrid, psykiske, lineære eller forgrenede hydrokarboner, typisk cykloheksan, heksan eller isopentan, eller blandinger av disse løsningsmidler, f.eks. vandige løsningsmidler, med mindre annet er angitt i beskrivelsen av prosessen. Slike løsningsmiddelblandinger kan også anvendes ved prosessgjennomføring, f.eks. ved kromatografi eller fordeling.

Oppfinnelsen vedrører også de former av prosessen hvor i man begynner fra en forbindelse som kan oppnås ved et hvilket som helst trinn som et mellomprodukt og gjennomfører de manglende trinn, eller avbryter prosessen ved et hvilket som helst trinn, eller danner et utgangsmateriale under reaksjonsbetingelsene, eller anvender det nevnte utgangsmateriale i form av et reaktivt derivat eller salt, eller fremstiller en forbindelse som kan oppnås ved hjelp av fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen og behandler den nevnte forbindelse *in situ*. I den foretrukne utførelsesform begynner man fra de utgangsmaterialer som fører til forbindelsene beskrevet i det foregående som foretrukne, særlig som spesielt foretrukne, primært foretrukne og/eller foretrukne fremfor alt.

I den foretrukne utførelsesform fremstilles en forbindelse med formel I ifølge eller i analogi til prosessen og prosesstrinnene definert i eksemplene.

Forbindelsene med formel I, inklusiv deres salter, kan også oppnås i form av hydrater, eller deres krystaller kan inkludere f.eks. løsningsmidlet anvendt for krystallisasjon (foreliggende som solvater).

Farmasøytisk preparater, metoder og anvendelser

Den foreliggende oppfinnelse vedrører også til farmasøytiske preparater som omfatter en forbindelse med formel I eller et N-oksid derav som aktiv bestanddel og som kan

anvendes særlig ved behandling av sykdommer nevnt til å begynne med. Preparater for enteral tilførsel, som nasal, bukkal, rektal eller spesielt oral tilførsel, og parenteral tilførsel, som intravenøs, intramuskulær eller subkutan tilførsel, til varmblodige dyr eller mennesker, særlig mennesker, er særlig foretrukket. Preparatene omfatter den aktive bestanddel alene eller foretrukket sammen med en farmasøytisk tålbar bærer. Dosen av den aktive bestanddel avhenger av den sykdom som skal behandles og av angjeldene spesies, dets alder, vekt og individuelle tilstand, individuelle farmako-kinetiske data, og tilførselsmåten.

De farmasøytiske preparater kan anvendes ved en fremgangsmåte for profylaktisk eller spesielt terapeutisk behandling av mennekser- eller dyrelegemet, videre ved en fremgangsmåte for fremstilling derav (spesielt i form av preparater for behandling av tumorer) og en metode for behandling av tumorsykdom-mer, spesielt dem som er nevnt tidligere.

Det er også beskrevet fremgangsmåter og anvendelse av forbindelser med formel I eller N-oksider derav for fremstillingen av farmasøytiske preparater som omfatter forbindelser med formel I eller N-oksider derav som aktiv komponent (aktiv bestanddel).

I den foretrukne utførelsesform er et farmasøytisk preparat egnet for tilførsel til et varmblodig menneske eller dyr, særlig mennesker og kommersielt nyttige pattedyr som lider av en sykdom som er responsiv til en inhibisjon av angiogenese eller av VEGF-reseptortyrosinkinase, f.eks. psoriasis eller særlig en neoplastisk sykdom, og omfatter en effektiv mengde av en forbindelse med formel I eller N-oksider derav for inhibisjon av angiogenese eller av VEGF-reseptortyrosinkinase, eller et farmasøytisk tålbart salt derav, hvis saltdannende grupper er tilstede, sammen med minst en farmasøytisk tålbar bærer.

Et farmasøytisk preparat for profylaktisk eller særlig terapeutisk behandling av neoplastiske og andre proliferative sykdommer i et varmblodig dyr eller menneske, særlig et menneske eller et kommersielt nyttig pattedyr som trenger slik behandling, særlig som lider av en slik sykdom, omfattende ny forbindelse med formel I eller N-oksider derav, som aktiv bestanddel i en mengde som er profylaktisk eller spesielt terapeutisk aktiv mot de nevnte sykdommer, er likeledes foretrukket.

De farmasøytiske preparater omfatter fra omtrent 1% til omtrent 95% aktiv bestanndel, enkeltdose tilførselsformer omfatter i den foretrukne utførelsesform fra omtrent 20% til omtrent 90% aktiv bestanddel og former som ikke er av enkeltdosistype omfatter i den foretrukne utførelsesform fra omtrent 5% til omtrent 20% aktiv bestanddel. Enhets-
5 doseformer er f.eks. belagte og ubelagte tabletter, puller, hetteglass, suppositorier eller kapsler. Ytterligere doseformer er f.eks. salver, kremer, pastaer, skum, tinkturer, lebestifter, dråper, spray, dispersjoner, etc. Eksempler er kapsler inneholdene fra omtrent 0,05 g til omtrent 1,0 g aktiv bestanddel.

10 De farmasøytisk preparater ifølge den foreliggende oppfinnelse fremstilles på en i og for seg kjent måte, f.eks ved hjelp av konvensjonelle blandings-, granulerings-, belegnings-, oppløsning- eller frysetørkingsprosesser.
Preferanse gis til anvendelse av oppløsninger av den aktive bestanddel, og også suspensjoner eller dispersjoner, spesielt isotoniske vandige oppløsninger, dispersjoner
15 eller suspensjoner som f.eks. i tilfellet med frysetørkede preparater omfattende den aktive bestanndel alene eller sammen med en bærer, f.eks. mannitol, kan tildannes før bruken. De farmasøytiske preparater kan være sterilisert og/eller kan omfatte eksistens-midler, f.eks. konserveringsmidler, stabiliseringsmidler, fuktemidler og/eller emulgeringsmidler, oppløseliggjørende midler, salter for regulering av det osmotiske
20 trykk og/eller buffere og fremstilles på en i og for seg kjent måte, f.eks. ved hjelp av konvensjonelle oppløsnings- og frysetørkingsprosesser. De nevnte oppløsninger eller suspensjoner kan omfatte viskositetsøkende midler, typisk natriumkarboksymetyl-cellulose, karboksymetylcellulose, dekstran, polyvinylpyrrolidon eller gelatiner, eller også oppløseliggjørende midler, f.eks. "Tween" 80 [polyoksyetylen(20)sorbitan mono-
25 oleat; handelsbetegnelse for ICI Americas, Inc, USA].

Suspensjoner i olje omfatter som oljekomponenten de vegetabilske, syntetisk eller halv-syntetiske oljer som er vanlige for injeksjonsformål. I denne forbindelse kan spesielt nevnes flytende fettsyreestere som inneholder som syrekomponent en langkjedet fett-
30 syre med fra 8 til 22, særlig fra 12 til 22 karbonatomer, f.eks. laurinsyre, tridecylsyre, myrisinsyre, pentadecylsyre, palmitinsyre, margarinsyre, stearinsyre, arachidinsyre, behensyre eller tilsvarende umettede syrer, f.eks. oleinsyre, elaidinsyre, erucinsyre, brassidinsyre eller linolsyre, om ønsket med tilsetning av antioksidanter, f.eks. vitamin E, ß-karoten eller 3,5-di-tert-butyl-4-hydroksytoluen. Alkoholkomponenten av disse
35 fettsyreestere har et maksimum på 6 karbonatomer og er en enverdig eller flerverdig f.eks. en mono-, di- eller treverdig alkohol, f.eks. etanol, metanol, propanol, butanol eller pentanol eller isomerene derav, men spesielt glykol og glycerol. Som fettsyre-

estere derfor nevnes de følgende: etyloleat, isopropylmyristat, isopropylpalmitat, "Labrafil" M 2375 (polyoksyetylenglyceroltrioleat fra Gattefossé, Paris), "Labrafil" M 1944 CS (umettede polyglykoliserte glycerider fremstilt ved alkoholyse av aprikoskjerneolje og bestående av glycerider og polyetylenglykolestere; Gattefossé, Frankrike), "Labrasol" (mettede polyglykoliserte glycerider fremstilt ved alkoholyse av TCM og bestående av glycerider og polyetyelnglykolester; Gattefossé, Frankrike), og/eller "Miglyol" 812 (triglycerid av mettede fettsyrer med kjedelengde C_8 til C_{12} fra Hûls AG, Tyskland), men spesielt vegetabilske oljer som bomullsfrøolje, mandelolje, olivenolje, kastorolje, sesamolje, soyabønneolje og mer spesielt peanøttolje.

Fremstillingen av injiserbare preparater gjennomføres vanlig under sterile betingelser som f.eks. fyllingen i ampuller eller hetteglass, og forsegling av beholderene. Farmasøytisk preparater for oral tilførsel kan f.eks. oppnås ved å kombinere den aktive bestanddel med en eller flere faste bærere, om ønsket med granulering av en resulterende blanding, og behandling av blandingen eller granulene, om ønsket eller nødvendig ved inklusjon av ytterligere konsistensmidler, til å danne tabletter eller tablettkjerner.

Egnede bærere er spesielt fyllstoffer, som sukkere, f.eks. laktose, sakkarose, mannitol eller sorbitol, cellulosepreparater, og/eller kalsiumfosfater, f.eks. trikalsiumfosfat eller kaliumhydrogenfosfat, og også bindemidler, som f.eks. stivelser, som f.eks. mais-, hvete-, ris- eller potetstivelse, metylcellulose, hydroksypropylmetylcellulose, natriumkarboksymetylcellulose og/eller polyvinylpyrrolidon, og/eller om ønsket disintegrasjonsmidler som f.eks. de ovennevnte stivelser, også karboksymetylstivelse, tverrbundet polyvinylpyrrolidon, alginsyre eller et salt derav, som f.eks. natriumalginat. Ytterligere eksipiensmidler er spesielt strømningsforbedrende midler og smøremidler, f.eks. kiselsyre, talkum, stearinsyre eller salter, derav, som magnesium- eller kalsiumstearat og/eller polyetylenglykol, eller derivater derav.

Tablettkjerner kan forsynes med egnede eventuelt enteriske belegg ved bruk av *inter alia* konsentrerte sukkeroppløsninger som kan omfatte gummiarabicum, talkum, polyvinylpyrrolidon, polyetylenglykol og/eller titandioksid, eller beleggoppløsninger hvor i organiske løsningsmidler eller løsningsmiddelblandinger eller for fremstilling av enteriske belegg, oppløsninger av egnede cellulosepreparater, som f.eks. acetylcelluloseftalat eller hydroksypropylmetylcelluloseftalat. Fargestoffer eller pigmenter kan tilsettes til tablettene eller tablettbeleggene, f.eks. for identifikasjonsformål eller for å indikere forskjellige doser av aktiv bestanddel.

Farmasøytiske preparater for oral tilførsel inkluderer også hordekapsler bestående av gelatin og også myke, forseglede kapsler bestående av gelatin og plastiseringsmiddel, som f.eks. glycerol eller sorbitol. De harde kapsler kan inneholde den aktive bestanddel i form av granuler, f.eks. i blanding med fyllstoffer, som maisstivelse, bindemidler og/eller glidemidler, som f.eks. talkum eller magnesiumstearat, og eventuelt stabiliseringsmidler. I myke kapsler er den aktive bestanddel foretrukket oppløst eller oppslammet i egnede flytende eksipisiensmidler, som fete oljer, parafinolje eller flytende polyetylenglykoler eller fettsyreestere av etylen- eller propylenglykol, hvor til stabiliseringsmidler og detergensmidler, f.eks. av typen polyoksyetylensorbitan-fettsyreester, kan også tilsettes.

Farmasøytiske preparater egnet for rektal tilførsel er f.eks. stikkpiller bestående av en kombinasjon av den aktive bestanddel og en stikkpillebase. Egnede stikkpillebaser er f.eks. naturlige eller syntetiske triglycerider, parafinhydrokarboner, polyetylenglykoler eller høyere alkanoler.

For parenteral tilførsel er vandige oppløsninger av en aktiv bestanddel i vannoppløselig form, f.eks. et vannoppløselig salt, eller vandige injeksjonssuspensjoner som inneholder viskositets-økende substanser, f.eks. natriumkarboksymetylcellulose, sorbitol og/eller dekstran og om ønsket stabiliseringsmidler, særlig egnet. Den aktive bestanddel, eventuelt sammen med eksipiensmidler, kan også være i form av et frysetørket produkt og kan omdannes til en oppløsning før parenteral tilførsel ved tilsetning av egnede løsningsmidler.

Oppløsninger som anvendes f.eks. for parenteral tilførsel kan også anvendes som infusjonsoppløsninger.

Foretrukne konserveringsmidler er f.eks. antioksidanter, som askorbindsyre, eller mikrobiocider, som f.eks. sorbinsyre eller benzosyre.

Forbindelsene kan likeledes anvendes i en fremgangsmåte eller en metode for behandling av en av de patologiske tilstander som er nevnt tidligere, særlig en sykdom som responderer til en inhibering av VEGF-reseptortyrosinkinasen eller en inhibering av angiogenese, spesielt en til korresponderende neoplastisk sykdom eller også psoriasis. Forbindelsene med formel I eller N-oksider derav kan tilføres som sådane eller spesielt i form av farmasøytiske preparater, profylaktisk eller terapeutisk,

foretrukket i en mengde som er effektiv mot de nevnte sykdommer, til et varmblodig dyr eller mennekse, f.eks. et menneske, som trenger slik behandling. I tilfellet av et individ med en kroppsvekt på omgrent 70 kg er den daglig tilførte dose fra omtrent 0,1 til omtrent 5 g, foretrukket fra omtrent 0,5 g til omtrent 2 g, av en forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelse.

De foreliggende forbindelser kan spesielt også anvendes som en forbindelse med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, spesielt en forbindelse med formel I eller N-oksider derav, som sies å være foretrukket, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som sådant eller i form av en farmasøytisk sammensetning med minst en farmasøytisk akseptabel bærer for den terapeutiske og også profylaktiske behandling av en eller flere av de sykdommer som er nevnt tidligere, spesielt en neoplastisk sykdom eller også psoriasis, mer spesielt hvis sykdommen responderer til en inhibering av angiogenese eller en inhibering av VEGF-reseptortyrosinkinase.

De foreliggende forbindelser kan spesielt også anvendes som en forbindelse med formel I eller N-oksider derav, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, spesielt en forbindelse med formel I som sies å være foretrukket, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som sådant eller i form av en farmasøytisk sammensetning med minst en farmasøytisk akseptabel bærer for den terapeutiske og også profylaktiske behandling av en eller flere av de sykdommer som er nevnt i det foregående, foretrukket en sykdom som responderer til en inhibering av VEGF-reseptortyrosinkinase eller en inhibering av angiogenese, spesielt en neoplastisk sykdom eller også psoriasis, mer spesielt hvis den nevnte sykdom responderer til en inhibering av VEGF-reseptortyrosinkinase eller angiogenese.

De foreliggende forbindelser kan spesielt også anvendes som en forbindelse med formel I eller N-oksider derav, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, spesielt en forbindelse med formel I som sies å være foretrukket, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for fremstillingen av en farmasøytisk sammensetning for den terapeutiske og også profylaktiske behandling av en eller flere av de sykdommer som er nevnt i det foregående, spesielt en neoplastisk sykdom eller også psorisasi, mer spesielt hvis sykdommen responderer til en inhibering av VEGF-reseptortyrosinkinase eller angiogenese.

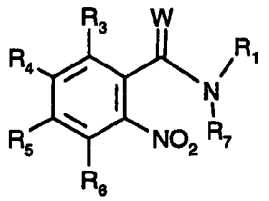
Den foretrukne dosemengde, sammensetning og fremstilling av farmasøytiske preparater (medikamenter) som skal anvendes i hvert tilfellet er beskrevet i det foregående.

Utgangsmaterialer

Utgangsmaterialer og/eller mellomprodukter, så vel som fremgangsmåter for deres fremstilling, er likeledes beskrevet. I den foretrukne utførelses-form anvendes slike utgangsmaterialer og reaksjonsbetingelser valgt slik at oppnåelse av de foretrukne forbindelser muliggjøres.

Utgangsmaterialer med formel II, III, V, VI, VII og VIII er kjent, kan fåes i handelen, eller kan syntetiseres i analogi til eller i samsvar med metoder som er kjent på området.

F.eks. kan et anilin med formel II fremstilles fra en nitroforbindelse med formel IX

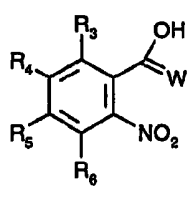


(IX)

hvor i R_1, R_3 til R_7 og W har de betydninger som er angitt under formel I.

Reduksjonen foregår foretrukket i nærvær av et egnet reduksjonsmiddel, som f.eks. tinn(II)klorid eller hydrogen i nærvær av en passende katalysator, som f.eks. Raney-nikkel (hydrogen anvendes da foretrukket under trykk, f.eks. på mellom 2 og 20 bar) eller PtO_2, i et passende løsningsmiddel, f.eks. en alkohol, som metanol. Reaksjons-temperaturen er foretrukket mellom 0 og 80°C, spesielt 15 til 30°C.

En nitroforbindelse med formel IX kan fåes ved reaksjon av en syre med formel X



(X)

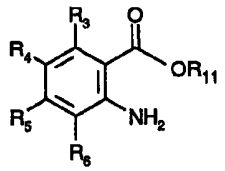
hvor i W er oksygen og R_3 til R_6 er som tidligere angitt, eller et aktivert derivat derav, med et amin med formel XI

$$HNR_1R_7 \qquad (XI)$$

hvor i R_1 og R_7 er som angitt under formel I, f.eks. i nærvær av et koblingsmiddel, som f.eks. dicykloheksylkarbodiimid, ved en temperatur mellom 0°C og 50°C, foretrukket ved romtemperatur.

Det ville også være mulig først å redusere nitroforbindelsen med formel X til den tilsvarende anilinforbindelse under reaksjonsbetingelser som er analoge til betingelsene for reduksjonen av nitroforbindelser med formel IX og deretter omsette den resulterende anilinoforbindelse med aminoforbindelsen med formel XI under analoge betingelser som beskrevet i det foregående. Det kan imidlertid da være nødvendig å beskytte anilin-aminogruppen.

En antranilsyrederivat med formel VII kan fåes ved den reduktive aminasjonsreaksjon av en forbindelse med formel XII



(XII)

hvor i R_3, R_4, R_5 og R_6 er som angitt for en forbindelse med formel I og R_{11} er lavere alkyl eller aryl, ved først å omsette forbindelsen med formel XII med 4-pyridin-karbaldehyd og deretter med et reduksjonsmiddel, f.eks. natriumcyanotrihydridoborat, i en en-trinns prosedyre i en lavere alkanol, f.eks. metanol, etanol eller propanol, ved en temperatur mellom 0°C og 50°C, f.eks. ved romtemperatur.
Reaksjonssekvensen med først å oppnå et imin ved å gå ut fra aminet med formel XII og deretter redusere dette kan også gjennomføres i separate reaksjonstrinn. Reagenser som kan anvendes for å addere hydrogen til en imindobbeltbinding inkluderer boran i tetrahydrofuran, $LiAlH_4$, $NaBH_4$, natrium i etanol og hydrogen i nærvær av en katalysator.

Alle øvrige utgangsmaterialer er kjente, kan fremstilles ifølge kjente prosesser, eller kan fåes i handelen; spesielt kan de fremstilles ved bruk av prosesser som beskrevet i eksemplene.

Ved fremstillingen av utgangsmaterialene bør om nødvendig eksisterende funksjonelle grupper som ikke deltar i reaksjonen, beskyttes. Foretrukne beskyttende grupper, deres innføring og deres fjernelse er beskrevet under "beskyttende grupper" eller i eksemplene.

Eksempler:

De følgende eksempler tjener til å illustrere oppfinnelsen.

Temperaturer måles i grader celsium (°C). Med mindre annet er angitt foregår reaksjonene ved romtemperatur.

Fremstilling av mellomprodukter:

1. Mellomprodukt 1a: 2-nitro-*N*-(4-trifluormetylfenyl)benzamid

En oppløsning inneholdene 2-nitrobenzoylklorid (Fluka, Buchs, Sveits) (1,97 ml, 15 mmol) og 4-dimetylaminopyridin (Fluka, Buchs, Sveits) (10 mg) i diklormetann (10 ml) tilsettes til en omrørt blanding av 4-aminobenzotrifluorid (Fluka, Buchs, Sveits) (2,66 g, 16,5 mmol) og trietylamin (1,90 g, 18,8 mmol) i diklormetan (100 ml) under en argon-atmosfære og blandingen omrøres i 16 timer ved 25°C. Den omrørte blanding behandles så med en mettet vandig oppløsning av natriumhydrogenkarbonat (50 ml) og ekstraheres så med diklormetan (2 x 50 ml). De kombinerte ekstrakter tørkes (Na_2SO_4), filtreres og løsningsmidlet avdampes under redusert trykk til å gi det rå produkt som renses ved hjelp av kolonnekromatografi på silikagel, med elueringsmiddel 10 - 50% etylacetet i heksan, til å gi den i overskriften nevnte forbindelse som et fargeløst krystallinsk fast stoff.

Mellomprodukt 1b: 2-Nitro-*N*-[3-fluor-(4-trifluormetyl)fenyl]benzamid

En oppløsning av 4-amino-2-fluorbenzotrifluorid (Fluorochem, Derbyshire, England; 14,4 g, 75 mmol) i etylacetet (150 ml) ble tilsatt til en omrørt oppløsning av natrium-

hydroksid (3,30 g, 82,5 mmol) i vann ved romtemperatur. Den omrørte oppløsning ble så behandlet dråpevis i løpet av 30 minutter med en oppløsning av 2-nitrobenzoylklorid (11,0 ml, 82,5 mmol) i tørt etylacetat (110 ml). Den resulterende blanding ble så omrørt over natten ved vanlig temperatur. Blandingen ble så ekstrahert med etylacetat (3 x 100 ml). De kombinerte ekstrakter vaskes sekvensmessig med vann (2 x 100 ml), saltsyre (2 x 200 ml av 2M), vann (2 x 100 ml), mettet vandig natriumhydrogenkarbonat-oppløsning (2 x 100 ml) og mettet vandig natriumkloridløsning (1 x 100 ml), tørkes (Na_2SO_4), filtreres og løsningsmidlet avdampes under redusert trykk til å gi det rå produkt som så renses ved omkrystallisasjon fra etylacetat-heksan til å gi den i overskriften nevnte forbindelse som et fargeløst krystallinsk faststoff, smp. 185-189°C.

De følgende forbindelser fremstilles analogt ved å anvende det tilsvarende amin (leverandører er f.eks. Fluka eller Aldrich, begge Buchs, Sveits, eller nevnt i parantes):

(1c) 2-nitro-*N*-(4-klorfenyl)benzamid, ved bruk av 4-kloranilin,
(1d) 2-nitro-*N*-(4-metylfenyl)benzamid, ved bruk av 4-metylanilin,
(1e) 2-nitro-*N*-(3-fluor-4-metylfenyl)benzamid, ved bruk av 3-fluor-4-metylanilin (Riedel-de Haen, Seelze, Tyskland),
(1f) 2-nitro-*N*-[4-klor-(3-trifluormetyl)fenyl]benzamid, ved bruk av 4-klor-3-(trifluor-metyl)benzenamin,
(1g) 2-nitro-*N*-[3-klor-(5-trifluormetyl)fenyl]benzamid, ved bruk av 3-amino-5-klor-benzotrifluorid, fremstilt fra 4-amino-3-klor-5-nitrobenzotrifluorid (Maybridge Chemical Co. Ltd) som beskrevet i europeisk patentsøknad EP 0 516 297),
(1h) 2-nitro-*N*-[4-fluor-(3-trifluormetyl)fenyl]benzamid, ved bruk av 4-fluor-3-(trifluor-metyl)benzenamin,
(1i) 2-nitro-*N*-[3-fluor-(5-trifluormetyl)fenyl]benzamid, ved bruk av 3-fluor-5-trifluor-metyl)benzenamin (Fluorochem, Derbyshire, England),
(1j) 2-nitro-*N*-[3,5-(bis-trifluormetyl)fenyl]benzamid, ved bruk av 3,5-(bistrifluor-metyl)-benzenamin,
(1k) 2-nitro-*N*-[3,4-(bis-trifluormetyl)fenyl]benzamid, ved bruk av 3,4-(bistrifluor-metyl)benzenamin,
(1m) 2-nitro-*N*-[3-(trifluormetyl)fenyl]benzamid, ved bruk av 3-(trifluormetyl) benzenamid,
(1n) 2-nitro-*N*-[3-(1,1-dimetyl)etyl)fenyl]benzamid, ved bruk at 3-*tert*-butylanilin,

2. Mellomprodukt 2a: 2-amino-*N*-(4-trifluormetyl)fenyl)benzamin

En oppløsning av mellomprodukt 1a (1,92 g, 6,19 mmol) i metanol (200 ml) hydrogeneres ved 5 bar over Raney nikkel (400 mg) ved 21°C. Den beregnede mengde hydrogen opptas i løpet av 1 time. Blandingen blir så filtrert og løsningsmidlet avdampet under redusert trykk til å gi det rå produkt som renses ved omkrystallisasjon fra diklormetan - heksan til å gi den i overskriften nevnte forbindelse som et fargeløst krystallinsk faststoff, smp. 160-161°C.

De følgende forbindelser fremstilles analogt ved å anvende det passende amin:

(2b) 2-amino-*N*-[3-fluor-4-(trifluormetyl)fenyl]benzamid, smp. 135 - 137°C, ved anvendelse av mellomprodukt 1b.

(2c) 2-amino-*N*-(4-klorfenyl)benzamid, smp. av hydrokloridsaltet 156-173°C, ved anvendelse av mellomprodukt 1c.

(2d) 2-amino-*N*-(4-metylfenyl)benzamid, ved bruk av mellomprodukt 1d.

(2e) 2-amino-*N*-(3-fluor-4-metylfenyl)benzamid, smp. 149-151°C, ved anvendelse av mellomprodukt 1e.

(2f) 2-amino-*N*-[4-klor-3-(trifluormetyl)fenyl]benzamid, smp. 148-150°C, ved bruk av mellomprodukt 1f.

(2g) 2-amino-*N*-[3-klor-5-(trifluormetyl)fenyl]benzamid, smp. 174-175°C, ved bruk av mellomprodukt 1g.

(2h) 2-amino-*N*-[4-fluor-3-(trifluormetyl)fenyl]benzamid, smp. 159-162°C, ved bruk av mellomprodukt 1h.

(2i) 2-amino-*N*-[3-fluor-5-(trifluormetyl)fenyl]benzamid, smp. 142-144°C, ved bruk av mellomprodukt 1i.

(2j) 2-amino-*N*-[3,5-(bis-trifluormetyl)fenyl]benzamid, smp. 192 - 193°C, ved bruk av mellomprodukt 1j.

(2k) 2-amino-*N*-[3,4-(bis-trifluormetyl)fenyl]benzamid, ved bruk av mellomprodukt 1k.

(2m) 2-amino-*N*-[3-(trifluormetyl)fenyl]benzamid, smp. 131-133°C, ved bruk av mellomprodukt 1m.

(2n) 2-amino-*N*-[3-(1,1-dimetyl)etyl)fenyl]benzamid, smp. 84 - 86°C, ved bruk av mellomprodukt 1n.

Mellomprodukt 2z: 2-amino-*N*-[4-(1,1-dimetyl)etyl)fenyl]benzamid

En oppløsning av 4-*tert*-butylanilin (9,00 g, 60,3 mmol) i dimetylformamid (20 ml) tilsettes til en omrørt oppløsning av isatsyreanhydrid (9,75 g, 60 mmol) i dimetylformamid (80 ml) ved 100°C. Blandingen omrøres ved 100°C i 4 timer. Løsnings-midlet blir så avdampet under redusert trykk til å gi en rest som oppløses i etylacetat (300 ml) og vaskes med mettet vandig ammoniumkloridoppløsning. Oppløsningen tørkes (Na_2SO_4), filtrers og løsningsmidlet avdampes under redusert trykk til å gi produktet som renses ved hjelp av kolonnekromatografi på silikagel, med elueringsmiddel 10% etylacetat i heksan og omkrystalliseres fra 3-butylmetyleter-cykloheksan til å gi den i overskriften nevnte forbindelse som et fargeløst krystallinsk fast stoff, smp 132-134°C.

De følgende forbindelser fremstilles analogt ved å anvende det passende amin:

(2aa) 2-amino-*N*-(3-klorfenyl)benzamid, smp. 136 - 137°C, ved bruk av 3-kloranilin;
(2ab) 2-amino-*N*-(3-bromfenyl)benzamid, smp. 150 - 153°C, ved bruk av 3-bromanilin;
(2ac) 2-amino-*N*-(3-metylfenyl)benzamid, smp. 115 - 117°C, ved bruk av 3-metylanilin;

Eksempler

Eksempler betegnet referanse eksempler angir forbindelse som ikke er omfattet av foreliggende oppfinnelse.

Eksempel 1: 2-[(4-pyridyl)metyl]amino-*N*-[4-(trifluormetyl)fenyl]benzamid

Natriumcyanborhydrid (0,80 g, 90%, 11,5 mmol) tilsettes i porsjoner i løpet av 30 minutter til en omrørt blanding av eddiksyre (0,15 ml), 4-pyridinkarboksaldehyd (1,00 g, 3,57 mmol) og mellomprodukt 2a (1,00 g, 3,57 mmol) i metanol (15 ml) ved 25°C under en argonatmosfære. Blandingen omrøres i 16 timer, fortynnes med diklormetan (100 ml) og behandles med en mettet vandig oppløsning av natriumhydrogenkarbonat (50 ml). Blandingen omrøres i ytterligere 5 minutter og ekstraheres så med diklormetan (3 x 50 ml). De kombinerte ekstrakter tørkes (Na_2SO_4), filtreres og løsningsmidlet

avdampes under redusert trykk til å gi det rå produkt som renses ved kolonnekromatografi på silikagel, med elueringsmiddel 33% etylacetat i heksan, og omkrystalliseres fa 2-propanol - heksan til å gi den i overskriften nevnte forbindelse som et fargeløst krystallinsk fast stoff, smp 171-175°C og med følgende fysikalske karakteristikker: ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) d 4,49 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 6,56 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,66 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 8,5Hz, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,90 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 8,49 (d, J = 5,9 Hz, 2H) og 10,46 (s, 1H).

De følgende forbindelser fremstilles analogt ved å anvende det passende amin:

Eksempel 2: 2-[(4-pyridyl)metyla]amino-*N*-[3-fluor-(4-trifluormetyl)fenyl]benzamid, smp. 162 - 164°C, ved bruk av mellomprodukt 2b.

Eksempel 3: 2-[(4-pyridyl)metyl]amino-*N*-fenylbenzamid, smp. 160 - 161°C, ved bruk av 2-aminobenzanilid.

Eksempel 4: 2-[(4-pyridyl)metyl]amino-*N*-(4-klorfenyl)benzamid, smp 134 - 139°C, ved bruk av mellomprodukt 2c.

Eksempel 5: 2-[(4-pyridyl)metyl]amino-*N*-(4-metylfenyl)benzamid, ved bruk av mellomprodukt 2d.

Eksempel 6: 2-[(4-pyridyl)metyl]amino-*N*-(3-fluor-4-metylfenyl)benzamid fremstilles ved bruk av mellomprodukt 2e. Etter rensing ved hjelp av kromatografi (silikagel, elueringsmiddel: 33% etylacetat i heksan) oppløses basen i etylacetat og behandles med en oppløsning av hydrogenklorid i diklormetan. Det utfelte produkt frafiltreres og omkrystalliseres fra diklormetan-heksan til å gi dihydrokloridsaltet, smp. 116 - 124°C.

Eksempel 7: 2-[(4-pyridyl)metyl]amino-*N*-[4-klor-3-(trifluormetyl)fenyl]benzamid, smp. 162 - 172°C, ved bruk av mellomprodukt 2f.

Eksempel 8: 2-[(4-pyridyl)metyl]amino-*N*-[3-klor-5-(trifluormetyl)fenyl]benzamid, smp. 190 - 194°C, ved bruk av mellomprodukt 2g.

Eksempel 9: 2-[(4-pyridyl)metyl]amino-*N*-[4-fluor-3-(trifluormetyl)fenyl]benzamid, smp. 183 - 185°C, ved bruk av mellomprodukt 2h.

Eksempel 10: 2-[(4-pyridyl)metyl]amino-*N*-[3-fluor-5-(trifluormetyl)fenyl]benzamid, smp. 196 - 197°C, ved bruk av mellomprodukt 2i.

Eksempel 11 2-[(4-pyridyl)metyl]amino-*N*-[3,5-(bistrifluormetyl)fenyl]benzamid, smp. 180 - 185°C, ved bruk av mellomprodukt 2j.

Eksempel 12: 2-[(4-pyridyl)metyl]amino-*N*-[3,4-(bistrifluormetyl)fenyl]benzamid, ved bruk av mellomprodukt 2k.

Eksempel 14: 2-[(4-pyridyl)metyl]amino-*N*-[3-(trifluormetyl)fenyl]benzamid, smp. 157 - 159°C, ved bruk av mellomprodukt 2m.

Eksempel 15: 2-[(4-pyridyl)metyl]amino-*N*-[3-(1,1-dimetyletyl)fenyl]benzamid, smp. 144 - 147°C, ved bruk av mellomprodukt 2n.

Eksempel 27: 2-[(4-pyridyl)metyl]amino-*N*-[4-(1,1-dimetyletyl)fenyl]benzamid, smp. 168 - 170°C, ved bruk av mellomprodukt 2z.

Eksempel 28: 2-[(4-pyridyl)metyl]amino-*N*-(3-klorfenyl)benzamid, smp. 131 - 133°C, ved bruk av mellomprodukt 2aa.

Eksempel 29: 2-[(4-pyridyl)metyl]amino-*N*-(3-bromfenyl)benzamid, smp. 156 - 159°C, ved bruk av mellomprodukt 2ab.

Eksempel 30: 2-[(4-pyridyl)metyl]amino-*N*-(3-metylfenyl)benzamid, smp. 139 - 140°C, ved bruk av mellomprodukt 2ac.

De følgende forbindelser fremstilles ved den metode analog til den som er beskrevet i eksempel 14, ved å anvende det respektive aldehyd:

Eksempel 34: 2-[(3-pyridyl)metyl]amino-*N*-[3-(trifluormetyl)fenyl]benzamid, smp. 140 - 142°C, ved bruk av 3-pyridinkarboksaldehyd.

Referanse eksempel 46: 2-[(4-pyridyl)metyl]metylamino-*N*-(4-klornaftyl)benzamid

0,75 ml trimetylaluminium (2M i toluen) tilsettes til en suspensjon av 266 mg 4-klor-1-naftylamin i 1 ml toluen. Etter 10 minutter tilsettes en kald oppløsning av 242 mg metyl N-(4-pyridylmetyl)-antranilat i 2 ml toluen. Blandingen omrøres i 1 time ved romtemperatur og i 1 time under tilbakeløp. Etter avkjøling til romtemperatur tilsettes mettet $NaHCO_3$ oppløsning og blandingen ekstraheres med etylacetat. Ekstraktet vaskes med vann og mettet natriumkloridoppløsning og konsentreres. Resten krystalliseres med etylacetat til å gi den i overskriften nevnte forbindelse som et fast stoff med smp. 137°C.

Trinn 46.1: N-(4-pyridylmetyl)-antranilat

3 ml eddiksyre og 8,6 g 4-pyridinkarbaldehyd tilsettes til en oppløsning av 7,5 g metyl-antranilat i 300 ml metanol. Blandingen omrøres i 12 timer under nitrogenatmosfære ved romtemperatur. 5,7 g natriumcyantrihydridborat (85%) tilsettes og blandingen omrøres i 3 timer ved romtemperatur. Ytterligere 1,14 g natriumcyantrihydridborat (85%) tilsettes og blandingen omrøres i 12 timer ved romtemperatur. Løsningsmidlet avdampes og resten oppløses i etylacetat og vaskes med mettet $NaHCO_3$ oppløsning og mettet natriumkloridoppløsning. Den organiske ekstrakt konsentreres og renses med heksan/etylacetat (1:1) på silikagel til å gi metyl-N-(4-pyridylmetyl)-antranilat med smp. 86°C.

Eksempler 69 - 70

Forbindelsene i eksemplene 69 - 70 ble fremstilt på en analog måte ved reduktiv aminasjon etterfulgt av amidasjon med et amin og trimetylaluminium som beskrevet i referanse eksempel 46. De anvende antranilsyreestere kan fåes i handelen.

Tabell 1: Eksempler 69 - 70

De følgende forbindelser er forbindelser med formel I hvor i W er O, X er NH, Y er CH_2, R_2 er 4-pyridyl; R_6 og R_7 er H.

Eks.	R_1	R_3	R_4	R_5	smp.
69	3-klor-4-metylfenyl	H	H	H	143
70	2-metylfenyl	H	H	H	143

Eksempel 73: Test for aktivitet mot Flt-1 VEGF-reseptortyrosinkinase

Testen gjennomføres ved bruk av Flt-1 VEGF-reseptortyrosinkinase, som tidligere beskrevet. De bestemte IC_{50}-verdier er anført i det følgende, i den utstrekning at de er blitt nøyaktig bestemt:

Tabell 2: Test for aktivitet mot Flt-1 VEGF-reseptortyrosinkinase

Overskriftsforbindelse fra eksempel	IC_{50} (μM)
4	0,18
5	0,26
7	0,56

Eksempel 74: Mykkapsler

5000 mykgelatinkapsler, hver omfattende som aktiv bestanddel 0,05 g av en av forbindelsene med formel I nevnt i de foregående eksempler fremstilles som følger:

Sammensetning

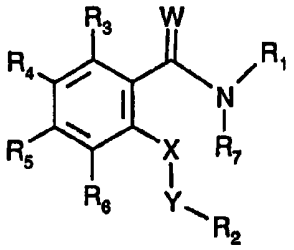
Aktiv bestanddel	250 g
Lauroglykol	2 liter

Fremstillingsprosess: Den pulveriserte aktive bestanddel oppslammes i "Lauroglykol" (propylenglykollaurat, Gattefossé S.A., Saint Priest, Frankrike) og måles i en våt-pulverisator til å gi en partikkelstørrelse på omtrent 1 til 3 μm. 0,419 g porsjoner av blandingen innføres så i mykgelatinkapsler ved bruk av en kapselfyllemaskin.

P a t e n t k r a v

1.

Forbindelse med formel I, k a r a k t e r i s e r t v e d at



(I)

W er O;

X er NH;

Y er CH_2;

R_1 er fenyl som eventuelt er sustituert med 1 eller 2 substituenter valgt blant halogen, CF_3 og C_{1-12}-alkyl;

R_2 er pyridyl; og

R_3, R_4, R_5 R_6, og R_7 er H,

eller et N-oksid eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

2.

En forbindelse med formel I ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at

R_2 er 3-pyridyl eller 4-pyridyl.

3.

Forbindelse med formel I ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at

R_2 er 4-pyridyl.

4.

En forbindelse med formel I ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at den er valgt fra

2-[(4-pyridyl)metyl]amino-N-(4-trifluormetylfenyl)benzamid;
2-[(4-pyridyl)metyl]amino-N-(4-klorfenyl)benzamid;
2-[(4-pyridyl)metyl]amino-N-(4-metylfenyl)benzamid;
2-[(4-pyridyl)metyl]amino-N-(3-fluor-4-metylfenyl)benzamid;
2-[(4-pyridyl)metyl]amino-N-(4-klor-3-trifluormetylfenyl)benzamid; og
2-[(4-pyridyl)metyl]amino-N-(3-klor-5-trifluormetylfenyl)benzamid;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

5.
Forbindelse med formel I ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at den er valgt fra

2-[(4-pyridyl)metyl]amino-*N*-[3-fluor-4-(trifluormetyl)fenyl]benzamid;
2-[(4-pyridyl)metyl]amino-*N*-[4-fluor-3-(trifluormetyl)fenyl]benzamid;
2-[(4-pyridyl)metyl]amino-*N*-[3-fluor-5-(trifluormetyl)fenyl]benzamid;
2-[(4-pyridyl)metyl]amino-*N*-[3,5-bis-(trifluormetyl)fenyl]benzamid;
2-[(4-pyridyl)metyl]amino-N-[3,4-bis-(trifluormetyl)fenyl]benzamid;
2-[(4-pyridyl)metyl]amino-*N*-[3-(trifluormetyl)fenyl]benzamid;
2-[(3-pyridyl)metyl]amino-*N*-[3-(trifluormetyl)fenyl]benzamid;
2-[(4-pyridyl)metyl]amino-*N*-[3-(trifluormetyl)fenyl]benzamid;
2-[(4-pyridyl)metyl]amino-*N*-fenylbenzamid;
2-[(4-pyridyl)metyl]amino-*N*-[3-(1,1-dimetyletyl)fenyl]benzamid;
2-[(4-pyridyl)metyl]amino-*N*-[4-(1,1-dimetyletyl)fenyl]benzamid;
2-[(4-pyridyl)metyl]amino-*N*-(3-klorfenyl)benzamid;
2-[(4-pyridyl)metyl]amino-*N*-(3-bromfenyl)benzamid;
2-[(4-pyridyl)metyl]amino-*N*-(3-metylfenyl)benzamid;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

6.
Forbindelse med formel I ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at den er valgt fra

2-[(4-pyridyl)metyl]amino-*N*-(4-n-propylfenyl)benzamid;
2-[(4-pyridyl)metyl]amino-*N*-(3-klor-4-metylfenyl)benzamid;
2-[(4-pyridyl)metyl]amino-*N*-(2-metylfenyl)benzamid;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

7.

Forbindelse med formel I ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 6, eller et N-oksid derav eller et farmasøytisk akseptabelt salt av en slik forbindelse, for anvendelse i en metode for behandling av menneske- eller dyrelegemet.

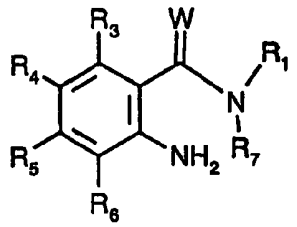
8.

Farmasøytisk preparat, k a r a k t e r i s e r t v e d at det omfatter en forbindelse med formel I ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 6, eller et N-oksid eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, eller et hydrat eller solvat derav, og minst en farmasøytisk akseptabel bærer.

9.

Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse ifølge krav 1, eller et N-oksid eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, k a r a k t e r i s e r t v e d at

a) for syntese av en forbindelse med formel I hvor i X står for NH og Y står for CH_2, og de restereden symboler W, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6 og R_7 er som angitt for en forbindelse med formel I, omsettes et anilinderivat med formel II



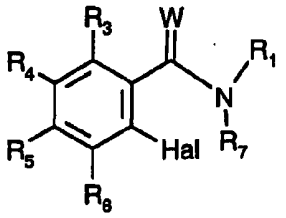
(II)

hvor i W, R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 og R_7 er som angitt for en forbindelse med formel I, med en karbonylforbindelse med formel III

$$R_2\text{-}CH_2\text{=}O \qquad \text{(III)}$$

hvor i n og R_2 er som angitt for en forbindelse med formel I, i nærvær av et reduksjonsmiddel; eller

b) for syntese av forbindelser med formel I hvor i X står for NH, Y står for CH_2 og de resterende symboler R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, og R_7 er som angitt for en forbindelse med formel I, omsettes et halogenderivat med formel V



(V)

hvor i Hal står for jod, brom eller klor og W, R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 og R_7 er som angitt for en forbindelse med formel I, med et amin med formel VI

R_2-CH_2-NHH (VI)

hvor i n og R_2 er som angitt for en forbindelse med formel I i nærvær av en passende katalysator i et inert løsningsmiddel i nærvær av en aprotisk base;

hvor utgangsforbindelsen angitt under a) eller b) også kan være tilstede med funksjonelle grupper i beskyttet form om nødvendig og/eller i form av salter, forutsatt at en saltdannende gruppe er tilstede og reaksjon i saltformen er mulig;

eventuelle beskyttende grupper i et beskyttet derivat av en forbindelse med formel I fjernes; og om så ønskes omdannes en fremstillbar forbindelse med formel I til en ytterligere forbindelse med formel I eller et N-oksid derav, en fri forbindelse med formel I omdannes til et salt, et fremstillbart salt av en forbindelse med formel I omdannes til den fri forbindelse eller et ytterligere salt, og/eller en blanding av isomere forbindelser med formel I separeres til de enkelte isomerer.

10.

Anvendelse av en forbindelse med formel I ifølge krav 1 eller et N-oksid eller farmasøytisk akseptabelt salt derav for fremstilling av et farmasøytisk produkt for behandling av en neoplastisk sykdom som responderer til en inhibisjon av VEGF-reseptortyrosinkinaseaktiviteten.

11.

Anvendelse av en forbindelse med formel I som angitt i krav 1, eller et N-oksid eller farmasøytisk akseptabelt salt derav for fremstilling av et farmasøytisk produkt for behandling av retinopati eller alders-relatert makuladegenerasjon.

12.

Anvendelse iføge krav 10 eller 11 hvor det farmasøytiske produktet er tiltenkt et varmblodig menneske eller dyr.