



(12) PATENT

(19) NO

(11) 327231

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.

C07D 213/64 (2006.01) *A61P 27/02 (2006.01)*
A61K 31/4412 (2006.01) *A61P 29/00 (2006.01)*
A61P 9/10 (2006.01) *A61P 35/00 (2006.01)*
A61P 9/14 (2006.01) *A61P 35/02 (2006.01)*
A61P 11/06 (2006.01) *A61P 43/00 (2006.01)*
A61P 15/00 (2006.01) *A61K 31/44 (2006.01)*
A61P 17/06 (2006.01) *C07D 213/70 (2006.01)*
A61P 19/02 (2006.01)

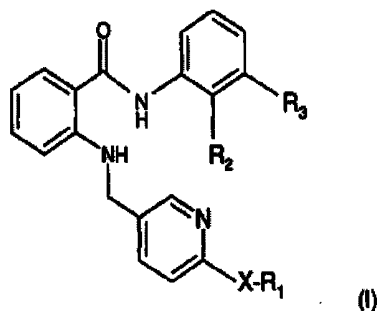
Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20042187	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2002.11.07 PCT/EP02/12444
(22)	Inng.dag	2004.05.26	(85)	Videreføringsdag	2004.05.26
(24)	Løpedag	2002.11.07	(30)	Prioritet	2001.11.08, GB, 0126902
(41)	Alm.tilgj	2004.05.26			
(45)	Meddelt	2009.05.18			

(73)	Innehaver	Novartis AG, Lichtstrasse 35, 4056 BASEL, CH
(72)	Oppfinner	Guido Bold, Bleumatthöhe 16, 5073 GIFP-OBERFRICK, CH Pascal Furet, 24, rue du Riegelsbourg, 68800 THANN, FR Paul William Manley, Bruggweg 12, 4144 ARLESHEIM, CH
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO

(54)	Benevnelse	Antranilsyreamid, farmasøytiske preparat, anvendelser samt fremgangsmåte for fremstilling
(56)	Anførte publikasjoner	WO 00 27820
(57)	Sammendrag	

Oppfinnelsen vedrører antranilsyreamidderivater med formel 1, der R_1 står for H eller lavere alkyl, R_2 står for H eller lavere alkyl, R_3 står for perfluorlavere alkyl, og X er O eller S, eller et N-oksider eller en tautomerer derav, salter av slike antranilsyreamid, deres N-oksider og deres tautomerer; fremgangsmåter til fremstilling derav, anvendelse derav for behandling av menneske- eller dyrekroppen, anvendelse derav - alene eller i kombinasjon med en eller flere andre farmasøytisk aktive forbindelser - for behandling av spesielt en neoplastisk sykdom, slik som en tumorsykdom, av retinopati eller aldersrelatert maculadegenerering; en fremgangsmåte for behandling av en slik sykdom hos dyr, spesielt mennesker og anvendelse av en slik forbindelse - alene eller i kombinasjon med en eller flere andre farmasøytisk aktive forbindelser - til fremstilling av et farmasøytisk preparat for behandling av en neoplastisk sykdom, av retinopati eller aldersrelatert maculadegenerering.



Oppfinnelsen vedrører nye antranilsyreamidderivater, farmasøytiske preparat inneholdende det samme samt fremgangsmåte for fremstilling av nevnte nye antranilsyreamidderivater. Videre vedrører oppfinnelsen også anvendelse av nevnte nye antranilsyreamidderivater for fremstilling av et medikament for behandling av
5 menneske- eller dyrekroppen, for eksempel ved behandling av en neoplastisk sykdom (slik som en tumorsykdom), retinopati, aldersrelatert maculadegenerering.

Visse sykdommer er kjent for å være forbundet med deregulert angiogenese, f.eks sykdommer forårsaket av okular neovaskularisering, slik som retinopati (inkludert
10 diabetisk retinopati), aldersrelatert maculadegenerering, psoriasis, haemangioblastom, haemangiom, arterosklerose, inflammatoriske sykdommer, slik som reumatoide eller reumatisk inflammatoriske sykdommer, spesielt artritt, slik som reumatoid artritt, eller andre kronisk inflammatoriske forstyrrelser, slik som kronisk astma, arteriell eller post-tarnsplantasjonsarterosklerose, endometriose, og spesielt neoplastiske sykdommer f.eks
15 såkalte solide tumorer og flytende tumorer (slik som leukemier).

Ved senteret for nettverket som regulerer veksten og differensieringen av det vaskulære systemet og dets komponenter under embryonisk utvikling, normalvekst og ved et stort antall av patologiske anomalier og sykdommer, ligger den angiogene faktoren kjent som
20 "vaskulær endotel vekstfaktor" (VEGF), som er et dimert, disulfidbundet 46-kDa glykoprotein, sammen med dets cellulære reseptorer (se Breier G. et al, Trends in Cell Biology 6, 454-6 [1996]).

VEGF reseptorer er transmembranresptortyrosinkinaser. Forskjellige typer av VEGF
25 reseptorer er kjent, f.eks VEGFR-1, VEGFR-2 og VEGFR-3.

Et stort antall av humane tumorer, spesielt gliomer og karcinomer, uttrykker høye nivåer av VEGF og dets reseptorer. Dette har ført til den hypotese at VEGF frigitt ved tumorceller kunne stimulere veksten av blodkapillærer og proliferasjonen av tumor-
30 endotel på en parakrin måte og således, gjennom den forbedrede blodtilførselen, å aksellerere tumorveksten. Direkte bevis på VEGFs rolle som en tumorangiogenesefaktor in vivo er oppnådd fra studier der VEGF aktivitet ble inhibert av antistoffer.

Angiogenese anses som en absolutt forutsetning for de tumorer som vokser utover en
35 maksimumdiameter på omtrent 1 – 2 mm; opptil denne grensen kan oksygen og næringsstoffer tilføres til tumorcellene ved diffusjon.

Tre hovedmekanismer spiller en viktig rolle i aktiviteten av angiogeneseinhibitorer mot tumorer: 1) inhibisjon av veksten av kar, spesielt kapillærer, til vaskulære hvilende tumorer, med det resultat at det ikke er noen netto tumorvekst på grunn av balansen som oppnås mellom apoptose og proliferasjon; 2) forebyggelse av migreringen av tumor-
 5 celler på grunn av fraværet av blodstrøm til og fra tumorer; og 3) inhibisjon av en endotelcelleproliferasjon, for således å unngå den parakrine vekststimulerende effekten som utøves på det omgivende vevet av endotelcellene som normalt fyller karene.

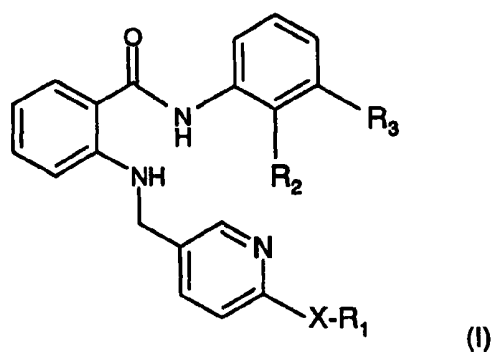
I WO 00/27820 er det beskrevet forbindelser som tilhører antranilsyreamidklassen der
 10 forbindelsene er rapportert å inhibere aktiviteten av VEGF reseptor tyrosinkinase, veksten av tumorer og VEGF-avhengig celleproliferasjon.

Det er nå overraskende funnet at antranilsyreamidderivatene med formel I, beskrevet
 nedenfor, har fordelaktige farmakologiske egenskaper og inhiberer f.eks aktiviteten av
 15 VEGF reseptor tyrosinkinase, veksten av tumorer og VEGF-avhengig celleproliferasjon.

Antranilsyreamidderivatene med formel I er egnet f.eks for anvendelse ved behandling av sykdommer, spesielt sykdommer i behandling og også for forebyggelse hvorav en
 20 inhibisjon av angiogenese og/eller VEGF reseptor tyrosinkinasen viser fordelaktige effekter.

Et første aspekt ved foreliggende oppfinnelse vedrører antranilsyreamid med formel I,

25



der

R₁ står for H eller C₁-C₇ alkyl,

R₂ står for H eller C₁-C₇ alkyl,

R₃ står for perfluor C₁-C₇ alkyl, og

5 X er O eller S,

eller et N-oxid eller en tautomerer derav,

eller et salt av et slikt antranilsyreamid, dets N-oksider eller derts tautomerer.

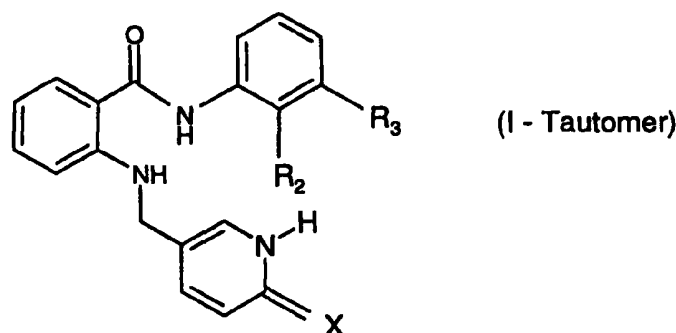
10 Den generelle betegnelsen som er benyttet i det foregående og nedenfor har fortrinnsvis innenfor sammenhengen av denne beskrivelsen de følgende betydningene dersom ikke annet er angitt:

15 Prefikset "lavere" betyr et radikal med opp til og med et maksimum på 7, spesielt opp til og med et maksimum på 4 karbonatomer, der de aktuelle radikalene enten er lineære eller forgrenede med enkel eller mangfoldig forgrening.

Der flertallsformen benyttes for forbindelser, salter og lignende, skal dette også bety en enkel forbindelse, salt eller lignende.

20 Et hvilket som helst asymmetrisk karbonatom (f.eks i forbindelser med formel I, der R₉ er lavere alkyl) kan forekomme i (R)-, (S)- eller (R,S)-konfigurasjon, fortrinnsvis i (R)- eller (S)-konfigurasjon. Forbindelsene kan således foreligge som blandinger av isomerer eller som rene isomerer, fortrinnsvis som enantiomere-rene diastereomerer.

25 Oppfinnelsen vedrører også mulige tautomerer av forbindelsene med formel I. Betegnelsen "tautomere" slik det her er benyttet vedrører i særdeleshet forbindelser med formel I der R₁ står for H og X er O eller S, der forbindelsene også til en viss grad foreligger, om ikke fullstendig, på den tautomere formen som er vist nedenfor (I – tautomer), der de ytterligere radikalene og symbolene har betydningen som her er
30 definert.



Lavere alkyl er fortrinnsvis alkyl med fra og med 1 opp til og med 7, fortrinnsvis fra og med 1 til og med 4, og er lineær eller forgrenet, fortrinnsvis er lavere alkyl butyl, slik som n-butyl, sek-butyl, isobutyl, tert-butyl, propyl, slik som n-propyl eller isopropyl, etyl eller fortrinnsvis metyl.

Betegnelsen "perfluor lavere alkyl" slik det her er benyttet betyr et lavere alkylradikal der alle hydrogenatomer er byttet ut med fluoratomer.

10

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

Slike salter dannes f.eks som syreaddisjonssalter, fortrinnsvis med organiske eller uorganiske syrer, fra forbindelser med formel I med et basisk nitrogenatom, spesielt de farmasøytisk akseptable saltene. Egnede uorganiske syrer er f.eks halogensyrer, slik som saltsyre, svovelsyre eller fosforsyre. Egnede organiske syrer er f.eks karboksylsyre, fosfonsyre, sulfonsyre eller sulfaminsyre, f.eks eddiksyre, propionsyre, oktansyre, dekan- syre, dodekansyre, glykolsyre, melkesyre, fumarsyre, ravsyre, adipinsyre, pimelinsyre, suberinsyre, azelansyre, eplesyre, vinsyre, sitronsyre, aminosyrer, slik som glutaminsyre eller asparbinsyre, maleinsyre, hydroksymaleinsyre, metylmaleinsyre, cykloheksan- karboksylsyre, adamantankarboksylsyre, benzosyre, salicylsyre, 4-aminosalicylsyre, ftalsyre, fenylmelkesyre, mandelsyre, kanelisyre, metan- eller etansulfonsyre, 2- hydroksyetansulfonsyre, etan-1,2-disulfonsyre, benzensulfonsyre, 2-naftalensulfonsyre, 1,5-naftalen-disulfonsyre, 2-, 3- eller 4-metylbenzensulfonsyre, metylsvovelsyre, etyl- svovelsyre, dodecylsvovelsyre, N-cykloheksylsulfaminsyre, N-metyl-, N-etyl- eller N-propylsulfaminsyre, eller andre organiske protonsyre, slik som ascorbinsyre.

For isolering- eller renseformål er det også mulig å benytte farmasøytisk uakseptable salter, f.eks pikrater eller perklorater. For terapeutisk bruk benyttes kun farmasøytisk

akseptable salter eller frie forbindelser (når det er anvendelig på formen av farmasøytiske preparater), og disse er derfor foretrukne.

I lys av det nære slektskapet mellom de nye forbindelsene på fri form og de på formen av deres salter, inkludert de saltene som kan benyttes som mellomprodukter, f.eks ved rensing eller identifikasjon av de nye forbindelsene, skal enhver referanse til de frie forbindelsene i det foregående eller nedenfor forstås som også å referere til de tilsvarende saltene, når det er passende og hensiktsmessig.

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

Virkeevnen av forbindelsene ifølge oppfinnelsen som inhibitorer av VEGF-reseptor tyrosinkinase aktivitet kan demonstreres som følger:

Test for aktivitet mot VEGF-reseptor tyrosinkinase. Testen utføres ved å benytte Flt-1 VEGF-reseptor tyrosinkinase. Den detaljerte prosedyren er som følger: 30 µl kinaseløsning (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 (MnCl₂), 3 mM magnesiumklorid (MgCl₂), 10 µM natriumvanadat, 0,25 mg/ml polyetylen glykol (PEG) 20000, 1 mM ditiotreitol og 3 µg/µl poly(Glu,Tyr) 4:1 (Sigma, Buchs, Sveits), 8 µM [³³P]-ATP (0,2 µCi), 1 % dimetylsulfoksid, og 0 til 100 µM av forbindelsen som skal testes inkuberes sammen i 10 minutter ved romtemperatur. Reaksjonen stoppes deretter ved tilsetning av 10 µl 0,25 M etyldiamintetraacetat (EDTA) pH 7. Ved å benytte en multikanaldispenser (Lab Systems, USA) påføres en aliquot av 20 µl til en PVDF (=polyvinylidendifluorid) Immobilon P membran (Millipore, USA) gjennom et Millipore mikrotiterfiltersamlerør og knyttes til et vakuum. Etter fullstendig eliminering av væsken vaskes membranen fire ganger suksessivt i et bad som inneholder 0,5 % fosforsyre (H₃PO₄) og en gang med etanol, inkuberes i 10 minutter hver gang med risting, og monteres deretter til et Hewlett Packard TopCount Manifold og radioaktiviteten måles etter tilsetning av 10 µl Microsint® (β-scintillasjonstelvæske). IC₅₀-verdier bestemmes ved lineær regresjonsanalyse av prosentene for inhibisjonen av hver forbindelse i tre konsentrasjoner (som en regel 0,01, 0,1 og 1 µmol). IC₅₀-verdiene som kan finnes med forbindelser med formel I er i området fra 0,001 til 1 µm, fortrinnsvis i området fra 0,001 til 0,1 µm.

Antitumorvirkeevnen til forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan demonstreres in vivo som følger:

In vivo aktiviteten i den nakne mus xenotransplantasjonsmodellen: hunn BALB/c nakne mus (8 – 12 uker gamle), Novartis Animal Farm, Sisseln, Sveits) holdes under sterile betingelser med vann og fôr ad libitum. Tumorer induseres enten ved subkutan injeksjon av tumorceller til mus (f.eks Du 145 prostata carcinomcellelinje (ATCC nr HTB 81; se Cancer Research 37, 4049-58 (1978)) eller ved å implantere tumor-fragmenter (omtrent 25 mg) subkutan inn i den venstre siden av musen ved å benytte en 13-gauge trokarnål under Forene® anestesi (Abbott, Sveits). Behandling med testforbindelsen startes så snart tumoren har nådd et gjennomsnittsvolum på 100 mm³. Tumorvekst måles to til tre ganger per uke og 24 timer etter den siste behandlingen ved å bestemme lengden av to perpendikulære akser. Tumorumenene beregnes i henhold til publiserte metoder (se Evans et al, Brit. J. Cancer 45, 466-8 [1982]). Antitumorvirkeevnen bestemmes som gjennomsnittssøkningen i tumorumen hos de behandlede dyrene delt på gjennomsnittssøkningen i tumorumen hos de ubehandlede dyrene (kontroller) og, etter multiplikasjon med 100, uttrykkes som T/C %. Tumoregresjon (gitt i %) rapporteres som det minste gjennomsnittlige tumorumen i forhold til det gjennomsnittlige tumorumen ved behandlingsstarten. Testforbindelsen administreres daglig ved tvangsforing.

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

- MCF-7 brystadenocarcinomcellelinjen (ATCC nr HTB 22; se også J. Natl. Cancer Inst. (Bethesda) 51, 1409-16 [1973]);
- MDA-MB 468 brystadenocarcinomcellelinjen (ATCC nr HTB 132; se også In Vitro 14, 911-15 [1978]);
- MDA-MB 231 brystadenocarcinomcellelinjen (ATCC nr HTB 26; se også J. Natl. Cancer Inst. (Bethesda) 53, 661-74 [1974]);
- Colo 205 koloncarcinomcellelinjen (ATCC nr CCL 222; se også Cancer Res. 38 1345-55 [1978]);
- HCT 116 koloncarcinomcellelinjen (ATCC nr CCL 247; se også Cancer Res. 41, 1751-6 [1981]);
- DU145 prostatacarcinomcellelinjen DU145 (ATCC nr HTB 81; se også Cancer Res. 37, 4049-58 [1978]); og
- PC-3 prostatacarcinomcellelinjen PC-3 (ATCC nr CRL 1435; se også Cancer Res. 40, 524-34 [1980]).

Inhibisjonen av VEGF-indusert KDR-reseptorautofosforylering kan bekreftes med et ytterligere in vitro eksperiment i celler: transfekterte CHO-celler, som permanent uttrykker human VEGF-reseptor (KDR), sås i fullstendig kulturmedium (med 10 % kalvefosterserum = FCS) i 6-brønn cellekulturplater og inkuberes ved 37°C under 5 % CO₂ inntil de viser omtrent 80 % konfluens. Forbindelsene som skal testes blir deretter fortynnet i dyrkningsmedium (uten FCS, med 0,1 % bovinserumalbumin) og tilsettes til cellene. (Kontroller innbefatter medium uten testforbindelser). Etter 2 timers inkubering ved 37°C tilsettes rekombinant VEGF; slutt-VEGF-konsentrasjonen er 20 ng/ml). Etter ytterligere 5 minutters inkubering ved 37°C vaskes cellene to ganger med iskald PBS (fosfatbuffret saltoppløsning) og lyseres umiddelbart i 100 µl lysisbuffer per brønn. Lysatene sentrifugeres deretter for å fjerne cellekjernene, og proteinkonsentrasjonen til supernatantene bestemmes ved å benytte en kommersiell proteinanalyse (BIORAD). Lysatene kan deretter enten benyttes umiddelbart eller, om nødvendig, lagres ved -20°C.

En sandwich ELISA utføres for å måle KDR-reseptorfosforyleringen: et monoklonalt antistoff til KDR (f.eks Mab 1495.12.14; fremstilt av H. Towbin) immobiliseres på sorte ELISA plater (OptiPlate™ HTRF-96 fra Packard). Platene vaskes deretter og de gjenværende frie proteinbindende setene mettes med 1 % BSA i PBS. Cellelysate (20 µg protein per brønn) inkuberes deretter i disse platene over natten ved 4°C sammen med et antifosfotyrosinantistoff koblet med alkalisk fosfatase (PY20:AP fra Transduction Laboratories). (Platene vaskes igjen og) bindingen av antifosfotyrosinantistoffet til den inntatte fosforylerte reseptoren demonstreres så ved å benytte et luminiserende AP substrat (CDP-Star, klar til bruk, med Emerald II; TROPIX). Luminescensen måles i en Packard TopCount mikropate scintillasjonsteller (Top Count). Differansen mellom signalet av den positive kontrollen (stimulert med VEGF) og den for den negative kontrollen (ikke stimulert med VEGF) tilsvarer VEGF-indusert KDR-reseptorfosforylering (= 100 %). Aktiviteten av testsubstansene beregnes som % inhibisjon av VEGF-indusert KDR-reseptorfosforyllering, der konsentrasjonen av substans som induserer halvparten av den maksimale inhibisjonen defineres som ED50 (effektiv dose for 50 % inhibisjon).

En forbindelse med formel I eller et N-oksid derav inhiberer i varierende grad også andre tyrosinkinaser som er involvert i signaltransduksjon som er mediert av trofiske faktorer, f.eks kinaser fra Src-familien, spesielt c-Src-kinase, Lck og Fyn; også kinaser fra EGF-familien, f.eks c-erbB2 kinase (HER-2), c-erbB3-kinase, c-erbB4-kinase; insulinlignende vekstfaktorreseptorkinase (IGF-1 kinase) spesielt medlemmer av PDGF-reseptortyrosinkinasefamilien, slik som PDGF-reseptorkinase, CSF-1-reseptor-

kinase, Kit-reseptorkinase og VEGF-reseptorkinase; og også serin/treoninkinaser, hvorved alle spiller en rolle i vekstregulering og transformering i pattedyrceller, inkludert humane celler.

- 5 På basis av disse studiene viser en forbindelse med formel I ifølge oppfinnelsen terapeutisk virkeevne spesielt mot forstyrrelser som er avhengig av proteinkinase, spesielt proliferative sykdommer.

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

Den velkjente rotteadjuvansartrittmodellen (Pearson, Proc. Soc. Exp. Biol. 91, 95-101 (1956)) benyttes for å undersøke antiartrittaktiviteten til forbindelser med formel I, eller salter derav. Adjuvansartritt kan behandles ved å benytte to forskjellige doseringsplaner: 15 enten (i) starttid for immunisering med adjuvans (profylaktisk dosering); eller fra dag 15 når artrittresponen allerede er etablert (terapeutisk dosering). Fortrinnsvis benyttes en terapeutisk doseringsplan. For sammenligning administreres en cyklooksygenase-2 inhibitor, slik som 5-brom-2-(4-fluorfenyl)-3-[4-(metylsulfonyl)fenyl]tiofenyl eller diklofenac, i en separat gruppe.

20 I detalj injiseres hann Wistar rotter (5 dyr per gruppe, som veier tilnærmet 200 g, levert av Iffa Credo, Frankrike), i.d. (intra dermalt) ved haleroten med 0,1 ml mineralolje som inneholder 0,6 mg lyofilisert Mycobacterium tuberculosis som er drept med varme. Rottene behandles med testforbindelsen (3, 10 eller 30 mg/kg p.o. en gang per dag), 25 eller bindemiddel (vann) fra dag 15 til dag 22 (terapeutisk doseringsplan). Ved slutten av eksperimentet måles opphovningen av fotrotleddene ved hjelp av et mico-klavemål. Prosent hemming av poteopphovning beregnes med referanse til bindemiddel-behandlede artrittdyr (0 % hemming) og bindemiddelbehandlede normale dyr (100 % hemming).

30 På basis av disse studiene er en forbindelse med formel I overraskende funnet å være egnet for behandling av inflammatoriske (spesielt reumatiske eller reumatoide) sykdommer.

- 35 På basis av deres virkeevne som inhibitorer av VEGF-reseptor tyrosinkinaseaktivitet inhiberer forbindelsene med formel I primært veksten av blodkar og er således f.eks effektive mot et antall sykdommer forbundet med deregulert angiogenese, spesielt

sykdommer forårsaket av okkulær neovaskularisering, spesielt retinopatier, slik som diabetisk retinopati eller aldersrelatert flekkdegenerering, psoriasis, hemangioblastom, slik som hemangiom, mesangiale celleproliferative forstyrrelser, slik som kroniske eller akutte nyresykdommer, f.eks diabetisk nefropati, ondartet nefrosklerose, trombotisk mikroangio-patisyndromer eller transplantasjonsavvisning, eller spesielt inflammatorisk nyresykdom, slik som glomerulonefritt, spesielt mesangioproliferativ glomerulonefritt, hemolytisk-uremisk syndrom, diabetisk nefropati, hypertensiv nefrosklerose, aterosklerose, arteriell restenose, autoimmune sykdommer, akutt inflammasjon, fibrotiske forstyrrelser (f.eks hepatisk cirrhose), diabetes, endometriose, kronisk astma, arteriell eller post-transplantasjonsarteriosklerose, neurodegenerative forstyrrelser og spesielt neoplastiske sykdommer slik som leukemier, spesielt akutt lymfoblastisk leukemi, akutt myeloid leukemi og kronisk myeloid leukemi, og andre "flytende tumorer", spesielt de som uttrykkes c-kit, KDR eller flt-1, og solide tumorer, spesielt brystkreft, kreft i tykktarmen, lungekreft (spesielt småcellet lungekreft), prostatakreft eller kreft i Kaposi's sarcom. En forbindelse med formel I (eller et N-oksid derivat) inhiberer veksten av tumorer og er spesielt egnet for å forhindre den metastatiske spredningen av tumorer og veksten av mikrometastaser.

En forbindelse med formel I kan administreres alene eller i kombinasjon med et eller flere andre terapeutiske midler, mulig kombinasjonsterapi kan ta form av fastlagte kombinasjoner eller administrering av en forbindelse ifølge oppfinnelsen og en eller flere andre terapeutiske midler som veksler eller gis uavhengig av hverandre, eller den kombinerte administreringen av fastlagte kombinasjoner og en eller flere andre terapeutiske midler. En forbindelse med formel I kan dessuten eller i tillegg administreres spesielt for tumorterapi i kombinasjon med kjemoterapi, radioterapi, immunoterapi, kirurgisk innblanding, eller en kombinasjon av disse. Langtidsterapi er på samme måte som adjuvansterapi mulig når det gjelder andre behandlingsstrategier som beskrevet over. Andre mulige behandlinger er terapi for å vedlikeholde pasientens status etter tumorregresjon, eller til og med kjemoforebyggende terapi, f.eks hos risikopasienter.

Terapeutiske midler for mulig kombinasjon er spesielt en eller flere cytostatiske eller cytotoxiske forbindelser, f.eks et kjemoterapeutisk middel eller flere valgt fra gruppen som inkluderer, men som ikke er begrenset til, en inhibitor av polyaminbiosyntese, en inhibitor av en proteinkinase, spesielt av serin/treonin proteinkinase, slik som protein-kinase C, eller av tyrosinproteinkinase, slik som epidermal vekstfaktorreseptor tyrosin-kinase, et cytokin, en negativ vekstregulator, slik som TGF- β eller INF- β , en aromatase-inhibitor, en inhibitor av interaksjon av et SH2 domene med et fosforylert protein, anti-

østrogener, topoisomerase I inhibitorer, topoisomerase II inhibitorer, mikrotubulaktive midler, alkyleringsmidler, antineoplastiske antimetabolitter, platinforbindelser, eller antiangiogene forbindelser, gonadorelinagonister, anti-adrogener, bisfosfonater og trastuzumab.

5

Med gruppene av foretrukne forbindelser med formel I og N-oksider derav som er nevnt nedenfor kan definisjoner av substituenten fra de generelle definisjonene som er nevnt tidligere godt benyttes, f.eks for å erstatte mer generelle definisjoner med mer spesifikke definisjoner eller spesielt med definisjoner som karakteriseres som foretrukne;

10

Videre vedrører oppfinnelsen anvendelse av et antranilsyreamid med formel I, der radikalene og symbolene har betydningene som er definert over, eller et N-oxid eller en tautomer derav, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av en slik forbindelse, til fremstilling av et farmasøytisk produkt for behandling av en neoplastisk sykdom.

15

Videre vedrører oppfinnelsen anvendelse av et antranilsyreamid med formel I, der radikalene og symbolene har betydningene som er definert over, eller et N-oxid eller en tautomer derav, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av en slik forbindelse, til fremstilling av et farmasøytisk produkt for behandling av retinopati eller aldersrelatert maculadegenerering.

20

Videre vedrører oppfinnelsen anvendelse av et antranilsyreamid med formel I, der radikalene og symbolene har betydningene som er definert over, eller et N-oxid eller en tautomer derav, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av et slikt antranilsyreamid, dets N-oxid eller dens tautomer, til fremstilling av et farmasøytisk produkt for behandling av en neoplastisk sykdom som reagerer på en inhibisjon av VEGF-reseptortyrosinkinaseaktivitet.

25

Oppfinnelsen vedrører i særdeleshet en forbindelse med formel I, der

30

R₁ står for H eller C₁-C₇ alkyl,

R₂ står for H eller C₁-C₇ alkyl,

R₃ står for trifluormetyl, og

X er O,

eller et N-oxid eller en tautomer derav,

35

eller et salt av et slikt antranilsyreamid, dets N-oxid eller dets tautomer.

Fortrinnsvis vedrører oppfinnelsen i særdeleshet en forbindelse med formel I, der

R₁ står for H eller metyl,
 R₂ står for H eller metyl,
 R₃ står for trifluormetyl, og
 X er O,

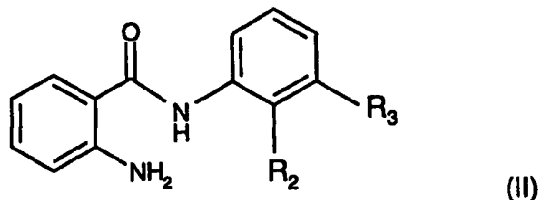
- 5 eller en tautomer derav,
 eller et salt av et slikt antranilsyreamid eller dets tautomer.

Mer spesifikt er de følgende forbindelsene med formel I foretrukne:

- 2-[[6-metoksy-3-pyridinyl]metyl]amino-N-[3-(trifluormetyl)fenyl]benzamidhydro-
 10 kloridsalt,
 2-[[6-metoksy-3-pyridinyl]metyl]amino-N-[2-metyl-3-(trifluormetyl)fenyl]benzamid,
 2-[[[(1,6-dihydro-6-okso-3-pyridinyl)metyl]amino]-N-[3-(trifluormetyl)fenyl]benzamid,
 og
 2-[[[(1,6-dihydro-6-okso-3-pyridinyl)metyl]amino]-N-[2-metyl-3-(trifluormetyl)fenyl]-
 15 benzamid,
 eller et N-oksid eller en tautomer derav,
 eller et salt av et slikt antranilsyreamid, dets N-oksid eller dets tautomer.

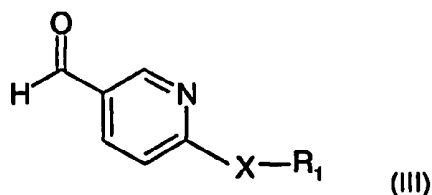
- En forbindelse ifølge oppfinnelsen kan fremstilles ved fremgangsmåtene som, selv om
 20 de hittil ikke er benyttet for de nye forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen,
 er nye per se, spesielt en fremgangsmåte som er karakterisert ved at syntesen av en forbindelse med formel I der R₁ står for C₁-C₇ alkyl og de gjenværende symbolene R₂ og R₃ er som definert for en forbindelse med formel I, reageres en forbindelse med formel II

25



der R₂ og R₃ er som definert for en forbindelse med formel I,
 med en karbonylforbindelse med formel III

30



der X står for O eller S og R₁ er C₁-C₇ alkyl i nærvær av et reduksjonsmiddel,

- 5 der utgangsforbindelsene med formel II og III også kan foreligge med funksjonelle grupper på beskyttet form, om nødvendig, og/eller på formen av salter, forutsatt at en saltdannende gruppe er tilstede og reaksjonen i saltform er mulig;

10 der enhver beskyttelsesgruppe i et beskyttet derivat av en forbindelse med formel I fjernes;

og, om ønskelig, en oppnådd forbindelse med formel I omdannes til en annen forbindelse med formel I eller et N-oksid derav, en fri forbindelse med formel I omdannes til et salt, et oppnådd salt av en forbindelse med formel I omdannes til den
15 frie forbindelsen eller et annet salt, og/eller en blanding av isomere forbindelser med formel I separeres til de individuelle isomerene.

Detaljert beskrivelse av den reduktive alkyleringen:

20

I den mer detaljerte beskrivelsen av fremgangsmåten nedenfor er R₁, R₂, R₃ og X som definert for forbindelser med formel I, dersom ikke annet er angitt.

25 Karbonylforbindelsen med formel III kan også foreligge på formen av et reaktivt derivat; imidlertid er det frie aldehydet eller ketonet foretrukket.

Reaktive derivater av forbindelsene med formel III er f.eks tilsvarende bisulfittaddukter eller spesielt semiacetaler, acetaler, semiketaler eller ketal av forbindelser med formel III med alkoholer, f.eks lavere alkanoler; eller tioacetaler eller tioketaler av forbindelser
30 med formel III med merkaptaner, f.eks lavere alkansulfider.

Den reduktive alkyleringer utføres fortrinnsvis med hydrogenering i nærvær av en katalysator, spesielt en edelmetallkatalysator, slik som platina eller spesielt palladium,

som fortrinnsvis er bundet til et bærermateriale, slik som karbon, eller en tungmetallkatalysator, slik som Raney nikkel, ved normalt trykk eller ved trykk på fra 0,1 til 10 MegaPascal (MPa), eller med reduksjon ved hjelp av komplekse hydrider, slik som borhydrider, spesielt alkalimetallcyanoborhydrider, f.eks natriumcyanoborhydrid, i
 5 nærvær av en egnet syre, spesielt relativt svake syrer, slik som lavere alkankarboksylder, spesielt eddiksyre, eller en sulfonsyre, slik som p-toluensulfonsyre; i vanlige løsningsmidler, f.eks alkoholer, slik som metanol eller etanol, eller etere, f.eks cykliske etere, slik som tetrahydrofuran, i nærvær eller fravær av vann.

10

Beskyttelsesgrupper

Dersom en eller flere andre funksjonelle grupper, f.eks karboksy, hydroksy, amino eller merkapt, er eller har behov for å bli beskyttet i en forbindelse med formel II eller III,
 15 fordi de ikke bør delta i reaksjonen, er disse slike grupper som vanligvis benyttes i syntesen av peptidforbindelser, og også av cefalosporiner og penicilliner, så vel som nukleinsyrederivater og sukkere.

Beskyttelsesgruppene kan allerede foreligge som forløpere og bør beskytte de
 20 funksjonelle gruppene som er utsatt for uønskede sekundærreaksjoner, slik som aktylering, foretring, forestring, oksidasjon, solvolys og lignende reaksjoner. Det er et karakteristisk trekk ved beskyttelsesgrupper at de lett låner ut seg selv, dvs uten uønskede sekundærreaksjoner, til fjerning, typisk ved solvolys, reduksjon, fotolys og også ved enzymaktivitet, f.eks under betingelser som er analoge med fysiologiske
 25 betingelser, og at de ikke er tilstede i sluttproduktene. Spesialister vet, eller kan lett komme frem til hvilke beskyttelsesgrupper som er egnet med reaksjonene som er nevnt foran og nedenfor.

Beskyttelsen av slike funksjonelle grupper med slike beskyttelsesgrupper, selve
 30 beskyttelsesgruppene, og deres fjerningsreaksjoner er f.eks beskrevet i standard referansearbeider slik som J.F.W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London og New York 1973, i T.W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, New York 1981, i "The Peptides"; vol 3 (editors: E. Gross og J. Meienhofer), Academic Press, London og New York 1981, i "Methoden der
 35 organischen Chemie" (Methods of organic chemistry), Houben Weyl og J. Jescheit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Amino acids, peptides, proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach og Basel 1982, og i Jochen Lehmann, "Chemie der

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

5 Ytterligere fremgangsmåte-trinn

Salter av en forbindelse med formel I med en saltdannende gruppe kan fremstilles på en måte som er kjent per se. Syreaddisjonssalter av forbindelser med formel I kan således oppnås ved behandling med en syre eller med et egnet anionbyttereagens. 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 gjøres ved varming til en smelte, eller f.eks ved oppvarming som et fast stoff under et høyt vakuum ved forhøyet temperatur, f.eks fra 130 til 170°C, et molekyl i syren vises bort per molekyl i en forbindelse med formel I.

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

Et antranilsyreamid med formel I der R_1 står for C_1 - C_7 alkyl og de gjenværende symbolene R_2 og R_3 er som definert for en forbindelse med formel I, som er oppnådd ved reaksjon mellom forbindelser med formel II og III, kan videre reageres i henhold til den følgende fremgangsmåten som frembringer et antranilsyreamid med formel I der R_1 står for H. Antranilsyreamidet med formel I der R_1 står for C_1 - C_7 alkyl behandles med trimetylsilyliodid i omtrent 20 til 35 timer ved en temperatur på mellom 45°C og 70°C i et egnet løsningsmiddel, f.eks et halogenert alkan, slik som kloroform, eventuelt etterfulgt av behandling med metanol.

Generelle prosessbetingelser

Alle fremgangsmåte-trinn som her er beskrevet kan utføres ved kjente reaksjonsbetingelser, fortrinnsvis ved de som er spesifikt nevnt, i fravær av eller vanligvis i nærvær av løsningsmidler eller fortynningsmidler, fortrinnsvis slike som er inerte for reagensene som benyttes og som er i stand til å oppløse disse, i fravær eller nærvær av katalysatorer, kondenseringsmidler eller nøytraliseringsmidler, f.eks ionebyttemidler, typisk kationbyttemidler, f.eks på H^+ -form, avhengig av reaksjonstypen og/eller reaktantene ved redusert, normal eller forhøyet temperatur, f.eks i området fra -100°C til

omtrent 190°C, fortrinnsvis fra omtrent -80°C til omtrent 150°C, f.eks ved -80 til -60°C, ved romtemperatur, ved -20 til 40°C eller ved kokepunktet til løsningsmidlet som benyttes, under atmosfærisk trykk eller i en lukket beholder, når det er passende under trykk, og/eller ved en inert atmosfære, f.eks under argon eller nitrogen.

5

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

- 10 Løsningsmidlene hvofra disse kan velges som er egnet for den aktuelle reaksjonen inkluderer f.eks vann, estere, typisk lavere alkyl-lavere alkanoater, f.eks dietylacetat, etere, typisk alifatiske etere, f.eks dietyleter, eller cykliske etere, f.eks tetrahydrofuran, flytende aromatiske hydrokarboner, typisk benzen eller toluen, alkoholer, typisk metanol, etanol eller 1- eller 2-propanol, nitriler, typisk acetonitril, halogenerte hydro-
- 15 karboner, typisk diklormetan, syreamider, typisk dimetylformamid, baser, typisk heterocykliske nitrogenbaser, f.eks pyridin, karboksylsyrer, typisk lavere alkankarboksylsyrer, f.eks eddiksyre, karboksylsyreanhydrider, typisk lavere alkansyreanhydrider, f.eks eddiksyreanhydrid, cykliske, lineære eller forgrenede hydrokarboner, typisk sykloheksan, heksan eller isopentån, eller blandinger av disse løsningsmidlene, f.eks vandige
- 20 løsninger, dersom ikke annet er angitt som beskrevet i beskrivelsen av fremgangsmåten. Slike løsningsmiddelblandinger kan også benyttes ved bearbeiding, f.eks gjennom kromatografi eller fordeling.

- Forbindelsene med formel I, inkludert deres salter, kan også oppnås på formen av
- 25 hydrater, og deres krystaller kan inkludere f.eks løsningsmidlet som benyttes for krystallisasjon (tilstede som solvater).

- Ved den foretrukne utførelsesformen fremstilles en forbindelse med formel I i henhold til eller analogt med fremgangsmåtene og fremgangsmåte-trinnene som er definert i
- 30 eksemplene.

- Doseringen av den aktive ingrediensen avhenger av et mangfold av faktorer, inkludert type, art, alder, vekt, kjønn og medisinsk tilstand hos pasienten; alvorligheten av tilstanden som skal behandles; administreringsruten; nyre- og leverfunksjonen til
- 35 pasienten; og den bestemte forbindelsen som skal benyttes. En lege, kliniker eller veterinær med normal kunnskap kan lett bestemme og foreskrive den effektive mengden av legemidlet som er nødvendig for å forhindre, imøtegå eller stanse progresjon av

tilstanden. Optimal presisjon for å oppnå konsentrasjon av legemiddel innenfor området som gir virkeevne uten toksisitet krever et regime basert på kinetikken til legemidlets tilgjengelighet til målstedet. Dette medfører en betraktning av distribusjon, likevekten og elimineringen av et legemiddel.

5

Oppfinnelsen vedrører også farmasøytiske sammensetninger som omfatter en effektiv mengde, spesielt en mengde som er effektiv ved behandling av en av de ovennevnte forstyrrelsene, av et antranilsyreamid med formel I eller et N-oksid eller en tautomer derav sammen med farmasøytisk akseptable bærere som er egnet for topisk, enteral,

10 f.eks oral eller rektal, eller parenteral administrering, og som kan være uorganiske eller organiske, faste eller flytende.

For oral administrering er spesielt tabletter eller gelatinkapsler som omfatter den aktive ingrediensen sammen med fortynningsmidler, f.eks laktose, dekstrose, mannitol og/eller

15 glyserol, og/eller smøremidler og/eller polyetylglykol benyttet. Tabletter kan også omfatte bindemidler, f.eks magnesiumaluminiumsilikat, stivelser, slik som mais-, hvete- eller risstivelse, gelatin, metylcellulose, natriumkarboksymetylcellulose og/eller polyvinylpyrrolidon, og, om ønskelig, desintegreringsmidler (sprengmidler), f.eks stivelser, agar, alginsyre eller et salt derav, slik som natriumalginat, og/eller sprudlende

20 blandinger, eller adsorpsjonsmidler, fargestoffer, smaksstoffer og søtningsmidler. Det er også mulig å anvende de farmakologisk aktive forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen på formen av parenteralt administrerbare sammensetninger eller på formen av infusjonsløsninger. De farmasøytiske sammensetningene kan steriliseres og/eller kan omfatte eksipienter, f.eks konserveringsmidler, stabilisatorer, fuktemidler og/eller

25 emulgatorer, oppløsningsmidler, salter for å regulere det osmotiske trykket og/eller buffere. De foreliggende farmasøytiske sammensetningene, som kan, om ønskelig, omfatte andre farmakologisk aktive substanser, fremstilles på en måte som er kjent per se, f.eks ved hjelp av konvensjonelle blande-, granulering-, konfektering-, oppløsning- eller lyofiliseringsfremgangsmåter, og omfatter tilnærmet fra 1 % til 95 %, spesielt fra

30 tilnærmet 1 % til tilnærmet 20 %, aktiv ingrediens(er).

Videre vedrører oppfinnelsen en farmasøytisk sammensetning for behandling av tumorer hos varmblodige dyr, inkludert mennesker, som omfatter en antitumoreffektiv dose av en forbindelse med formel I som beskrevet over eller et farmasøytisk

35 akseptabelt salt av en slik forbindelse sammen med en farmasøytisk bærer.

I tillegg tilveiebringer den foreliggende oppfinnelsen et antranilsyreamid med formel I eller et N-oksid eller en tautomer derav, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av en slik forbindelse, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av menneske- eller dyrekroppen.

5

Den foreliggende oppfinnelsen vedrører også anvendelsen av et antranilsyreamid med formel I eller et N-oksid eller en tautomer derav, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av en slik forbindelse, til fremstilling av et farmasøytisk produkt for behandling av en neoplastisk sykdom, retinopati eller aldersrelatert flekkdegenerering.

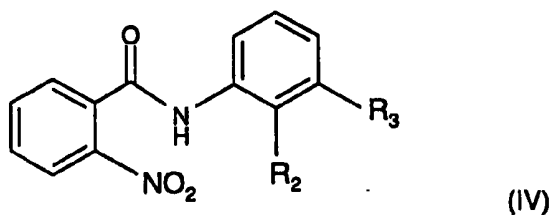
10

Utgangsmaterialer

Utgangsmaterialer ifølge formel III, IV og V er kjente, kommersielt tilgjengelige eller kan syntetiseres analogt med eller i henhold til fremgangsmåter som er kjente innenfor fagområdet.

For eksempel kan en forbindelse med formel II fremstilles ved reduksjon av en nitroforbindelse med formel IV,

20

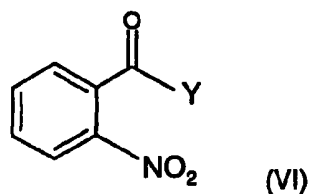


der R_2 og R_3 har betydningene som er gitt under formel I.

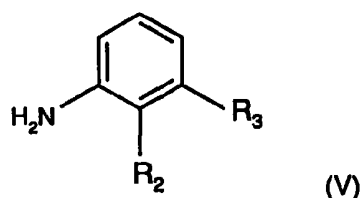
25 Reduksjonen finner fortrinnsvis sted i nærvær av et egnet reduksjonsmiddel, slik som tinn(II) klorid eller hydrogen i nærvær av en passende katalysator, slik som Raney nikkel (der det er foretrukket at hydrogen benyttes under trykk, f.eks mellom 2 og 20 bar) eller PtO_2 , i et passende løsningsmiddel, f.eks en alkohol, slik som metanol. Reaksjonstemperaturen er fortrinnsvis mellom 0 og $80^\circ C$, spesielt 15 til $30^\circ C$.

30

En nitroforbindelse med formel IV er tilgjengelig ved reaksjon av et aktivert syrederivat av forbindelsen med formel VI,



der Y er halogen eller en annen egnet utgående gruppe, reageres med et amin med
 5 formelen V,



der R₂ og R₃ er som definert under formel I, f.eks i nærvær av et koblingsmiddel, slik
 10 som dicykloheksylkarbodiimid, ved en temperatur på mellom 0°C og 50°C, fortrinnsvis ved romtemperatur.

Alle gjenværende utgangsmaterialer er kjente, i stand til å fremstilles i henhold til kjente fremgangsmåter, eller er kommersielt tilgjengelige; i særdeleshet kan de fremstilles ved
 15 å benytte fremgangsmåtene som er beskrevet i eksemplene.

Ved fremstillingen av utgangsmaterialer bør eksisterende funksjonelle grupper som ikke deltar i reaksjonen, om nødvendig, beskyttes. Foretrukne beskyttelsesgrupper, deres introduksjon og deres fjerning er beskrevet under "beskyttelsesgrupper" eller i
 20 eksemplene.

Alle gjenværende utgangsmaterialer er kjente, i stand til å fremstilles i henhold til kjente fremgangsmåter, eller kommersielt tilgjengelige; i særdeleshet kan de fremstilles ved å benytte fremgangsmåter som er beskrevet i eksemplene.

25

De følgende eksemplene tjener til å illustrere oppfinnelsen uten å begrense oppfinnelsen i dens omfang.

Temperaturer måles i grader celsius (°C). Dersom ikke annet er angitt finner reaksjonene sted ved romtemperatur.

5 EKSEMPLER

Referanseeksempel 1: 2-[[6-metoksy-3-pyridinyl]metyl]amino-N-[4-brom-3-(trifluormetyl)fenyl]benzamid (ikke krevet)

- 10 Natriumcyanoborhydrid (8,80 g av 95 %, 133 mmol) tilsettes i porsjoner i løpet av 30 minutter til en rørt blanding av eddiksyre (3,8 ml), 6-metoksy-3-pyridinkarboksaldehyd (Fluka, Buchs, Sveits; 7,80 g, 57 mmol) og 2-amino-N-(4-brom-3-trifluormetylfenyl)-benzamid (trinn 1.2; 13,65 g, 38 mmol) i metanol (380 ml) ved 25°C. Blandingen røres i 16 timer. Løsningsmidlet fordampes under redusert trykk til å gi en rest som behandles
- 15 med en mettet vandig løsning av natriumhydrogenkarbonat (500 ml) og ekstraheres med diklormetan (3 x 150 ml). De forenede ekstraktene tørkes (Na₂SO₄), filtreres og løsningsmidlet fordampes under redusert trykk til å gi råproduktet som renses ved kolonnekromatografi på silikagel, eluent 5 % etylacetat i diklormetan og omkrystalliseres fra dietyleter-heksan til å gi tittelforbindelsen som et beige krystallinsk
- 20 fast stoff, smp 101 – 103°C.

Trinn 1.1: 2-nitro-N-(4-brom-3-trifluormetylfenyl)benzamid

- En løsning av 3-amino-6-brombenzotrifluorid (Fluka, Buchs, Sveits; 24,0 g, 100 mmol)
- 25 i etylacetat (240 ml) tilsettes til en rørt vandig løsning av natriumhydroksid (110 ml 1 M) ved romtemperatur. Denne rørte løsningen behandles deretter dråpevis i løpet av 30 minutter med en løsning av 2-nitrobenzoylchlorid (Fluka, Buchs, Sveits; 14,5 ml, 110 mmol) i etylacetat (150 ml). Den oppnådde blandingen røres deretter i 30 minutter ved romtemperatur. Blandingen ekstraheres med etylacetat (3 x 100 ml) og de forenede
- 30 ekstraktene vaskes sekvensielt med saltsyre (2 x 10 ml 2 M), vann (2 x 100 ml), mettet vandig natriumhydrogenkarbonatløsning (2 x 100 ml) og mettet vandig natriumklorid (1 x 100 ml), tørkes (MgSO₄), filtreres og løsningsmidlet fordampes under redusert trykk til å gi råproduktet som renses ved omkrystallisasjon fra etylacetat-heksan til å gi tittelforbindelsen som et beige krystallinsk fast stoff, smp 157 – 158°C.

35

Trinn 1.2: 2-amino-N-(4-brom-3-trifluormetylfenyl)benzamid

En løsning av 2-nitro-N-(4-brom-3-trifluormetylphenyl)benzamid (mellomprodukt 1a; 32 g, 82 mmol) i metanol (1000 ml) hydrogeneres ved atmosfærisk trykk over Raney nikkel (6 g) ved 21°C. Den beregnede mengden av hydrogen tas opp etter 7 timer. Blandingen filtreres og løsningsmidlet fordampes under redusert trykk til å gi

5 råproduktet som renses ved omkrystallisasjon fra dietyleter-heksan til å gi tittelforbindelsen som et fargeløst krystallinsk fast stoff, smp 142 – 144°C.

Eksempel 2: 2-[[6-metoksy-3-pyridinyl]metyl]amino-N-[3-(trifluormetyl)fenyl] benzamid hydrokloridsalt

10

Tittelforbindelsen fremstilles ved en fremgangsmåte som er analog med den som er beskrevet i eksempel 1 ved å benytte mellomproduktet fra trinn 2.2 og 6-metoksy-3-pyridinkarboksaldehyd (Fluka, Buchs, Sveits), smp 133 – 135°C.

15

Trinn 2.1: 2-nitro-N-[3-(trifluormetyl)fenyl]benzamid

Tittelforbindelsen fremstilles analogt med trinn 1.1 ved å benytte 3-(trifluormetyl)-benzenamin (Aldrich, Buchs, Sveits), smp 134 – 135°C.

20

Trinn 2.2: 2-amino-N-[(3-trifluormetyl)fenyl]benzamid

Tittelforbindelsen fremstilles analogt med trinn 1.2 ved å benytte 2-nitro-N-[(3-trifluormetyl)fenyl]benzamid (trinn 2.1); smp 132 – 133°C.

25

Eksempel 3: 2-[[6-metoksy-3-pyridinyl]metyl]amino-N-[2-metyl-3-(trifluormetyl)fenyl]benzamid

30

Tittelforbindelsen fremstilles ved en fremgangsmåte som er analog med den som er beskrevet i eksempel 1 ved å benytte mellomproduktet fra trinn 3.2 og 6-metoksy-3-pyridinkarboksaldehyd (Aldrich, Buchs, Sveits); smp 134 – 135°C.

35 Trinn 3.1: 2-nitro-N-[2-metyl-3-(trifluormetyl)fenyl]benzamid

Tittelforbindelsen fremstilles analogt med trinn 1.1 ved å benytte 2-metyl-3-(trifluor-metyl)benzenamin (Fluorochem, Derbyshire, England); smp 188 – 189°C.

Trinn 3.2: 2-amino-N-[2-metyl-(3-trifluormetyl)fenyl]benzamid

5

Tittelforbindelsen fremstilles analogt med trinn 1.2 ved å benytte 2-nitro-N-[2-metyl-3-(trifluormetyl)fenyl]benzamid (trinn 2.1); smp 128 – 129°C.

10 **Referanseeksempel 4: 2-[[[(1,6-dihydro-6-okso-3-pyridinyl)metyl]amino]-N-[4-propynyl-3-(trifluormetyl)fenyl]benzamid (ikke krevet)**

En blanding av 2-[[[6-metoksy-3-pyridinyl]metyl]amino-N-[4-(1-propynyl)-3-(trifluor-metyl)fenyl]benzamid (trinn 4.1; 1,10 g, 2,5 mmol) og trimetylsilyliodid (Fluka, Buchs,
15 Sveits; 1,0 ml, 7,5 mmol) i kloroform (30 ml) røres ved 60°C i 16 timer under en argon-atmosfære. Den avkjølte blandingen behandles deretter med metanol (2 ml) og røres ved romtemperatur i 10 minutter. Løsningsmidlet fordampes under redusert trykk og resten behandles med en vandig løsning av ammoniakk (100 ml, 5 %) og ekstraheres med etylacetat (3 x 100 ml). De forenede ekstraktene vaskes med mettet vandig natriumklorid
20 (50 ml), tørkes (MgSO₄), filtreres og løsningsmidlet fordampes under redusert trykk til å gi råproduktet som renses ved kolonnekromatografi på silikagel, eluent etylacetat og omkrystalliseres fra varm etylacetat – heksan til å gi tittelforbindelsen som et fargeløst krystallinsk fast stoff; smp 208 – 212°C.

25 Trinn 4.1: 2-[[[6-metoksy-3-pyridinyl]metyl]amino-N-[4-(1-propynyl)-3-(trifluormetyl)-fenyl]benzamid

En rørt løsning av 2-[[[6-metoksy-3-pyridinyl]metyl]amino-N-[4-brom-3-(trifluormetyl)-fenyl]benzamid (referanseeksempel 1; 3,98 g, 8,3 mmol) i tørr toluen (200 ml) spyles
30 med argon i 20 minutter ved 25°C. Tributyl-1-propynylstannan (4,1 g, 80 %, 9,96 mmol) og tetrakis(trifenylfosfin)palladium (0) (260 mg) tilsettes deretter og den oppnådde blandingen varmes ved 100°C i 17 timer under en argonatmosfære. Blandingens avkjøles deretter, behandles med en vandig løsning av natriumhydroksid (85 ml 0,1 M) og spyles med luft i 2 timer. Den oppnådde blandingen ekstraheres med etylacetat (3 x
35 100 ml). Den organiske fasen vaskes sekvensielt med vann (2 x 40 ml) og mettet vandig natriumklorid (1 x 40 ml), tørkes (Na₂SO₄), filtreres og løsningsmidlet fordampes under redusert trykk til å gi råproduktet som renses ved kolonnekromatografi på silikagel,

eluent 33 % etylacetat i heksan og omkrystalliseres fra dietyleter-heksan til å gi tittel-forbindelsen som et blekt gult krystallinsk fast stoff; smp 124 – 124°C.

5 **Eksempel 5: 2-[[[(1,6-dihydro-6-okso-3-pyridinyl)metyl]amino]-N-[3-(trifluor-metyl)fenyl]benzamid**

Tittelforbindelsen fremstilles ved en fremgangsmåte som er analog med den som er beskrevet i eksempel 4 ved å benytte 2-[[6-metoksy-3-pyridinyl]metyl]amino-N-[3-
10 (trifluormetyl)fenyl]benzamid (eksempel 2); smp 171 – 172°C.

Eksempel 6: 2-[[[(1,6-dihydro-6-okso-3-pyridinyl)metyl]amino]-N-[2-metyl-3-(trifluormetyl)fenyl]benzamid

15 Tittelforbindelsen fremstilles ved en fremgangsmåte som er analog med den som er beskrevet i eksempel 8 ved å benytte 2-[[6-metoksy-3-pyridinyl]metyl]amino-N-[2-metyl-3-(trifluormetyl)fenyl]benzamid (eksempel 3); smp 191 – 192°C.

20

Eksempel 7: Myke kapsler

5000 myke gelatinkapsler, som hver innbefatter 0,05 g av en av forbindelsene med formel I som er nevnt i de foregående eksemplene som aktiv ingrediens er fremstilt som
25 følger:

Sammensetning

Aktiv ingrediens	250 g
Lauroglykol	2 liter

30

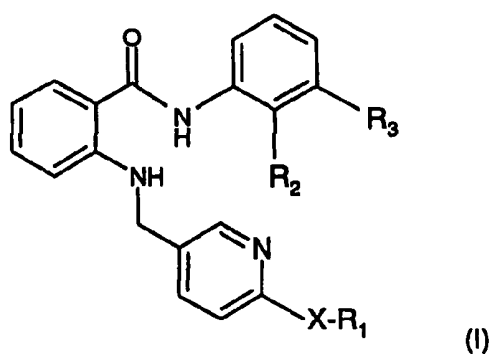
Fremgangsmåte: Den pulveriserte aktive ingrediensen suspenderes i Lauroglykol® (propylenglykollaurat, Gattefossé S.A. Saint Priest, Frankrike) og knuses i et våt-pulveriseringsapparat for å gi en partikkelstørrelse på omtrent 1 til 3 µm. 0,419 g porsjoner av blandingen tilføres deretter til myke gelatinkapsler ved å benytte en kapsel-
35 fyllemaskin.

P a t e n t k r a v

1.

Antranilsyreamid med formel I,

5



der

10 R_1 står for H eller C_1 - C_7 alkyl, R_2 står for H eller C_1 - C_7 alkyl, R_3 står for perfluor C_1 - C_7 alkyl, og

X er O eller S,

eller et N-oxid eller en tautomerer derav,

15 eller et salt av et slikt antranilsyreamid, dets N-oksider eller dets tautomerer.

2.

Antranilsyreamid med formel I ifølge krav 1, der

 R_1 står for H eller C_1 - C_7 alkyl,20 R_2 står for H eller C_1 - C_7 alkyl, R_3 står for trifluormetyl, og

X er O,

eller et N-oxid eller en tautomer derav,

eller et salt av et slikt antranilsyreamid, dets N-oxid eller dets tautomer.

25

3.

Antranilsyreamid med formel I ifølge krav 1, der

R₁ står for H eller metyl,

R₂ står for H eller metyl,

5 R₃ står for trifluormetyl, og

X er O,

eller en tautomer derav,

eller et salt av et slikt antranilsyreamid eller dets tautomer.

10 4.

Antranilsyreamid med formel I ifølge krav 1, som er valgt fra

2-[[6-metoksy-3-pyridinyl]metyl]amino-N-[3-(trifluormetyl)fenyl]benzamidhydro-
kloridsalt,

2-[[6-metoksy-3-pyridinyl]metyl]amino-N-[2-metyl-3-(trifluormetyl)fenyl]benzamid,

15 2-[[[(1,6-dihydro-6-okso-3-pyridinyl)metyl]amino]-N-[3-(trifluormetyl)fenyl]benzamid,
og

2-[[[(1,6-dihydro-6-okso-3-pyridinyl)metyl]amino]-N-[2-metyl-3-(trifluormetyl)fenyl]-
benzamid,

eller et N-oksid eller en tautomer derav,

20 eller et salt av et slikt antranilsyreamid, dets N-oksid eller dets tautomer.

5.

Atranilsyreamid med formel I ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, eller et N-
oksid eller en tautomer derav, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av en slik for-

25 bindelse, for anvendelse ved en fremgangsmåte for behandling av menneske- eller dyre-
kroppen.

6.

Anvendelse av et antranilsyreamid med formel I, der radikalene og symbolene har

30 betydningene som er definert i krav 1, eller et N-oksid eller en tautomer derav, eller et
farmasøytisk akseptabelt salt av en slik forbindelse, til fremstilling av et farmasøytisk
produkt for behandling av en neoplastisk sykdom.

7.

Anvendelse av et antranilsyreamid med formel I, der radikalene og symbolene har betydningene som er definert i krav 1, eller et N-oksid eller en tautomer derav, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av en slik forbindelse, til fremstilling av et farmasøytisk produkt for behandling av retinopati eller aldersrelatert maculadegenerering.

8.

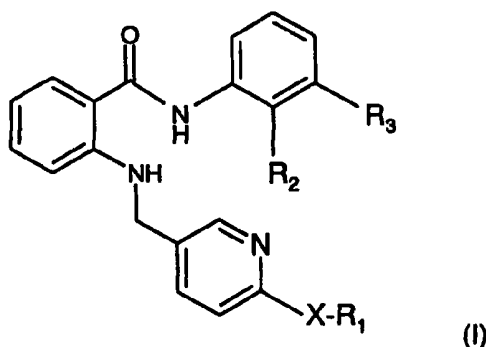
Anvendelse av et antranilsyreamid med formel I, der radikalene og symbolene har betydningene som er definert i krav 1, eller et N-oksid eller en tautomer derav, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av et slikt antranilsyreamid, dets N-oksid eller dens tautomer, til fremstilling av et farmasøytisk produkt for behandling av en neoplastisk sykdom som reagerer på en inhibisjon av VEGF-reseptortyrosinkinaseaktivitet.

9.

Farmasøytisk preparat, som omfatter et antranilsyreamid med formel I ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, eller et N-oksid eller en tautomer derav, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av en slik forbindelse, eller et hydrate eller et solvat derav, og minst en farmasøytisk akseptabel bærer.

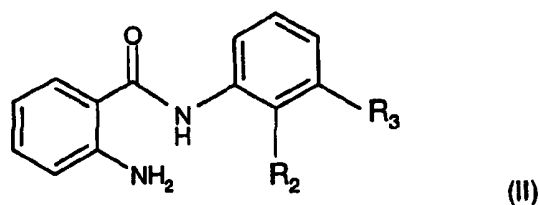
20 10.

Fremgangsmåte til fremstilling av et antranilsyreamid med formel I

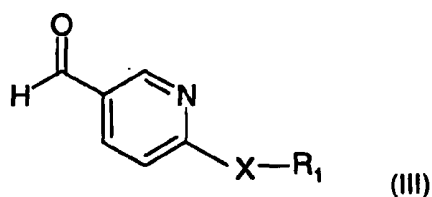


25 der R_1 står for C_1 - C_7 alkyl og de gjenværende symbolene R_2 og R_3 er som definert i krav 1,

der en forbindelse med formel II



der R_2 og R_3 er som definert for en forbindelse med formel I, reageres med en karbonyl-
 5 forbindelse med formel III



der X står for O eller S og R_1 er C_1 - C_7 alkyl i nærvær av et reduksjonsmiddel,
 10

der utgangsforbindingene med formel II og III også kan foreligge med funksjonelle grupper på beskyttet form, om nødvendig og/eller på formen av salter, forutsatt at en saltdannende gruppe er til stede og reaksjonen er mulig på saltform;

15 der enhver beskyttelsesgruppe i et beskyttet derivat av en forbindelse med formel I fjernes;

og, om ønskelig, omdannes en forbindelse med formel I til en annen forbindelse med formel I eller et N-oksid derav, en fri forbindelse med formel I omdannes til et salt, et
 20 salt av en forbindelse med formel I omdannes til den frie forbindelsen eller et annet salt, og/eller en blanding av isomere forbindelser med formel I separeres til de individuelle isomerene.