



NORGE

(12) PATENT

(19) NO

(11) 320647

(13) B1

(51) Int Cl.

C07D 213/38 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

A61K 31/4704 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20012245	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	1999.11.09 PCT/EP99/08478
(22)	Inng.dag	2001.05.07	(85)	Videreføringsdag	2001.05.07
(24)	Løpedag	1999.11.09	(30)	Prioritet	1999.03.03, DE, 19910396 1998.11.10, GB, 9824579
(41)	Alm.tilgj	2001.07.10			
(45)	Meddelt	2006.01.09			
(73)	Innehaver	Novartis AG, Schwarzwaldallee 215, 4058 BASEL, CH Schering AG, Müllerstrasse 170-178, 13353 BERLIN, DE			
(72)	Oppfinner	Andreas Huth, Dammweg 113, D-12437 Berlin, DE Dieter Seidelmann, Stierstrasse 14, D-12159 Berlin, DE Eckhard Ottow, Moltkestrasse 48, 12203 BERLIN, DE Guido Bold, Bleumathöhe 16, 5073 GIPF-OBERFRICK, CH Jeanette Marjorie Wood, In den Kleematten 18, 4105 BIEL-BENKEN, CH Jose Brügger, , Riehen, CH Karl-Heinz Thierauch, Hochwildpfad 45, 14469 BERLIN, DE Martin Krüger, Heerufer Weg 7 A, 13465 BERLIN, DE Pascal Furet, 24, rue du Riegelsbourg, 68800 THANN, FR Andreas Menrad, Allerstrasse 7, 16515 ORANIENBURG, DE Stefano Ferrari, Muttentz, CH Jürgen Mestan, Emmendingen, DE Michael Schirner, Berlin, DE Paul William Manley, Bruggweg 12, 4144 ARLESHEIM, CH			
(74)	Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 7085 Majorstua, 0306 OSLO, NO			

(54)	Benevnelse	Anthranilsyreamider og anvendelse derav for fremstilling av medikamenter
(56)	Anførte publikasjoner	Ingen
(57)	Sammendrag	

Anthranilsyreamider og deres anvendelse som legemidler for behandling av sykdommer som utløses av vedvarende angiogenese, samt mellomprodukter for fremstilling av de beskrevne anthranil-syreamider.

Denne oppfinnelse angår antranilsyreamider og deres
anvendelse for fremstilling av legemiddel for behandling av
sykdommer som helbredes gjennom vedvarende angiogenese, samt
5 deres mellomprodukter for fremstilling av antranilsyreamidene.

Vedvarende angiogenese kan være årsak til forskjellige
sykdommer som psoriasis, artritt, for eksempel reumatoid
artritt, hemangiom, angiofibrom, øyesykdommer som diabetisk
retinopati, neovaskulært glaukom, nyresykdommer som glomerulo-
10 nefritt, diabetisk nefropati, ondartet nefrosklerose, trombiske
mikroangiopatiske syndromer, transplantasjonsavstøtninger og
glomerulopati, fibrotiske sykdommer som levercirrhose, mesan-
gialcelle-proliferative sykdommer og arteriosklerose, eller føre
til en forverring av disse sykdommer.

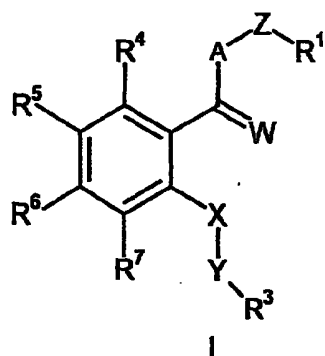
15 En direkte eller indirekte inhibering av VEGF-resep-
toren kan utnyttes for behandling av slike sykdommer og andre
VEGF-frembrakte patologiske angiogeneser og vaskulære, permeable
tilstander, som tumorvaskularisering. Eksempelvis er det kjent
at veksten av tumorer kan hemmes ved hjelp av oppløselige resep-
20 torer og antistoffer mot VEGF.

Den vedvarende angiogenese frembringes av faktoren VEGF
via dens reseptor. For at VEGF skal kunne jevne ut denne virk-
ning er det nødvendig at VEGF binder seg til reseptoren og frem-
bringer en tyrosinfosforylering.

25 Det er allerede kjent fenylantranilamidderivater for
anvendelse som angiotensin II-antagonister (EP 564 356) og som
antiinflammatoriske midler og antiulcerasjonsmidler
(US 3 409 6668).

30 Det er nå tilveiebrakt forbindelser som stopper en
tyrosinfosforylering eller vedvarende angiogenese og dermed
vekst og utbredelse av tumorer.

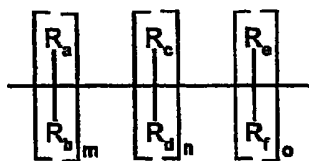
Oppfinnelsen angår således forbindelser som er kjenne-
tegnet ved at de er forbindelser med den generelle formel I:



10 hvor:

A er en gruppe $=NR^2$,
 W er oxygen,
 Z er en gruppe

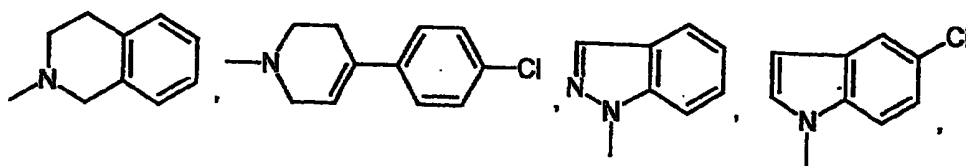
15



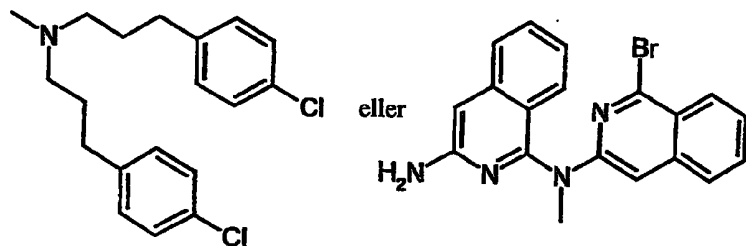
20

eller A, Z og R^1 sammen danner en gruppe

25



30



m, n og o er 0-3,

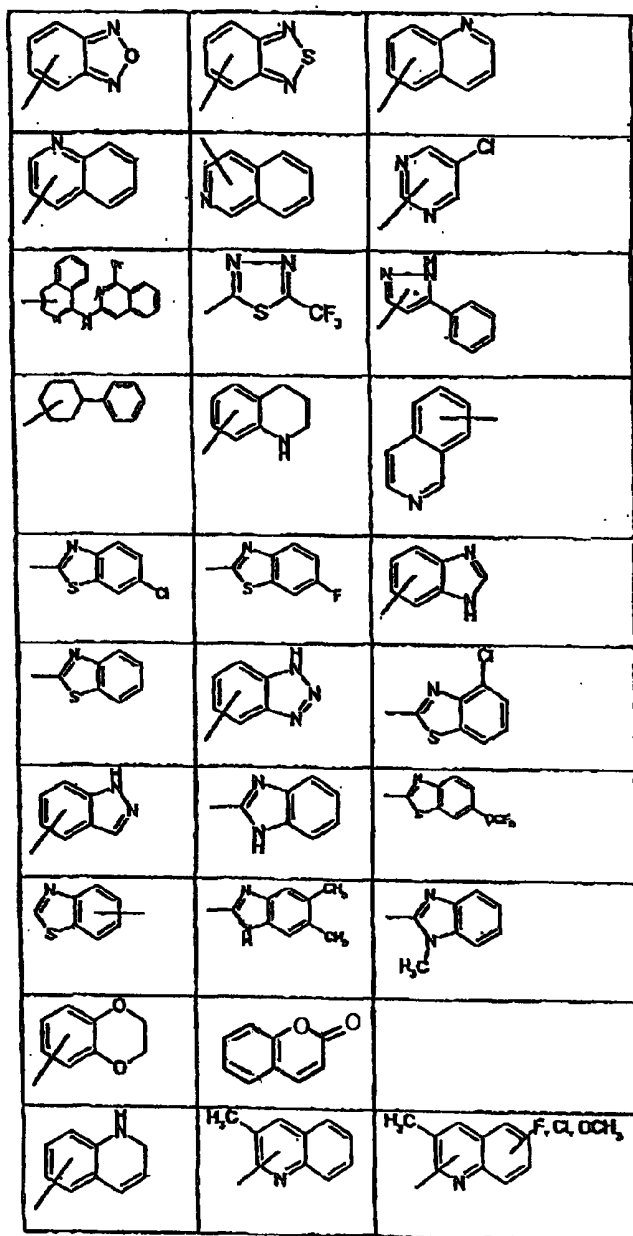
35 q er 1-6,

$R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f$ uafhængig af hverandre er hydrogen, metyl
 eller en gruppe $=NR^{10}$,

X er en gruppe $=NR^9$,

Y er en gruppe $-(CH_2)-$,

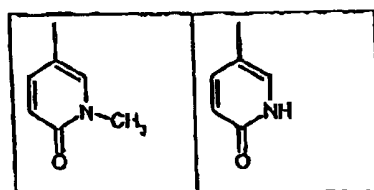
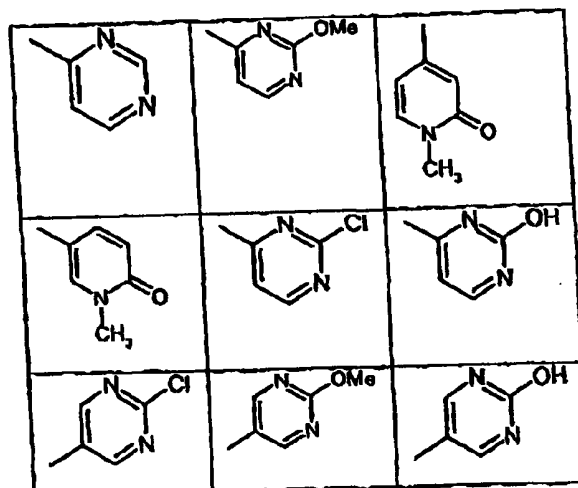
R¹ er usubstituert eller eventuelt én eller flere ganger med halogen, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₄-alkoksy, hydroksy, nitro, cyano, én eller flere ganger med halogen substituert C₁₋₆-alkyl- eller C₁₋₆-alkoksy- substituert naftyl, bifenyl, fenyl, tiofenyl, furanyl, oksazolyl, tiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, triazinyl, kinolinyl eller isokinolinyl; eller 5-klor-2,3-dihydroindenyl, 2,3-dihydroindenyl, tienyl, 6-fluor-1H-indol-3-yl, 1,2,3,4-tetrahydronaftyl, benzo-1,2,5-oksadiazol, 6,7-dimetoksy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyl, eller en gruppe



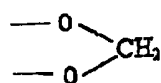
idet fenyl, substituert fenyl eller naftyl ikke står
umiddelbart ved gruppen =NR² angitt under A,

R² er hydrogen eller metyl,

R³ er usubstituert eller eventuelt én eller flere ganger
halogen-, C₁₋₆-alkyl-, C₁₋₆-alkoksy- eller hydrokso-
substituert naftyl, bifenyl, fenyl, tiofenyl, furanyl,
oksazolyl, tiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyridyl,
pyrimidinyl, triazinyl, kinolinyl eller isokinolinyl,
eller en gruppe



R⁴, R⁵, R⁶ og R⁷ uavhengig av hverandre er hydrogen, halogen eller
usubstituert eller eventuelt én eller flere ganger
halogensubstituert C₁₋₆-alkoksy, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-karbok-
syalkyl,
eller R⁵ og R⁶ sammen danner en gruppe



R⁸, R⁹ og R¹⁰ uavhengig av hverandre er hydrogen eller C₁₋₆-alkyl,
og deres isomerer og salter,
idet:

a) dersom R^9 er hydrogen, Y er gruppen $-(CH_2)_p-$, hvor $p = 1$, R^3 er fenyl og W er oksygen, kan R^1 ikke være usubstituert imidazol-1-yl eller imidazol-1-yl substituert én eller to

5 b) dersom R^2 er hydrogen, R^9 er hydrogen, Y er gruppen $-(CH_2)-$, og R^1 er pyridyl, eller

R^1 er fenyl eller med metyl, klor eller brom én gang substituert fenyl, og Z er metyl eller etyl, kan R^3 ikke være pyridyl, fenyl eller med metyl, klor eller brom én gang substituert

10 fenyl.

Dersom det er til stede en sur funksjon, er egnede salter fysiologisk forlikelige salter av organiske og uorganiske baser, som f.eks. de godt oppløselige alkalimetall- og jord-alkalimetallsalter, samt N-metylglukamin, dimetylglukamin, etyl-
15 glukamin, lysin, 1,6-heksdiamin, etanolamin, glukosamin, sarkosin, serinol, tris-hydroksymetylaminometan, aminopropandiol, Sovak-base, 1-amino-2,3,4-butantriol.

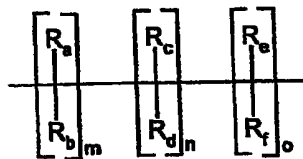
Dersom det foreligger en basisk funksjon, er de fysiologisk forlikelige salter av organiske og uorganiske syrer
20 egnet. Slike syrer er blant andre saltsyre, svovelsyre, fosforsyre, sitronsyre og vinsyre.

Særlig foretrukkede forbindelser er forbindelser hvor:

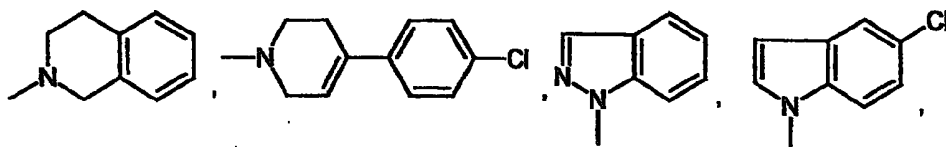
A er en gruppe $=NR^2$,

W er oksygen,

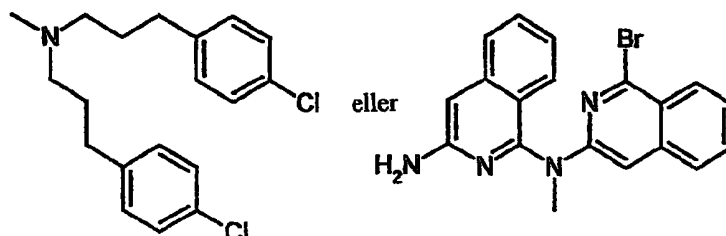
25 Z er en gruppe



30 eller A, Z og R^1 sammen danner en gruppe



35



m, n og o er 0-3,

q er 1-6,

R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f uafhængig af hverandre er hydrogen,
metyl eller en gruppe =NR¹⁰,

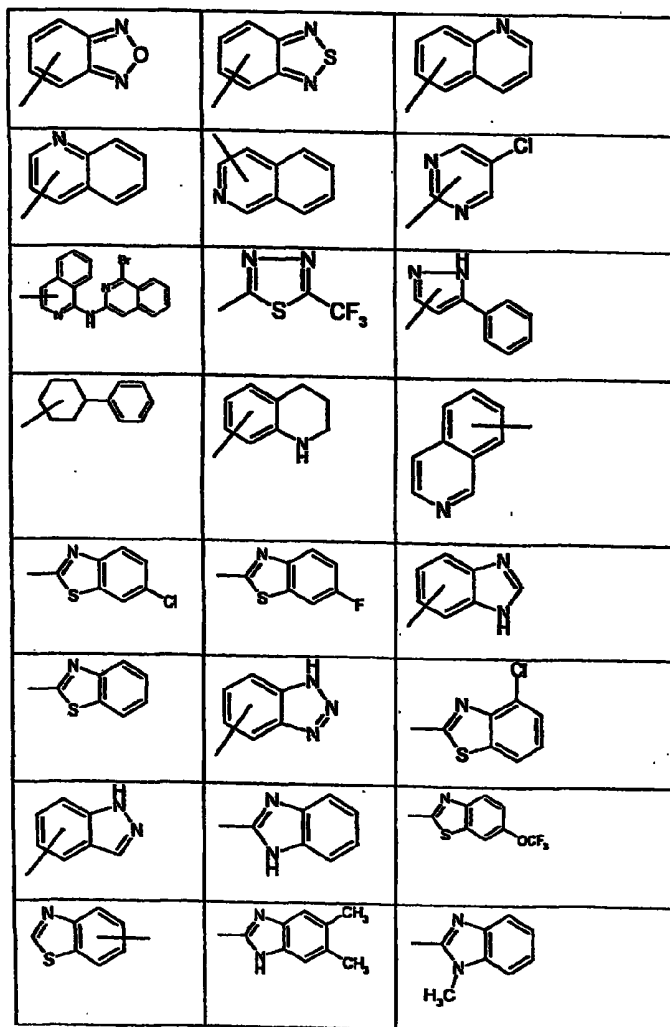
5 X er en gruppe =NR⁹,

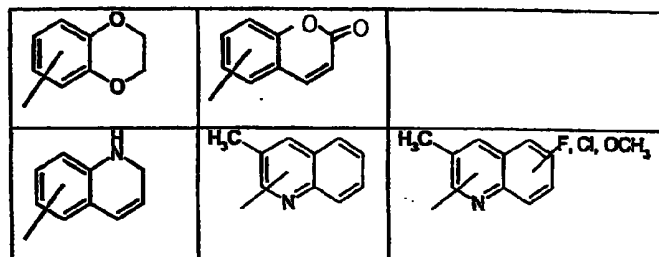
Y er en gruppe -(CH₂)_p,

p er 1-4,

10 R¹ er fenyl, pyridyl, 5-klor-2,3-dihydroindenyl, 2,3-dihydroindenyl, tienyl, 6-fluor-1H-indol-3-yl, naftyl, 1,2,3,4-tetrahydronaftyl, benzo-1,2,5-oksadiazol, 6,7-dimetoksy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyl eller en én eller flere gange med C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-alkoksy, hydroksey, halogen, trifluormetyl substitueret fenyl- eller pyridylgruppe, eller en gruppe

15





5

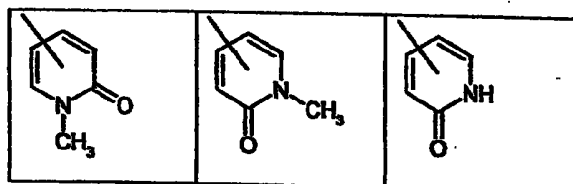
10

R²R³

15

idet fenyl, substituert fenyl eller naftyl ikke står
umiddelbart ved gruppen =NR² angitt under A,
er hydrogen eller metyl,
er usubstituert eller eventuelt én eller flere ganger
med halogen, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoksy eller hydroksey
substituert naftyl, bifenyl, fenyl, tiofenyl, furanyl,
oksazolyl, tiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyridyl,
pyrimidinyl, triazinyl, kinolinyl eller isokinolinyl,
eller en gruppe

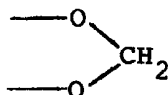
20



25

R⁴, R⁵, R⁶ og R⁷ uavhengig av hverandre er hydrogen, halogen eller
usubstituert eller eventuelt én eller flere ganger
halogensubstituert C₁₋₆-alkoksy eller C₁₋₆-alkyl,
eller R⁵ og R⁶ sammen danner en gruppe

30



R⁸, R⁹ og R¹⁰ uavhengig av hverandre er hydrogen eller C₁₋₆-alkyl,
og deres isomerer og salter,
idet:

35

a) dersom R⁹ er hydrogen, Y er gruppen -(CH₂)_p-, hvor p = 1, R³
er fenyl og W er oksygen, kan R¹ ikke være usubstituert
imidazol-1-yl eller imidazol-1-yl substituert én eller to
ganger med C₁₋₃-alkyl eller fenyl, og

b) dersom R^2 er hydrogen, R^9 er hydrogen, Y er gruppen $-(CH_2)-$,
og R^1 er pyridyl, eller

R^1 er fenyl eller med metyl, klor eller brom én gang substi-
tuert fenyl, og Z er metyl eller etyl, kan R^3 ikke være pyridyl,
5 fenyl eller med metyl, klor eller brom én gang substituert
fenyl.

Forbindelser som har vist seg å være helt spesielt
virksomme, er forbindelser med den generelle formel I,

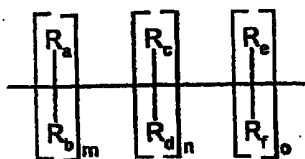
10 hvor:

A er en gruppe $=NR^2$,

W er oksygen,

Z er en gruppe

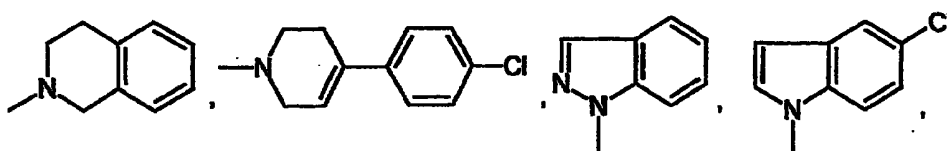
15



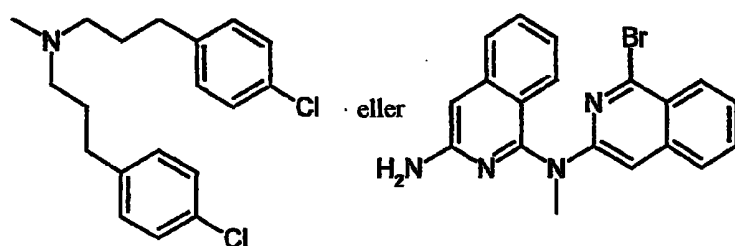
20

eller A, Z og R^1 sammen danner en gruppe

25



30



m, n og o er 0-3,

q er 1-6,

$R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f$ uavhengig av hverandre er hydrogen eller
35 metyl eller en gruppe $=NR^{10}$,

X er en gruppe $=NR^9$,

Y er en gruppe $-CH_2-$,

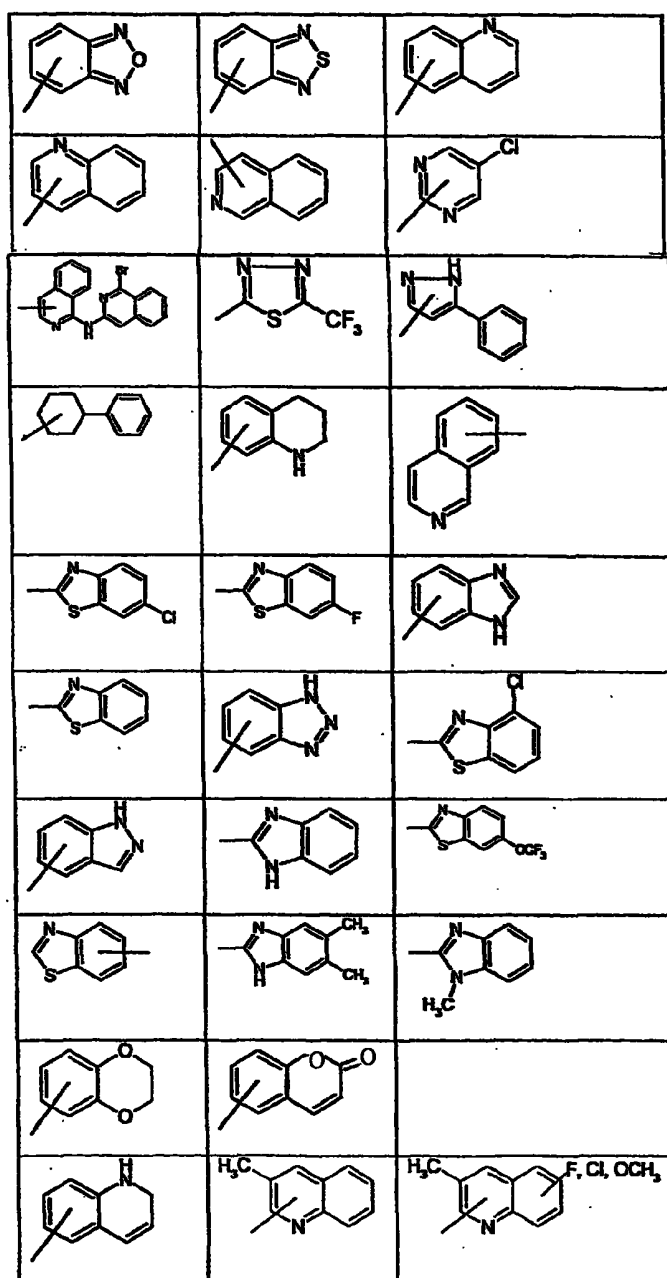
R^1 er fenyl, pyridyl, p-klorfenyl, p-metylfenyl, p-
metoksyfenyl, 5-klor-2,3-dihydroindenyl, 2,3-di-

hydroindenyl, tienyl, 6-fluor-1H-indol-3-yl, naftyl,
 1,2,3,4-tetrahydronaftyl, benzo-1,2,5-oksadiazol, 6,7-
 dimetoksy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyl eller en én eller
 flere ganger med C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-alkoksy, hydroksey,
 halogen, trifluormetyl substituert fenyl- eller pyri-
 dylgruppe, eller en gruppe

10

15

20

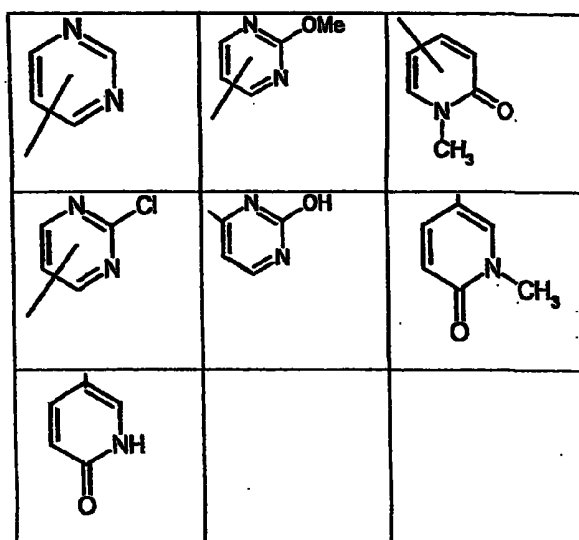


idet fenyl eller substituert fenyl eller naftyl ikke står umiddelbart ved gruppen =NR² angitt under A,

R² er hydrogen eller metyl,

R³ er pyridyl eller én eller flere ganger hydroksy-,

halogen-, metyl- eller metoksysubstituert fenyl, eller en gruppe



R⁵ og R⁶ uavhengig av hverandre er hydrogen, halogen, metyl, metoksy eller trifluormetyl,

R⁴ og R⁷ uavhengig av hverandre er hydrogen,

R⁹ er hydrogen, og

R¹⁰ er hydrogen eller metyl,

og deres isomerer og salter,

idet:

dersom W er oksygen, R² er hydrogen, R⁹ er hydrogen,

er R¹ pyridyl,

eller

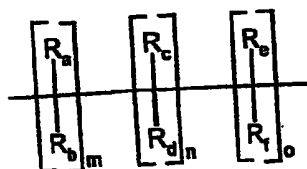
R¹ er fenyl eller med metyl, klor eller brom én gang substituert fenyl, og Z er metyl eller etyl, kan R³ ikke være pyridyl eller med metyl, klor eller brom én gang substituert fenyl.

Som helt spesielt virksomme har likeledes slike forbindelser med den generelle formel I vist seg å være, hvor:

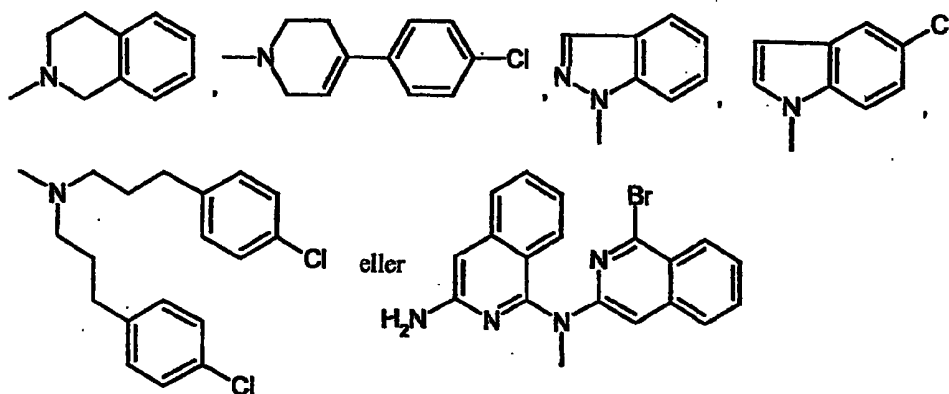
A er en gruppe =NR²,

W er oksygen,

Z er en gruppe



eller A, Z og R¹ sammen danner en gruppe



m, n og o er 0-3,

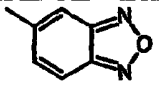
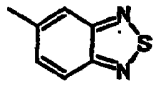
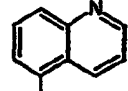
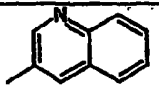
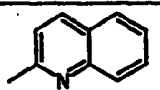
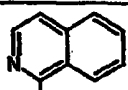
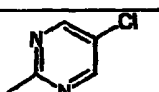
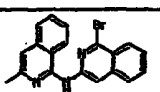
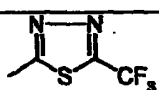
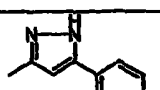
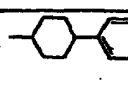
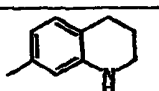
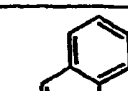
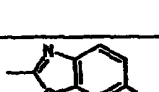
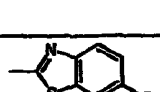
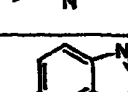
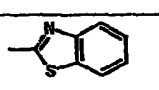
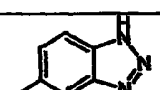
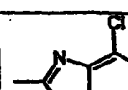
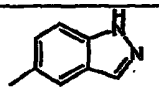
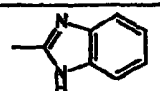
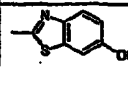
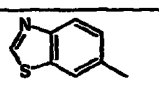
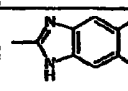
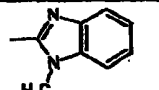
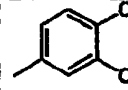
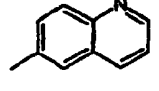
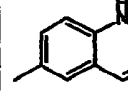
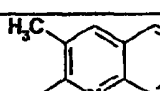
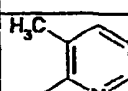
q er 1-6,

R_a, R_b, R_c, R_d, R_e og R_f uafhængig af hverandre er hydrogen eller metyl eller en gruppe =NR¹⁰,

X er en gruppe =NR⁹,

Y er en gruppe -CH₂-,

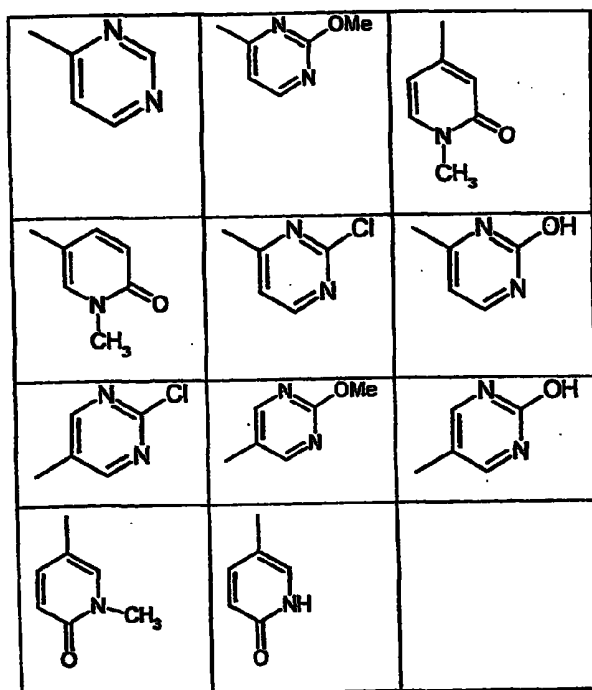
R¹ er fenyl, pyridyl, 5-klor-2,3-dihydroindenyl, 2,3-dihydroindenyl, tienyl, 6-fluor-1H-indol-3-yl, naftyl, 1,2,3,4-tetrahydro-naftyl, benzo-1,2,5-oksadiazol eller 6,7-dimetoksy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyl eller en én eller flere gange med C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-alkoksy, hydrokxy, halogen, trifluormetyl substitueret fenyl- eller pyridylgruppe, eller en gruppe

idet fenyl eller substituert fenyl eller naftyl ikke står umiddelbart ved gruppen =NR² angitt under A,

R² er hydrogen eller metyl,

R³ er pyridyl eller én eller flere ganger med hydroksy, halogen, metyl eller metoksy substituert fenyl, pyridyl, eller en gruppe



R⁵ og R⁶ uavhengig av hverandre er hydrogen, halogen, metyl, metoksy eller trifluormetyl,

R⁴ og R⁷ uavhengig av hverandre er hydrogen eller halogen,

R⁹ er hydrogen, og

R¹⁰ er hydrogen eller metyl,

og deres isomerer og salter,

idet:

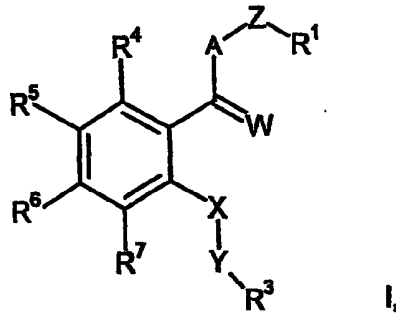
dersom R² er hydrogen, er R¹ pyridyl,

eller

R¹ er fenyl eller med etyl, klor eller brom én gang substituert fenyl, og Z er metyl eller etyl, kan R³ ikke være pyridyl eller med metyl, klor eller brom én gang substituert fenyl.

Oppfinnelsen angår også anvendelse av forbindelsene med den generelle formel I:

hvor:



15 hvori A, W, Z, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, X og Y er som ovenfor definert, og deres isomerer og salter, for fremstilling av et legemiddel for behandling av tumorer, psoriasis, artritt, for eksempel reumatoid artritt, hemangiom, angiofibrom, øyesykdommer som diabetisk retinopati, neovaskulært

20 glaukom, nyresykdommer som glomerulonefritt, diabetisk nefropati, ondartet nefrosklerose, trombiske mikroangiopatiske syndromer, transplantasjonsavstøtninger og glomerulopati, fibrotiske sykdommer som levercirrhose, mesangialcelle-proliferative sykdommer, arteriosklerose, tap av nervevev, og for hemming av

25 reokklusjon av kar etter ballongkateterbehandling, ved karprotetik eller etter innsetting av mekaniske innretninger for å holde kar åpne, som f.eks. stenter.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen forhindrer en fosforylering, hvilket vil si at bestemte tyrosinkinaser kan

30 inhiberes selektivt, hvorved den vedvarende angiogenese kan stoppes. Dermed hindres f.eks. vekst og utbredelse av tumorer.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen med den generelle formel I omfatter også de mulige tautomere former og E- eller Z-isomerene eller, dersom det er til stede et kiralt sentrum, også

35 racematet og enantiomerene.

Forbindelsene med formel I og deres fysiologisk aksepterbare salter er som følge av deres inhibitoriske aktivitet hva angår fosforylering av VEGF-reseptoren anvendbare som legemiddel. På grunn av deres virkningsprofil egner forbindelsene

ifølge oppfinnelsen seg for behandling av sykdommer som kan oppstå gjennom en vedvarende angiogenese.

Da forbindelsene med formel I viser seg å være inhibitorer av tyrosinkinasene KDR og FLT, er de særlig egnet for
5 behandling av slike sykdommer som oppstår som følge av en via VEGF-reseptoren utløst vedvarende angiogenese eller en økning av kargjennomtrengeligheten.

Oppfinnelsen angår også anvendelse av forbindelsene ifølge oppfinnelsen som inhibitorer av tyrosinkinasene KDR og
10 FLT.

Videre angår den foreliggende oppfinnelse et legemiddel for behandling av tumorer.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen er anvendelige, enten alene eller utblandet til et legemiddel, for behandling av
15 psoriasis, artritt, for eksempel reumatoid artritt, hemangiom, angiofibrom, øyesykdommer som diabetisk retinopati, neovaskulært glaukom, nyresykdommer som glomerulonefritt, diabetisk nefropati, ondartet nefrosklerose, trombiske mikroangiopatiske syndromer, transplantasjonsavstøtninger og glomerulopati, fibrot-
20 iske sykdommer som levercirrhose, mesangialcelle-proliferative sykdommer, arteriosklerose og tap av nervevev.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen er likeledes anvendelige ved hemming av reokklusjonen av kar etter ballongkateter-
behandling, ved karprotetikk eller etter innsetting av mekaniske
25 innretninger for å holde kar åpne, som f.eks. stenter.

Ved behandling av tap av nervevev kan det med forbindelsene ifølge oppfinnelsen hindres en rask narvdannelse på taps-
stedene, hvilket vil si at det hindres narvdannelse før aksonene på ny tar opp forbindelse med hverandre. Dermed lettes en gjen-
30 oppbygging av nerveforbindelsene.

Videre kan man med forbindelsene ifølge oppfinnelsen undertrykke dannelsen av bukvatersott hos pasienter. Likeledes lar VEGF-betingede ødemer seg undertrykke.

Slike legemidler, samt deres fremstilling og anvendelse, er også gjenstand for den foreliggende oppfinnelse.
35

Oppfinnelsen angår videre anvendelse av forbindelsene med den generelle formel I for fremstilling av et legemiddel for behandling av tumorer, psoriasis, artritt, for eksempel reumatoid artritt, hemangiom, angiofibrom, øyesykdommer som diabetisk

retinopati, neovaskulært glaukom, nyresykdommer som glomerulonefritt, diabetisk nefropati, ondartet nefrosklerose, trombiske mikroangiopatiske syndromer, transplantasjonsavstøtninger og glomerulopati, fibrotiske sykdommer som levercirrhose, mesangialcelle-proliferative sykdommer, arteriosklerose, tap av nervevev, hemming av reokklusjon av kar etter ballongkateterbehandling, ved karprotetikk eller etter innsetting av mekaniske innretninger for å holde kar åpne, som f.eks. stenter.

For bruk av forbindelsene med formel I som legemidler bringes disse i form av et farmasøytisk preparat, som i tillegg til virkestoffet for den enterale eller parenterale administrering inneholder egnede farmasøytiske, organiske eller uorganiske, inerte bærermaterialer, som f.eks. vann, gelatin, gummi arabicum, melkesukker, stivelse, magnesiumstearat, talkum, planteoljer, polyalkylenglykoler osv. De farmasøytiske preparater kan foreligge i fast form, f.eks. som tabletter, drasjeer, stikkpiller eller kapsler, eller i væskeform, f.eks. som oppløsninger, suspensjoner eller emulsjoner. Eventuelt inneholder de ut over dette hjelpestoffer som f.eks. konserveringsmidler, stabiliseringsmidler, fuktemidler eller emulgatorer, salter for endring av det osmotiske trykk eller en buffer.

For parenteral administrering egner seg spesielt injeksjonsoppløsninger eller -suspensjoner, spesielt vandige oppløsninger av de aktive forbindelser i polyhydroksyetoksyliert ricinusolje.

Som bærersystemer kan det også anvendes grenseflateaktive hjelpestoffer som f.eks. salter av gallesyrene eller animalske eller vegetabiliske fosfolipider, men også blandinger derav samt liposomer eller deres bestanddeler.

For oral administrering egner seg spesielt tabletter, drasjeer eller kapsler med talkum og/eller hydrokarbonbærer eller -bindemiddel, som f.eks. laktose, mais- eller potetstivelse. Administreringen kan også foretas i væskeform, f.eks. som en saft, til hvilken det eventuelt tilsettes et søtningsstoff.

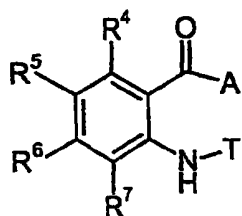
Doseringen av virkestoffet kan variere alt etter administreringsmetoden, pasientens alder og vekt, arten og graden av sykdommen som skal behandles og lignende faktorer. Den daglige dose er 0,5-1000 mg, fortrinnsvis 50-200 mg, idet dosen

kan gis én gang som en enkeltdose eller delt i to eller flere dagsdoser.

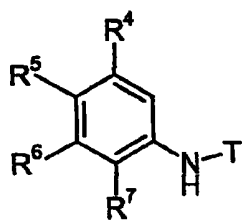
Også de ovenfor beskrevne blandinger og tilberedningsformer er gjenstand for den foreliggende oppfinnelse.

Fremstillingen av forbindelsene ifølge oppfinnelsen foretas etter i og for seg kjente metoder. Eksempelvis fås forbindelser med formel I ved at:

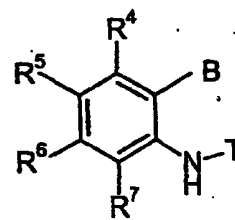
a) en forbindelse med formel II:



II



III



IV

hvor R^4 - R^7 har de ovenfor angitte betydninger, T er H eller en beskyttende gruppe, og A er halogen eller OR^{13} , idet R^{13} betegner et hydrogenatom, C_{1-4} -alkyl eller C_{1-4} -acyl eller lukker en ring sammen med T, først N-alkyleres, hvorefter COA overføres til et amid og beskyttende grupper eventuelt avspaltes, eller først overføres til amidet og deretter N-alkyleres, eller

b) en forbindelse med formel III

hvor R^4 - R^7 har de ovenfor angitte betydninger, og T er H eller en beskyttende gruppe, ortometalliseres og deretter ved oppfangning med en elektrofil overføres til et amid, hvorefter den beskyttende gruppe avspaltes og aminogruppen alkyleres, eller

c) en forbindelse med formel IV

hvor R^4 - R^7 har de ovenfor angitte betydninger, og T er H eller en beskyttende gruppe, og B er halogen eller O-triflat, O-tosylat eller O-mesylat, overføres til et amid, hvorefter den beskyttende gruppe avspaltes og aminogruppen alkyleres.

Trinneses rekkefølge kan i alle de tre tilfeller endres.

Amiddannelsen utføres etter metoder som er kjent fra litteraturen. For amiddannelse kan man starte med en tilsvarende ester. Esteren omsettes i henhold til J. Org. Chem. 1995, 8414, med aluminiumtrimetyl og det tilsvarende amin i oppløsnings-

middel, som toluen, ved temperaturer på fra 0 °C til oppløsningsmidlets kokepunkt. Denne metode er også anvendelig for ubeskyttede antranilsyreestere. Dersom molekylet inneholder to estergrupper, blir begge overført til det samme amid.

5 Ved bruk av nitriler istedenfor esteren fås under analoge betingelser amidiner.

For amiddannelse står også alle de fra peptidkjemien kjente fremgangsmåter til rådighet. Eksempelvis kan den tilsvarende syre i aprotiske polare oppløsningsmidler, som f.eks. 10 dimetylformamid, omsettes med aminet over et aktivert syrederivat, som f.eks. kan fås med hydroksybenzotriazol og et karbodiimid som f.eks. diisopropylkarbodiimid, eller også med forhåndsformede reagenser som f.eks. HATU (Chem. Comm. 1994, 201) eller BTU, ved temperaturer mellom 0 °C og oppløsningsmidlets kokepunkt, fortrinnsvis ved 80 °C, med HATU fortrinnsvis ved 15 romtemperatur. Disse metoder benyttes også ved bruk av de ubeskyttede antranilsyrer. For amiddannelsen kan fremstillingen også skje over det blandede syreanhydrid, imidazolid eller azid. En forutgående beskyttelse av aminogruppen, f.eks. som amid, er 20 ikke nødvendig i alle tilfeller, men kan ha en gunstig innflytelse på reaksjonen. Et spesielt utgangsmateriale utgjør isotsyreanhydrid, ved bruk av hvilke beskyttelsen av aminogruppen og aktiveringen av syrefunksjonen inntreer samtidig.

Når aminet på forhånd overføres til den BOC-beskyttede 25 forbindelse, lar ortostillingen seg metallisere ved omsetning med metallorganiske forbindelser som f.eks. n-butyllitium, og deretter overføre med isocyanater eller isotiocyanater til antranilamidene eller antranilamidoamidene. En brom- eller jodsubstituent i denne ortostilling letter gjennom halogen-metall- 30 utveksling ortometalliseringen. Egnede oppløsningsmidler er etere, som dietyleter eller tetrahydrofuran, eller hydrokarboner som heksan, men også blandinger derav. Tilsetning av kompleksdannere som f.eks. tetrametyletyldiamin (TMEDA) er fordelaktig. Temperaturene beveger seg mellom -78 °C og romtemperatur. 35 Spaltningen av BOC-amidet oppnås gjennom behandling med syrer som trifluoreddiksyre uten oppløsningsmiddel eller i oppløsningsmidler som f.eks. metylenklorid, ved temperaturer fra 0 °C til oppløsningsmidlets kokepunkt, eller med vandig saltsyre, fortrinnsvis 1 N saltsyre i oppløsningsmidler som etanol eller

dioksan, ved temperaturer fra romtemperatur til oppløsningsmidlets kokepunkt.

Amidgruppen kan imidlertid også innføres ved karbonyl-
ering. For å oppnå dette starter man med de tilsvarende forbin-
5 delser med formel IV (o-jod-, o-brom- eller o-triflyloksy-
aniliner), som omsettes med karbonmonoksid ved normalt eller
forhøyet trykk og med et amin i nærvær av overgangsmetallkatalysatorer som f.eks. palladium(II)klorid eller palladium(II)-
acetat, eller også palladiumtetrakis(trifenylfosfin) i oppløs-
10 ningsmidler som dimetylformamid. Tilsetning av en ligand, som
f.eks. trifenylfosfin, og tilsetning av en base som f.eks. tri-
butylamin kan være fordelaktig, se f.eks. J. Org. Chem. 1974,
3327; J. Org. Chem. 1996, 7482; Synth. Comm. 1997, 367; Tetr.
Lett. 1998, 2835.

15 Dersom innbyrdes ulike amidgrupper skal innføres i
molekylet, må f.eks. den andre estergruppe etter oppnåelsen av
den første amidgruppe innføres i molekylet og deretter amideres,
eller man starter med et molekyl i hvilket én gruppe foreligger
som ester og den andre som syre og amidere de to grupper etter
20 hverandre ved hjelp av ulike metoder.

Tioamider kan fås fra antranilamidene gjennom omsetning
med difosfadtianer etter Bull Soc. Chim. Belg. 87, 229, 1978,
eller ved omsetning med fosforpentasulfid i oppløsningsmidler
som f.eks. pyridin, eller også uten oppløsningsmiddel, ved
25 temperaturer fra 0 °C til 200 °C.

Produktene kan som elektronrike aromater også under-
kastes elektrofille, aromatiske substitueringer. Substitueringen
foretas da i orto- eller parastillingen til aminogruppen eller
den ene av aminogruppene. Således kan det ved Friedel-Crafts-
30 acylering foretas acylering med syreklorider i nærvær av Friedel-
Crafts-katalysatorer, som f.eks. aluminiumtriklorid i oppløs-
ningsmidler som nitrometan, karbondisulfid, metylenklorid eller
nitrobenzen, ved temperaturer mellom 0 °C og oppløsningsmidlets
kokepunkt, fortrinnsvis ved romtemperatur.

35 Ved hjelp av fremgangsmåter kjent i litteraturen kan én
eller flere nitrogrupper innføres, f.eks. ved hjelp av nitrer-
syre, forskjellige konsentrerte salpetersyrer uten oppløsnings-
middel eller ved hjelp av metallnitrater, som f.eks. kobber(II)-

nitrat eller jern(III)nitrat, i polare oppløsningsmidler som etanol eller iseddik, eller også i acetanhydrid.

Innføring av halogener foretas etter fremgangsmåter som er kjent fra litteraturen, f.eks. ved omsetning med brom, N-brom- eller N-jodsuksinimid eller urotropinhydrotribromid i polare oppløsningsmidler som f.eks. tetrahydrofuran, acetonitril, metylenklorid, iseddik eller dimetylformamid.

Reduksjon av nitrogruppen foretas i polare oppløsningsmidler ved romtemperatur eller forhøyet temperatur. Som katalysatorer ved reduksjonen egner seg metaller som Raney-nikkel eller edelmetallkatalysatorer som palladium eller platina eller også palladiumhydroksid, eventuelt på bærere. Istedenfor hydrogen kan det på kjent måte også benyttes f.eks. ammoniumformiat, sykloheksen eller hydrazin. Også reduksjonsmidler som tinn(II)-klorid eller titan(III)klorid kan benyttes samt komplekse metallhydrider, eventuelt i nærvær av tungmetallsalter. Som reduksjonsmiddel er også jern anvendelig. Reaksjonen utføres da i nærvær av en syre som f.eks. eddiksyre, eller ammoniumklorid, eventuelt under tilsetning av et oppløsningsmiddel som f.eks. vann, metanol osv. Ved lengre reaksjonstid kan det ved disse varianter inntre en acylering av aminogruppen.

Når det ønskes en alkylering av en aminogruppe, kan alkyleringen foretas etter vanlige metoder, f.eks. med alkylhalogenider, eller etter Mitsunobu-varianten ved omsetning med en alkohol i nærvær av f.eks. trifenylfosfin og azodikarboksylysreester. Man kan også underkaste aminet en reduktiv alkylering med aldehyder eller ketoner, idet man i nærvær av et reduksjonsmiddel som f.eks. natriumcyanoborhydrid foretar omsetningen i et egnet inert oppløsningsmiddel som f.eks. etanol, ved temperaturer fra 0 °C til oppløsningsmidlets kokepunkt. Når det startes med en primær aminogruppe, kan det eventuelt foretas suksessiv omsetning med to forskjellige karbonylforbindelser, hvorved det oppnås blandede derivater [litteratur: se f.eks. Verardo et al., Synthesis (1993), 121; Synthesis (1991), 447; Kawaguchi, Synthesis (1985), 701; Micovic et al., Synthesis (1991), 1043].

Det kan være fordelaktig først å danne Schiff-basen ved omsetning av aldehydet med aminet i oppløsningsmidler som etanol eller metanol, eventuelt under tilsetning av hjelpestoffer som

iseddik, og først deretter å tilsette et reduksjonsmiddel, som f.eks. natriumcyanoborhydrid.

Hydrering av alken- eller alkyngrupper i molekylet foretas på vanlig måte, f.eks. ved hjelp av katalytisk dannet hydrogen. Som katalysatorer kan det benyttes tungmetaller som palladium eller platina, eventuelt på en bærer, eller Raney-nikkel. Som oppløsningsmiddel er alkoholer som f.eks. etanol aktuelt. Det arbeides ved temperaturer fra 0 °C til oppløsningsmidlets kokepunkt og ved trykk på inntil 20 bar, fortrinnsvis ved romtemperatur og normaltrykk. Ved bruk av katalysatorer, som f.eks. en Lindlar-katalysator, lar trippelbindinger seg hydrere partielt til dobbeltbindinger, hvorved fortrinnsvis Z-formen dannes.

Acylering av en aminogruppe foretas på vanlig måte, f.eks. med et syrehalogenid eller syreanhydrid, eventuelt i nærvær av en base som f.eks. dimetylaminopyridin i et oppløsningsmiddel som f.eks. metylenklorid, tetrahydrofuran eller pyridin, etter Schotten-Baumann-varianten i vandig oppløsning ved svakt alkalisk pH-verdi og under omsetning med et anhydrid i iseddik.

Innføring av halogenene klor, brom og jod eller azidogruppen via en aminogruppe kan foretas f.eks. etter Sandmeyer, idet diazoniumsaltene som dannes som mellomprodukt med nitritter omsettes med kobber(I)klorid eller kobber(I)bromid i nærvær av den tilsvarende syre, som f.eks. saltsyre eller bromhydrogen-syre, eller med kaliumjodid.

Når det benyttes en organisk salpetersyreester, kan halogenene innføres f.eks. ved tilsetning av metylenjodid eller tetrabrommetan i et oppløsningsmiddel som f.eks. dimetylformamid. Fjerningen av aminogruppen kan enten foretas ved omsetning med en organisk salpetersyreester i tetrahydrofuran eller ved diazotering og reduktiv innkoking av diazoniumsaltet, f.eks. med fosforholdig syre ("phosphoriger Säure"), eventuelt under tilsetning av kobber(I)oksid.

Innføring av fluor foretas f.eks. ved Balz-Schiemann-omsetning av diazoniumtetrafluorboratet eller etter J. Fluor. Chem. 76, 1996, 59-62, ved diazotering i.G av HF x pyridin og derpå følgende innkoking, eventuelt i.G. en fluoridjonkilde, som f.eks. tetrabutylammoniumfluorid.

Innføring av azidogruppen oppnås etter diazotering ved omsetning med natriumazid ved romtemperatur.

Eterspaltninger foretas etter vanlige fremgangsmåter beskrevet i litteraturen. Dermed kan det også oppnås en selektiv spaltning for flere grupper som foreligger i molekylet. Eteren 5 behandles da f.eks. med bortribromid i et oppløsningsmiddel som f.eks. diklormetan, ved temperaturer mellom $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ og oppløsningsmidlets kokepunkt, fortrinnsvis ved $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Det er imidlertid også mulig å spalte eteren med natriumtiometylat i et oppløsningsmiddel som f.eks. dimetylformamid. Temperaturen kan 10 ligge mellom romtemperatur og oppløsningsmidlets kokepunkt, fortrinnsvis ved $150\text{ }^{\circ}\text{C}$.

N- eller O-alkylering av amider, som f.eks. pyrid-2-on-pyridin eller pyrid-2-hydroksypyridin utføres etter metoder som 15 er kjent fra litteraturen. Således oppnås en N-alkylering med baser som natriumhydrid eller kaliumkarbonat i oppløsningsmidler som f.eks. dimetylformamid, og alkylering med alkylhalogenider som f.eks. metyljodid. Med baser som sølvkarbonat i oppløsningsmidler som tetrahydrofuran eller toluen, eller fortrinnsvis 20 blandinger derav med alkylhalogenider som f.eks. metyljodid, oppnås en O-alkylering. En O-alkylering oppnås også ved omsetning av trialkyloksoniumtetrafluorborat i et inert oppløsningsmiddel som metylenklorid. Ved omsetning med diazometan eller trimetylsilyldiazometan i oppløsningsmidler som metanol eller 25 toluen, fortrinnsvis i blandinger derav, ved temperaturer opp til oppløsningsmidlets kokepunkt, fortrinnsvis ved romtemperatur, fås blandinger av N- og O-alkylderivater. Metodene muliggjør en selektiv alkylering av pyridonet i motsetning til ved bruk av benzosyreamid.

30 Isomerblandinger kan i henhold til de vanlige metoder, som f.eks. krystallisasjon, kromatografering eller saltdannelse, skilles i enantiomerene eller E/Z-isomerene.

Fremstilling av saltene foretas på vanlig måte, idet en oppløsning av forbindelsen med formel I omsettes med en ekvivalent 35 mengde eller et overskudd av en base eller syre, som eventuelt foreligger i oppløsning, og utfellingen fraskilles, eller oppløsningen opparbeides på vanlig måte.

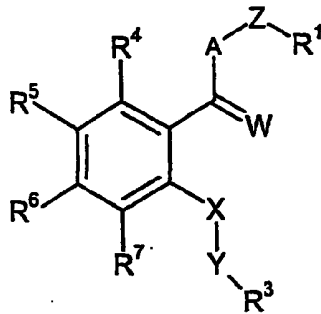
I den grad fremstillingen av utgangsmaterialene ikke er beskrevet, er disse kjente eller analoge med kjente forbindel-

ser, eller de lar seg fremstille etter de fremgangsmåter som her er beskrevet.

Isatosyrederivater med den generelle formel V:

5

10



V,

hvor R³-R⁷, X, Y og W har de samme betydninger som i den generelle formel I, A betegner en gruppe =NR², og Z og R¹ sammen danner en til X bundet gruppe =C=O, samt deres isomerer og salter, er verdifulle mellomprodukter for fremstilling av forbindelsene ifølge oppfinnelsen med den generelle formel I.

De etterfølgende eksempler illustrerer fremstillingen av forbindelsene ifølge oppfinnelsen.

Eksempel 1.0

5 Fremstilling av N-(4-pyridylmetyl)-antranilsyremetyler

En blanding av 7,5 g antranilsyremetyler og 8,6 g pyridin-4-karbaldehyd i 300 ml metanol tilsettes under nitrogenatmosfære 3 ml eddiksyre og omrøres i 12 timer ved romtemperatur. Til reaksjonsblandingen tilsettes deretter 5,7 g natriumcyanoborhydrid (85 %-ig), og blandingen omrøres i ytterligere 3 timer ved romtemperatur. Deretter tilsettes 1,14 g natriumcyanoborhydrid (85 %-ig), og blandingen omrøres i ytterligere 12 timer ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen inndampes. Residuet tas opp i eddikester og vaskes med mettet natriumhydrogenkarbonatoppløsning og mettet natriumkloridoppløsning. Den tørkede organiske fase inndampes, og residuet renses ved kolonnekromatografering på kiselgel under anvendelse av heksan/eddikester (1 + 1). Det oppnås 10,2 g av den ønskede forbindelse, med smeltepunkt 85,6 °C.

20

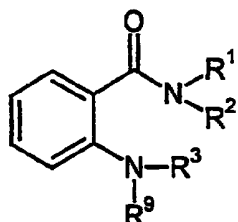
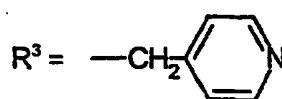
Eksempel 2.0

Fremstilling av N-(3-fenylprop-1-yl)-N2-(4-pyridylmetyl)-antranilsyreamid

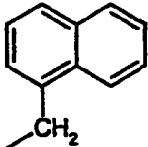
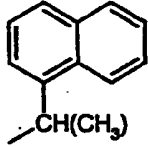
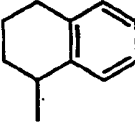
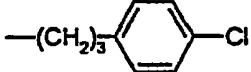
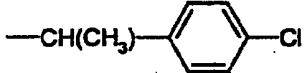
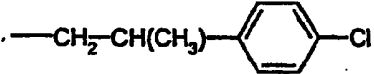
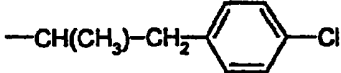
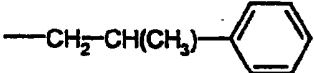
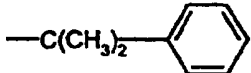
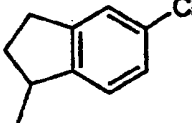
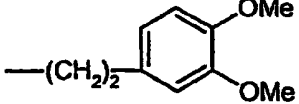
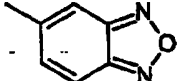
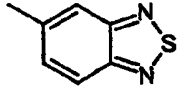
242 mg N-(4-pyridylmetyl)-antranilsyremetyler opptas i 3,5 ml toluen, hvoretter det tilsettes 202 mg 3-fenylpropylamin og raskt deretter, ved 0 °C, 0,75 ml av en 2 M oppløsning av trimetylaluminium i toluen. Reaksjonsblandingen omrøres deretter i 1 time ved romtemperatur og kokes så med tilbakeløpskjøling i 1 time. Etter avkjøling tilsettes reaksjonsblandingen til en mettet natriumhydrogenkarbonatoppløsning, og det foretas ekstraksjon med eddikester. Den organiske fase vaskes, tørkes, filtreres og inndampes i vakuum. Residuet omkrystalliseres deretter fra eddikester. Det fås 265 mg av den ønskede forbindelse, med smeltepunkt 117,4 °C.

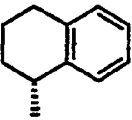
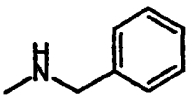
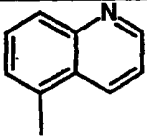
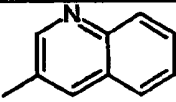
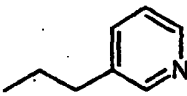
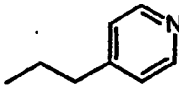
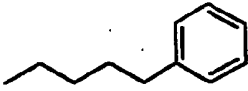
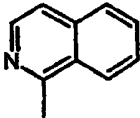
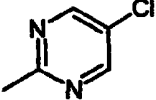
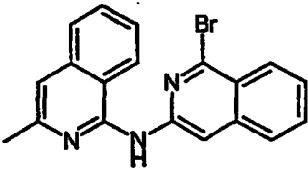
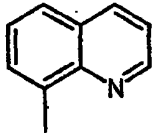
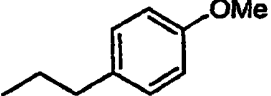
35

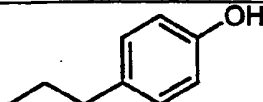
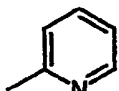
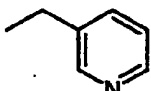
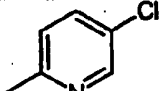
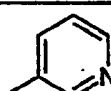
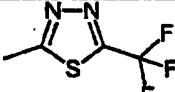
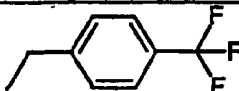
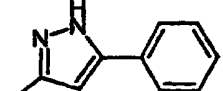
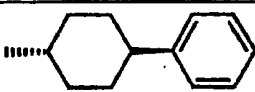
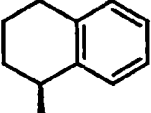
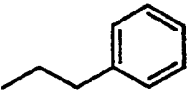
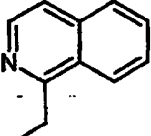
På tilsvarende måde som i eksempel 2.0 fremstilles også de følgende forbindelser:

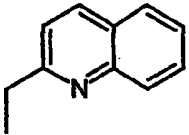
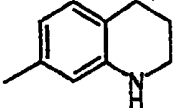
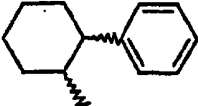
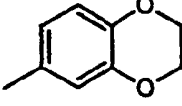
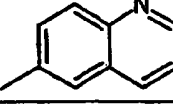
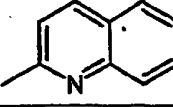
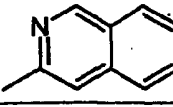
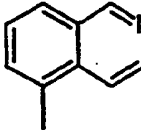
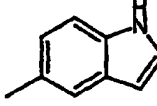
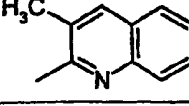
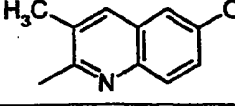
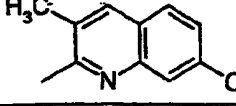

 $R^2, R^9 = H$


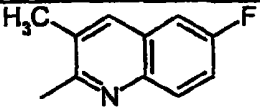
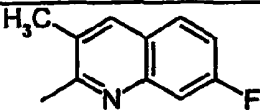
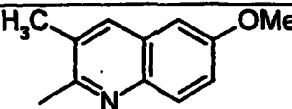
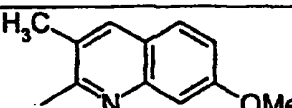
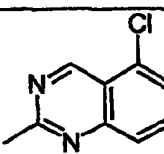
Eksempel	R^1	Smeltepunkt °C
2.1		133,4
2.2		152,8
2.3		107,7
2.4		Olje
2.5		123-124
2.6		88,1
2.7		114,5
2.8		170,5
2.9		65,5
2.10		Olje

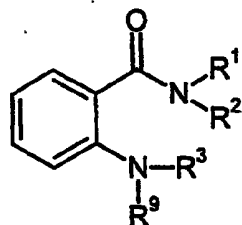
Eksempel	R ¹	Smeltepunkt °C
2.11		119
2.12		156,2
2.13		121,7
2.14		Olje
2.15		166,4
2.16		Olje
2.17		132,9
2.18		Olje
2.19		133,8
2.20		Olje
2.21		Olje
2.22		Olje
2.23		Olje

Eksempel	R ¹	Smeltepunkt °C
2.24		Olje
2.25		Olje
2.26		129,7
2.27		182,4
2.28		105-106
2.29		94-95
2.30		Olje
2.31		152,3
2.32		173-175
2.33		190-192
2.34		176,4
2.35		110-111

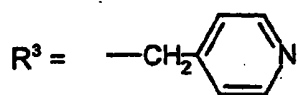
Eksempel	R ¹	Smeltepunkt °C
2.36		157-159
2.37		118-120
2.38		119-121
2.39		130-132
2.40		128-129
2.41		172-174
2.42		155-156
2.43		167
2.44		178,8
2.45		Olje
2.46		Olje
2.47		140-142

Eksempel	R ¹	Smeltepunkt °C
2.48		116-118
2.49		96-99
2.50		169,4
2.51		145-147
2.52		141,1
2.53		160,6
2.54		134,3
2.55		Olje
2.56		157,5
2.76		195
2.77		198
2.78		192

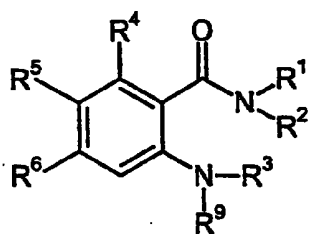
Eksempel	R ¹	Smeltepunkt °C
2.79		215
2.80		161
2.81		169
2.82		132
2.83		194



$R^2 = -CH_3$
 $R^9 = H$

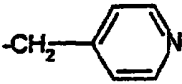
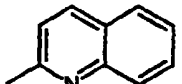
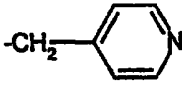
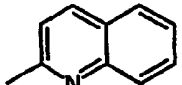
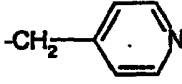
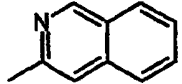
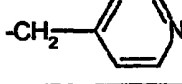
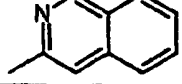
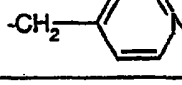
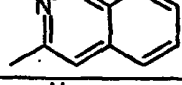
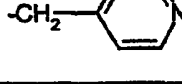
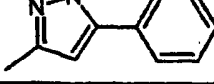
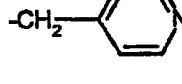
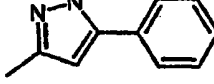
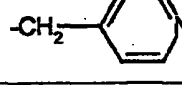
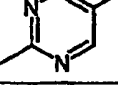
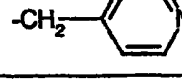
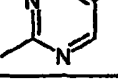
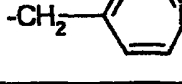
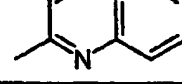
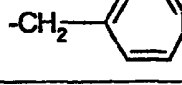
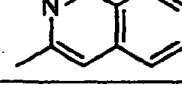
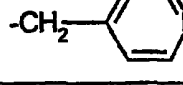
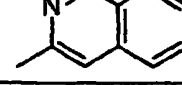


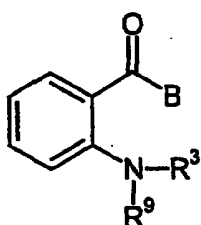
Eksempel	R^1	Smeltepunkt °C
2.57		Olje



$R^2, R^9 = H$

Eksempel	R^6	R^5	R^4	R^3	R^1	Smeltepunkt °C
2.58	H	Cl	H			Olje
2.59	H	H	Cl			135-136
2.60	H	Cl	H			Olje

Eksempel	R ⁶	R ⁵	R ⁴	R ³	R ¹	Smeltepunkt °C
2.61	H	H	Cl			193-195
2.62	H	Cl	H			186,8
2.63	H	F	H			Olje
2.64	H	Cl	H			Olje
2.65	F	H	H			168,6
2.66	H	Cl	H			Olje
2.67	H	F	H			Olje
2.68	H	Cl	H			Olje
2.69	H	F	H			Olje
2.84	Cl	H	H			165,6
2.85	H	H	F			Harpiks
2.86	F	F	H			206,0

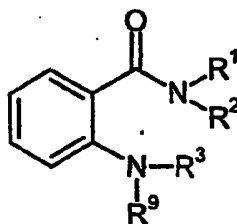


Eksempel	R ⁹	R ³	B	Smeltepunkt °C
2.70	H			Olje
2.71	H			136,8
2.72	H			Olje
2.73	H			Olje
2.74	H			Olje
2.75	H			Olje

Eksempel 3.0**Fremstilling av N-(4-klorbenzyl)-N2-(4-metoksybenzyl)-antranilamid**

425 mg N-(4-metoksybenzyl)-isatosyreanhydrid oppløses i 20 ml tetrahydrofuran p.a. Det tilsettes 234 mg 4-klorbenzylamin, og blandingen kokes i 4 timer med tilbakeløpskjøling. Reaksjonsoppløsningen inndampes i vakuum, tas opp i eddikester, vaskes, tørkes, filtreres og inndampes i vakuum. Residuet omkrystalliseres fra etylalkohol. Dette gir den ønskede forbindelse, med smeltepunkt 130,5 °C.

På analog måte fremstilles også de følgende forbindelser:



Eksempel	R ³	R ¹	Smeltepunkt °C
3.1			100,7
3.2			110,5

Eksempel 4**Fremstilling av N-[2-(4-klorfenyl)etyl]-N2-(4-hydroksybenzyl)-antranilamid**

71 mg N-[2-(4-klorfenyl)etyl]-N2-(4-metoksybenzyl)-antranilamid under nitrogenatmosfære i 2 ml absolutt dimetylformamid og tilsettes 76 mg natriumtiometylat. Reaksjonsblandingen kokes med tilbakeløpskjøling i 1,5 timer. Etter avkjøling tilsettes 30 ml vann, hvoretter det ekstraheres med eddikester.

Den organiske fase vaskes, tørkes, filtreres og inndampes til tørrhet i vakuum. Residuet kromatograferes over kiselgel med heksan + eddikester (7 + 3) som elueringsmiddel. Det fås 23 mg av den ønskede forbindelse, med smeltepunkt 103-105 °C.

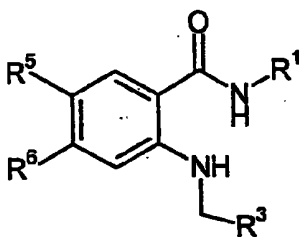
5

Eksempel 5.0

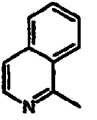
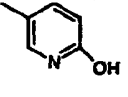
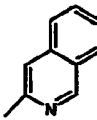
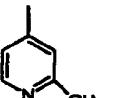
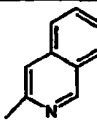
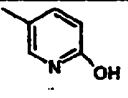
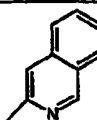
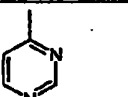
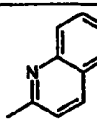
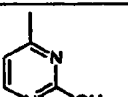
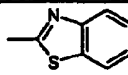
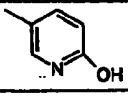
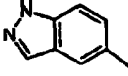
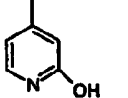
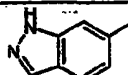
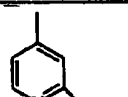
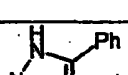
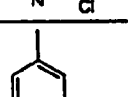
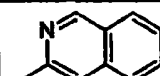
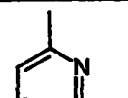
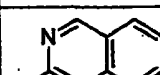
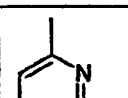
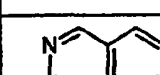
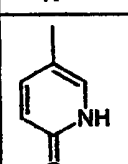
Fremstilling av 2-[(2-klorpyridin-4-yl)metyl]amino]-N-(isokinolin-3-yl)-benzoesyreamid

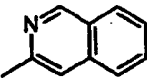
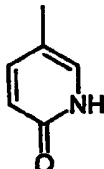
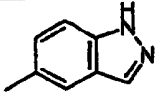
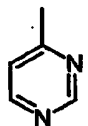
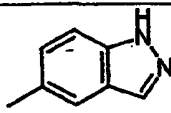
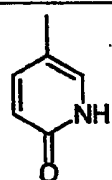
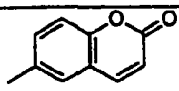
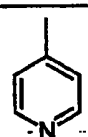
300 mg 2-[amino]-N-(isokinolin-3-yl)-benzoesyre i 6 ml metanol tilsettes 0,06 ml iseddik og 523 mg av en 39 %-ig oppløsning av 2-klor-4-pyridinkarbaldehyd i metylenklorid og eddikester, og blandingen omrøres i 20 timer ved romtemperatur under argon. Deretter tilsettes 96 mg natriumcyanoborhydrid, og blandingen omrøres i 6 timer ved romtemperatur. Etter inndamping i vakuum tas residuet opp i 30 ml av en fortynnet oppløsning av natriumhydrogenkarbonat i vann og ekstraheres med eddikester. Eddikesterfasen vaskes med vann, tørkes, filtreres og inndampes. Residuet kromatograferes over kiselgel med eddikester som elueringsmiddel. Etter sammenslåing og inndamping av de tilsvarende fraksjoner fås 56 mg 2-[(2-klorpyridin-4-yl)metyl]amino]-N-(isokinolin-3-yl)-benzoesyreamid.

På analog måte fremstilles også de følgende forbindelser:



Eksempel	R ¹	R ³	R ⁶	R ⁵	Smeltepunkt °C
5.1			H	H	Olje
5.2			H	H	238,3

Eksempel	R ¹	R ²	R ⁶	R ⁵	Smeltepunkt °C
5.3			F	H	Olje
5.4			H	F	Olje
5.5			Cl	H	Olje
5.6			H	H	171,8
5.7			H	H	Olje
5.8			F	H	Olje
5.9			H	H	Olje
5.10			H	F	Olje
5.11			H	H	Olje
5.12			F	H	Olje
5.13			H	F	156,1
5.14			H	F	Olje

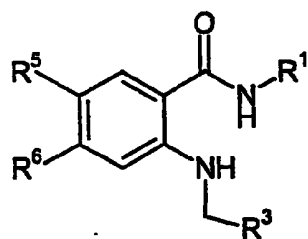
Eksempel	R ¹	R ³	R ⁶	R ⁵	Smeltepunkt °C
5.15			F	H	Olje
5.16			F	H	238,6
5.17			H	H	Olje
5.18			H	H	Olje

Eksempel 6.0

Fremstilling av 2-[[[(1,2-dihydro-1-metyl-2-oksopyridin-4-yl)-metyllaminol-N-(isokinolin-3-yl)-benzoesyreamid

80 mg 2-[[[(1,2-dihydro-2-oksopyridin-4-yl)metyl]amino]-N-(isokinolin-3-yl)-benzoesyreamid i 2 ml dimetylformamid tilsettes under argon 10 mg natriumhydrid (80 %-ig), og blandingen oppvarmes i 30 minutter ved 60 °C. Det tildryppes så 0,015 ml metyljodid i 0,5 ml dimetylformamid, og blandingen oppvarmes i 1 time ved 60 °C. Etter avkjøling tilsettes satsen til en oppløsning av natriumhydrogenkarbonat, og det foretas ekstraksjon med eddikester. Eddikesterfasen vaskes, tørkes og inndampes, og residuet kromatograferes over kiselgel med metylenklorid:etanol (97:3) som elueringsmiddel. Det fås 30 mg 2-[[[(1,2-dihydro-1-metyl-2-oksopyridin-4-yl)metyl]amino]-N-(isokinolin-3-yl)-benzoesyreamid.

På analog måte fremstilles også de følgende forbindelser:



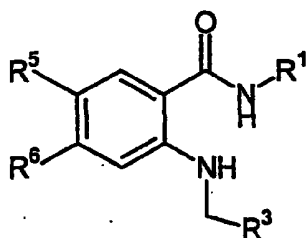
Eksempel	R^1	R^3	R^6	R^5	Smeltepunkt °C
6.1			H	H	Olje
6.2			H	H	Olje
6.3			F	H	Olje
6.4			H	F	Olje
6.5			Cl	H	Olje
6.6			H	H	Olje
6.7			H	H	Olje

Eksempel 7.0

Fremstilling av 2-[(2-metoksyppyridin-4-yl)metyllamino]-N-(isokinolin-3-yl)-benzoesyreamid og 2-[[1,2-dihydro-1-metyl-2-okso-
pyridin-4-yl)metyllamino]-N-(isokinolin-3-yl)-benzoesyreamid

5 130 mg 2-[[1,2-dihydro-2-okso-
pyridin-4-yl)metyl]-
amino]-N-(isokinolin-3-yl)-benzoesyreamid anbringes i 4 ml av en
blanding av toluen og metanol (1:3,5) og tilsettes 0,2 ml av en
2-molar oppløsning av trimetylsilyldiazometan i heksan. Bland-
ingen omrøres i 8 timer ved romtemperatur. Etter flere gangers
10 tilsetning av 0,2 ml av trimetylsilyldiazometanoppløsningen og
omrøring i 1 time inndampes satsen til tørrhet, og det foretas
kromatografering over kiselgel med metylenklorid:etanol (97:3)
som elueringsmiddel. Det fås 20 mg 2-[(2-metoksyppyridin-4-yl)-
metyllamino]-N-(isokinolin-3-yl)-benzoesyreamid og 10 mg 2-
15 [[1,2-dihydro-1-metyl-2-okso-
pyridin-4-yl)metyl]amino]-N-(iso-
kinolin-3-yl)-benzoesyreamid.

På analog måte fremstilles også de følgende forbindel-
ser:

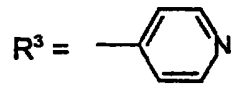
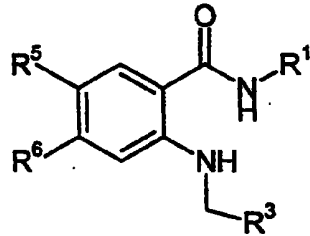


Eksempel	R^1	R^3	R^6	R^5	Smeltepunkt °C
7.1			H	H	Olje
7.2			H	H	Olje
7.3			F	H	Olje
7.4			H	F	Olje
7.5			Cl	H	Olje
7.6			H	H	Olje
7.7			H	H	Olje

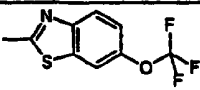
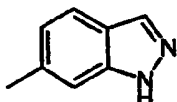
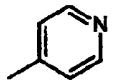
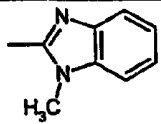
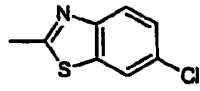
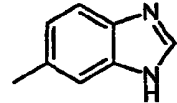
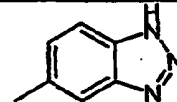
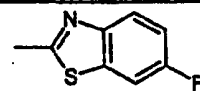
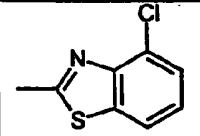
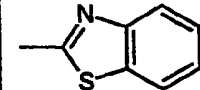
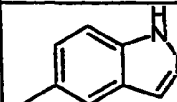
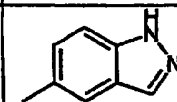
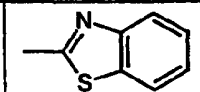
Eksempel 8.0Fremstilling av N-(indazol-5-yl)-N2-(4-pyridylmetyl)-antranilsyreamid

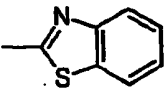
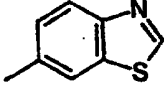
5 228 mg N-(4-pyridylmetyl)-antranilsyre anbringes i
10 ml dimetylformamid under argon og under utelukkelse av
fuktighet. Det tilsettes så 266 mg 5-aminoindazol, 0,27 ml
metylmorfolin og 456 mg O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-
10 tetrametyluroniumheksafluorfosfat (HATU). Blandingen omrøres
deretter i 4 timer ved romtemperatur. Det tilsettes så fortynnet
natriumhydrogenkarbonatopløsning, og det foretas ekstrahering
med eddikester tre ganger. De sammenslåtte organiske faser
vaskes med vann, tørkes, filtreres og inndampes i vakuum.
Residuet kromatograferes over kiselgel med eddikester som
15 elueringsmiddel. Ved utrøring i aceton fås 245 mg av den ønskede
forbindelse, med smeltepunkt 209,8 °C.

På analog måte fremstilles også de følgende forbindelser:



Eksempel	R ¹	R ⁶	R ⁵	Smeltepunkt °C
8.1		Cl	H	Olje
8.2		H	H	206
8.3		F	H	Olje
8.4		H	F	58,7
8.5		Cl	H	Olje
8.6		F	H	Olje
8.7		H	H	211,7
8.8		H	H	140,4

Eksempel	R ¹	R ⁶	R ⁵	Smeltepunkt °C
8.9		H	H	188,5
8.10		H	H	258,2
8.11		H	H	152,6
8.12		H	H	199,7
8.13		H	H	178,3
8.14		H	H	243
8.15		H	H	Olje
8.16		H	H	230,4
8.17		H	H	Olje
8.18		H	Cl	235-236
8.19		H	F	236
8.20		H	Cl	228,1
8.21		H	H	Olje

Eksempel	R ¹	R ⁶	R ⁵	Smeltepunkt °C
8.22		H	F	197,6
8.23		H	Cl	59,1

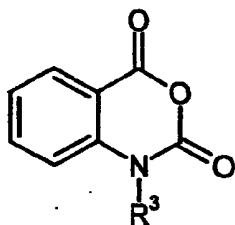
10 Det etterfølgende eksempel illustrerer fremstillingen av mellomproduktene.

Eksempel 9.0

15 Fremstilling av N-(4-metoksybenzyl)-isatosyreanhydrid som mellomprodukt for fremstilling av sluttproduktene ifølge oppfinnelsen

En oppløsning av 5 g isatosyreanhydrid og 100 ml N,N-dimetylacetamid kjøles i et isbad, og under nitrogenatmosfære tilsettes porsjonsvis 1,35 g natriumhydrid (olje ~ 60 %-ig).
 20 Reaksjonsblandingen omrøres deretter i 30 minutter ved romtemperatur og så i 30 minutter ved en badtemperatur på 60 °C. Etter avkjøling til romtemperatur tildryppes 5 ml 4-metoksybenzaldehyd under omrøring, og blandingen omrøres natten over ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen inndampes i vakuum og helles over i
 25 100 ml is/vann. Utfellingen fraskilles, tas opp i metylenklorid, vaskes, tørkes, filtreres og inndampes i vakuum. Residuet omkrystalliseres fra alkohol. Det fås 3,4 g av den ønskede forbindelse, med smeltepunkt 143 °C.

På analog måte fremstilles også de følgende forbindelser:
 30 ser:



Eksempel	R ³	Smeltepunkt °C
9.1		Olje
9.2		Olje

Eksempel 10.0

Fremstilling av N-(4-pyridylmetyl)-antranilsyre som mellom-
produkt for fremstilling av sluttproduktene ifølge oppfinnelsen

2 g N-(4-pyridylmetyl)-antranilsyremetylester oppløses i 15 ml metanol, hvoretter det tilsettes 16 ml 1 N natronlut, og blandingen kokes med tilbakeløpskjøling i 1 time. Etter avkjøling avdestilleres metanolen under vakuum, og residuet tilsettes 20 ml vann og 20 ml 1 N sitronsyreoppløsning. Krystallene fra-
 skilles ved avsuging, vaskes med vann og tørkes. Det fås 1,7 g
 av den ønskede forbindelse, med smeltepunkt 208,0 °C.

Eksempel 11.0

Fremstilling av N-(indazol-5-yl)-5-klorantranilsyreamid som
mellomprodukt for fremstilling av sluttproduktene ifølge opp-
finnelsen

171 mg 5-klorantranilsyre anbringes i 10 ml dimetylformamid under argon og under utelukkelse av fuktighet. Det tilsettes så suksessivt 253 mg N-metylmorfolin, 266 mg 5-aminoindazol og 456 mg O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroniumheksafluorofosfat (HATU), og blandingen omrøres ved romtemperatur i 4 timer. Etter henstand natten over tilsettes 50 ml vann, og det foretas ekstraksjon med 30 ml eddikester. Den

organiske fase vaskes med vann, tørkes, filtreres og inndampes. Residuet kromatograferes over kiselgel med eddikester som elueringsmiddel. Det fås 266 mg N-(indazol-5-yl)-5-klorantranilsyreamid.

5

De etterfølgende anvendelseseksempler illustrerer den biologiske virkning og anvendelsen av forbindelsene ifølge oppfinnelsen, uten at disse skal anses som begrenset til eksemplene.

10

Nødvendige oppløsninger ved forsøkene:

Stamoppløsninger:

Stamoppløsning A: 3mM ATP i vann, pH 7,0 (-70 °C)

Stamoppløsning B: g-33P-ATP, 1 mCi/100 µl

15 Stamoppløsning C: poly-(Glu4Tyr), 10 mg/ml i vann

Oppløsning for fortynninger:

Substratoppløsningsmiddel: 10 mM DTT, 10 mM manganklorid,
100 mM magnesiumklorid.

20 Enzymoppløsning: 120 mM Tris/HCl, pH 7,5, 10 µM
natriumvanadiumoksid

Anvendelseseksempel 1

25 Hemming av aktiviteten av KDR-kinase og FLT-1-kinase i nærvær av
forbindelsene ifølge oppfinnelsen

Til et mikrotiterbrett som løper ut en spiss (uten proteinbinding) tilføres 10 µl substratblanding (10 µl Vol ATP-stamoppløsning A + 25 µCi g-33P-ATP (ca. 2,5 µl av stamoppløsning B) + 30 µl poly-(Glu4Tyr), dvs. stamoppløsning C,
30 + 1,21 ml substratoppløsningsmiddel), 10 µl hemmestoffoppløsning (substanser svarende til fortynningene; som kontroll 3 % DMSO i substratoppløsningsmiddel) og 10 µl enzymoppløsning (11,25 µg enzymstamoppløsning (kinase KDR eller FLT-1) ved 4 °C i 1,25 ml enzymoppløsning). Det foretas grundig blanding og inkubering i
35 10 minutter ved romtemperatur. Deretter tilsettes 10 ml stoppeoppløsning (250 mM EDTA, pH 7,0), hvorefter det foretas blanding, og 10 µl av oppløsningen overføres til et P81 fosfocellulosefilter. Deretter foretas vasking flere ganger i 0,1 M fosforsyre. Filterpapiret tørkes, belegges med "Meltilex" og

måles i en mikrobetateller. IC_{50} -verdiene bestemmes ut fra den inhibitor-konsentrasjon som er nødvendig for å hemme fosfat-innlemmingen til 50 % av den ikke-hemmede innlemming etter fratrekking av blindverdien (EDTA-stoppet reaksjon).

5 Resultatene for kinaseinhiberingen IC_{50} i μM er gitt i den etterfølgende tabell.

Eksempel nr.	VEGFR I (FLT)	VEGFR II (KDR)
2.0	0,05	0,05
2.1	0,01	0,3
2.2	0,1	0,5
2.3	0,02	0,02
2.4	0,02	0,1
2.5	1	10
2.6	0,2	2
2.8	0,5	0,1
2.9	5	1
2.10	3	10
2.11	0,02	0,2
2.12	0,7	3
2.13	0,7	3
2.14	0,5	0,3
2.15	1,0	KH
2.16	0,1	0,2
2.17	0,4	0,5
2.18	0,3	0,5
2.19	>10	>10

Eksempel nr.	VEGFR I (FLT)	VEGFR II (KDR)
2.20	4	KH
2.21	2	0,3
2.23	0,02	0,67
2.24	0,5	>1
2.25	0,3	0,2
2.26	0,2	0,2
2.27	0,02	0,02
2.28	1	2
2.29	2	3
2.30	0,005	0,02
2.31	0,1	0,27
2.32	0,02	0,02
2.33	1	2
2.34	2	0,1
2.35	0,098	0,02
2.36	0,05	0,2
2.37	0,2	
2.38	7	0,2
2.39	0,05	0,03
2.40	0,5	
2.41	1	0,3
2.42	0,5	0,1
2.43	0,02	0,05
2.44	0,3	0,2
2.45	0,1	1
2.46	0,04	0,05
2.47	0,02	1
2.48	0,1	0,5

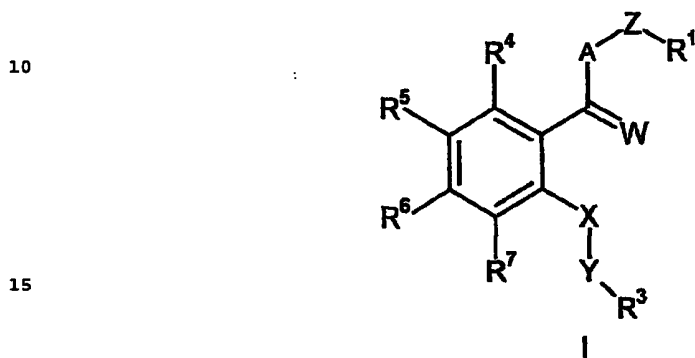
Eksempel nr.	VEGFR I (FLT)	VEGFR II (KDR)
2.49	0,08	0,05
2.50	KH	KH
2.51		
2.52	0,05	
2.53	0,02	0,02
2.54	0,02	0,005
2.55	0,3	0,2
2.56	0,04	0,02
2.57	KH	KH
2.58	0,5	5
2.59	50	KH
2.60	0,5	0,7
2.61	10	10
2.63		0,0003
2.64	0,04	0,04
2.65		0,0002
2.74	1	KH
2.75	0,3	5
3.0	KH	3,0
3.2	2,0	2,0
4.0	0,5	0,2
8.0	0,04	0,04
8.2	0,2	0,2
8.3	0,05	0,04
8.8	0,05	0,02
8.9	0,5	0,5
8.10	0,02	0,02
8.11	0,2	1

Eksempel nr.	VEGFR I (FLT)	VEGFR II (KDR)
8.12	0,2	0,1
8.13	0,5	0,5
8.14	0,5	0,2
8.15	0,2	0,2
8.16	0,2	0,3
8.17		0,05
8.18		0,05

KH = ingen hemning.

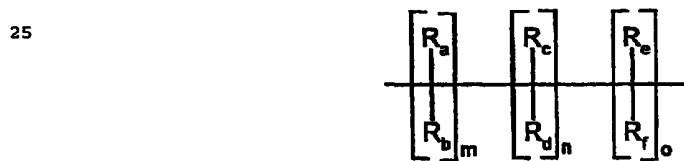
P a t e n t k r a v

1. Forbindelser,
 5 k a r a k t e r i s e r t v e d a t d e e r f o r b i n d e l s e r m e d d e n
 g e n e r e l l e f o r m e l I:



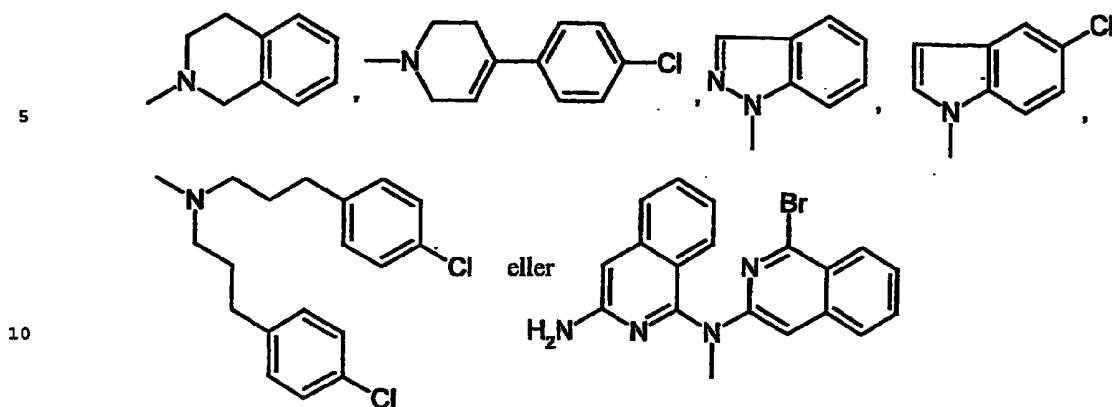
hvor:

20 A er en gruppe =NR²,
 W er oxygen,
 Z er en gruppe



30

eller A, Z og R¹ sammen danner en gruppe



m, n og o er 0-3,

15 q er 1-6,

R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f uafhængig af hverandre er hydrogen, metyl eller en gruppe =NR¹⁰,

X er en gruppe =NR⁹,

Y er en gruppe -(CH₂)-,

20 R¹ er usubstitueret eller eventuelt én eller flere gange med halogen, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₄-alkoksy, hydroksy, nitro, cyano, én eller flere gange med halogen substitueret C₁₋₆-alkyl- eller C₁₋₆-alkoksy- substitueret naftyl, bifenyl, fenyl, tiofenyl, furanyl, oksazolyl, tiazolyl, 25 imidazolyl, pyrazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, triazinyl, kinolinyl eller isokinolinyl; eller 5-klor-2,3-dihydroindenyl, 2,3-dihydroindenyl, tienyl, 6-fluor-1H-indol-3-yl, 1,2,3,4-tetrahydronaftyl, benzo-1,2,5-oksadiazol, 6,7-dimetoksy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyl, eller en 30 gruppe

5			
10			
15			
20			
25			
30			

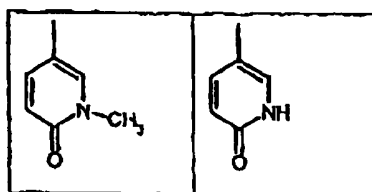
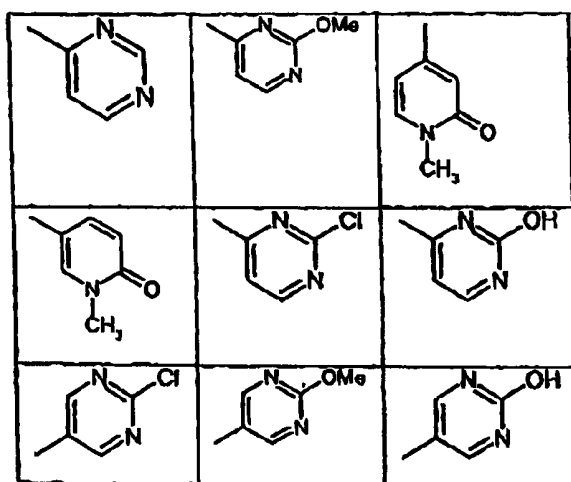
35

idet fenyl, substituert fenyl eller naftyl ikke står
umiddelbart ved gruppen =NR² angitt under A,

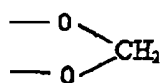
R²

er hydrogen eller metyl,

R³ er usubstituert eller eventuelt én eller flere ganger halogen-, C₁₋₆-alkyl-, C₁₋₆-alkoksy- eller hydroksey-substituert naftyl, bifenyl, fenyl, tiofenyl, furanyl, oksazolyl, tiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, triazinyl, kinolinyl eller isokinolinyl, eller en gruppe



R⁴, R⁵, R⁶ og R⁷ uavhengig av hverandre er hydrogen, halogen eller usubstituert eller eventuelt én eller flere ganger halogensubstituert C₁₋₆-alkoksy, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-karboksyalkyl, eller R⁵ og R⁶ sammen danner en gruppe

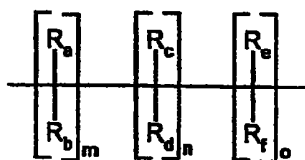


R⁸, R⁹ og R¹⁰ uavhengig av hverandre er hydrogen eller C₁₋₆-alkyl, og deres isomerer og salter, idet:

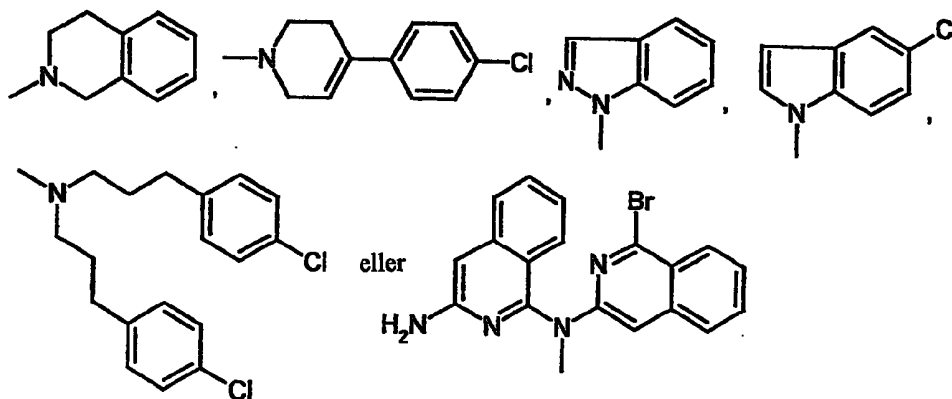
- a) dersom R^9 er hydrogen, Y er gruppen $-(CH_2)_p-$, hvor $p = 1$, R^3 er fenyl og W er oksygen, kan R^1 ikke være usubstituert imidazol-1-yl eller imidazol-1-yl substituert én eller to ganger med C_1 - C_3 -alkyl eller fenyl, og
- b) dersom R^2 er hydrogen, R^9 er hydrogen, Y er gruppen $-(CH_2)-$, og R^1 er pyridyl, eller R^1 er fenyl eller med metyl, klor eller brom én gang substituert fenyl, og Z er metyl eller etyl, kan R^3 ikke være pyridyl, fenyl eller med metyl, klor eller brom én gang substituert fenyl.

2. Forbindelser med den generelle formel I ifølge krav 1, karakteriseret ved at de er forbindelser hvor:

- A er en gruppe $=NR^2$,
- W er oksygen,
- Z er en gruppe



eller A, Z og R^1 sammen danner en gruppe



m, n og o er 0-3,
q er 1-6,

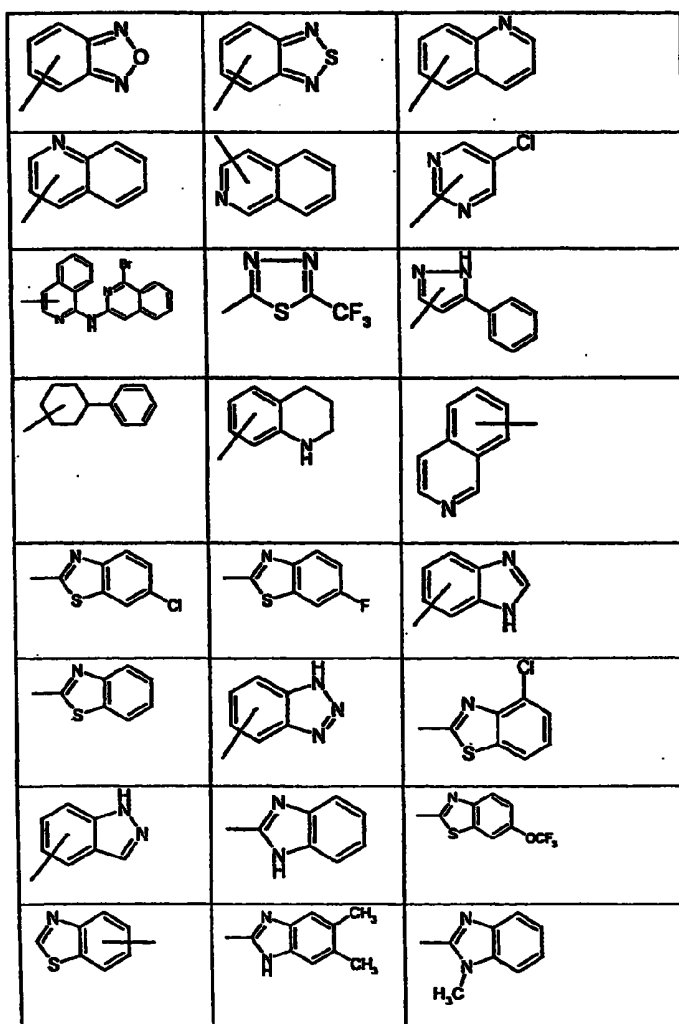
$R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f$ uavhengig av hverandre er hydrogen,
metyl eller en gruppe $=NR^{10}$,

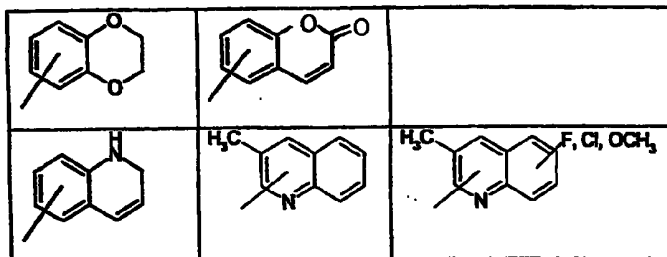
X er en gruppe $=NR^9$,

Y er en gruppe $-(CH_2)_p$,

5 p er 1-4,

10 R^1 er fenyl, pyridyl, 5-klor-2,3-dihydroindenyl, 2,3-dihydroindenyl, tienyl, 6-fluor-1H-indol-3-yl, naftyl, 1,2,3,4-tetrahydronaftyl, benzo-1,2,5-oksadiazol, 6,7-dimetoksy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyl eller en én eller flere ganger med C_{1-4} -alkyl, C_{1-4} -alkoksy, hydroksy, halogen, trifluormetyl substituert fenyl- eller pyridylgruppe, eller en gruppe





5

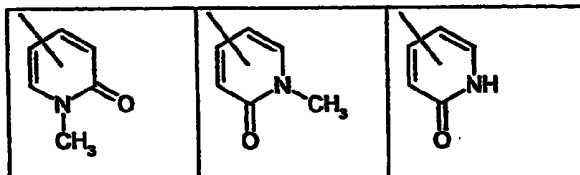
10

R²R³

15

idet fenyl, substituert fenyl eller naftyl ikke står
umiddelbart ved gruppen =NR² angitt under A,
er hydrogen eller metyl,
er usubstituert eller eventuelt én eller flere ganger
med halogen, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoksy eller hydroksy
substituert naftyl, bifenyl, fenyl, tiofenyl, furanyl,
oksazolyl, tiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyridyl,
pyrimidinyl, triazinyl, kinolinyl eller isokinolinyl,
eller en gruppe

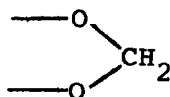
20



25

R⁴, R⁵, R⁶ og R⁷ uavhengig av hverandre er hydrogen, halogen eller
usubstituert eller eventuelt én eller flere ganger
halogensubstituert C₁₋₆-alkoksy eller C₁₋₆-alkyl,
eller R⁵ og R⁶ sammen danner en gruppe

30



R⁸, R⁹ og R¹⁰ uavhengig av hverandre er hydrogen eller C₁₋₆-alkyl,
og deres isomerer og salter,
idet:

35

a) dersom R⁹ er hydrogen, Y er gruppen -(CH₂)_p-, hvor p = 1, R³
er fenyl og W er oksygen, kan R¹ ikke være usubstituert
imidazol-1-yl eller imidazol-1-yl substituert én eller to
ganger med C₁-C₃-alkyl eller fenyl, og

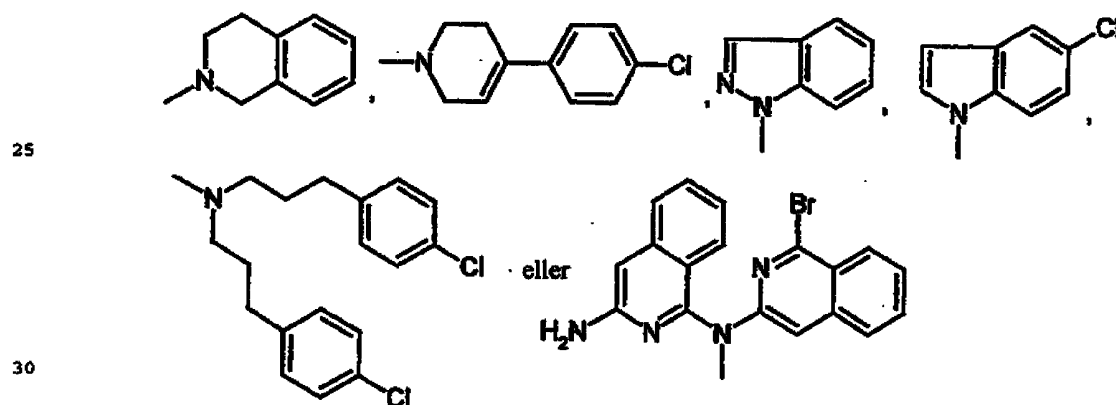
b) dersom R^2 er hydrogen, R^9 er hydrogen, Y er gruppen $-(CH_2)-$,
 og R^1 er pyridyl, eller
 R^1 er fenyl eller med metyl, klor eller brom én gang substi-
 tuert fenyl, og Z er metyl eller etyl, kan R^3 ikke være
 5 pyridyl, fenyl eller med metyl, klor eller brom én gang
 substituert fenyl.

3. Forbindelser med den generelle formel I, ifølge kravene
 1 og 2, karakterisert ved at de er forbindelser
 10 hvor:

A er en gruppe $=NR^2$,
 W er oksygen,
 Z er en gruppe



20 eller A, Z og R^1 sammen danner en gruppe



m, n og o er 0-3,

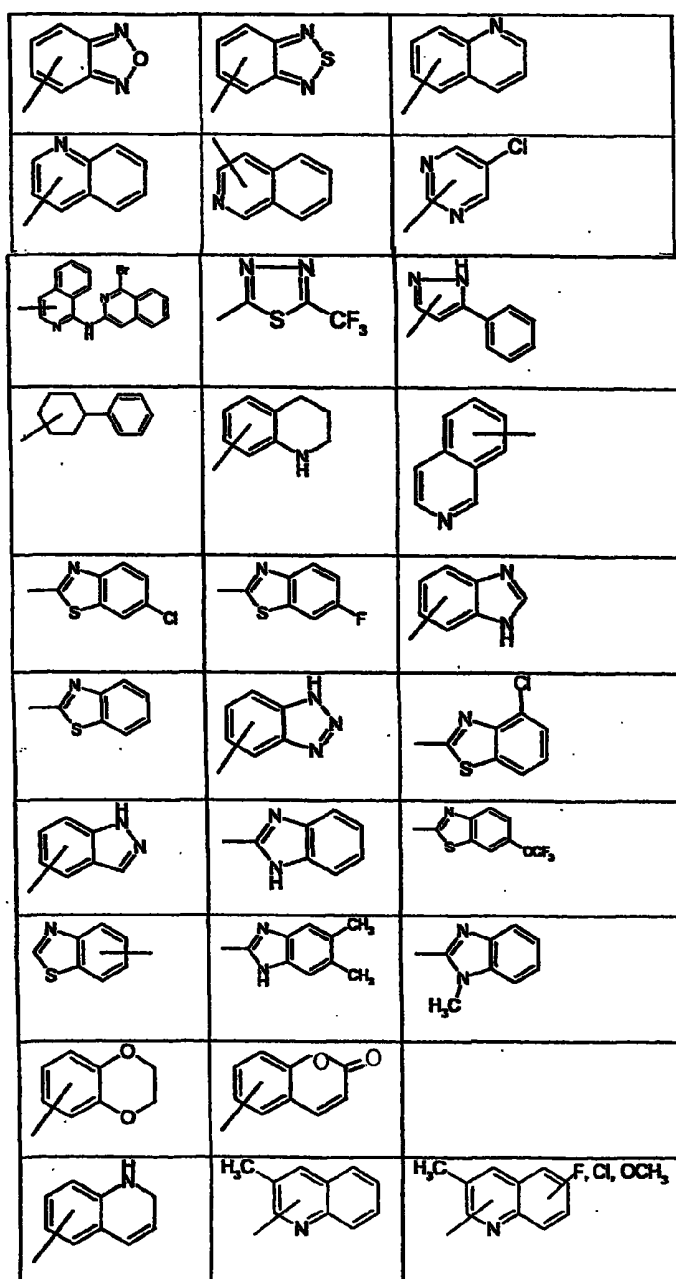
q er 1-6,

35 $R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f$ uavhengig av hverandre er hydrogen eller
 metyl eller en gruppe $=NR^{10}$,

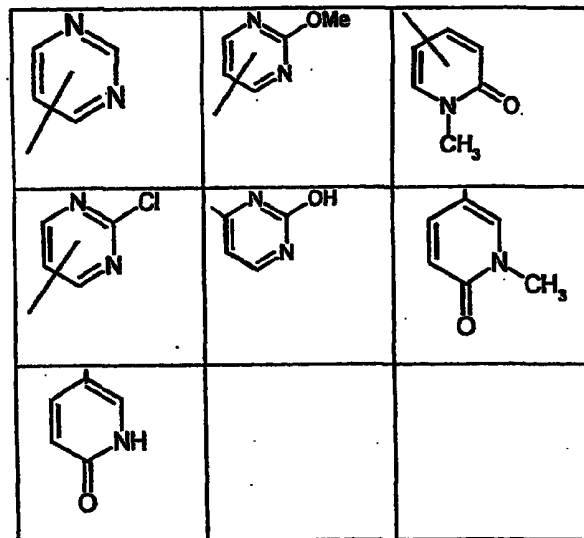
X er en gruppe $=NR^9$,

Y er en gruppe $-CH_2-$,

R¹ er fenyl, pyridyl, p-klorfenyl, p-metylfenyl, p-metoksyfenyl, 5-klor-2,3-dihydroindenyl, 2,3-dihydroindenyl, tienyl, 6-fluor-1H-indol-3-yl, naftyl, 1,2,3,4-tetrahydronaftyl, benzo-1,2,5-oksadiazol, 6,7-dimetoksy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyl eller en én eller flere ganger med C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-alkoksy, hydroksy, halogen, trifluormetyl substituert fenyl- eller pyridylgruppe, eller en gruppe



idet fenyl eller substituert fenyl eller naftyl ikke
 står umiddelbart ved gruppen =NR² angitt under A,
 R² er hydrogen eller metyl,
 R³ er pyridyl eller én eller flere ganger hydrokso-,
 halogen-, metyl- eller metoksoysubstituert fenyl, eller
 5 en gruppe



R⁵ og R⁶ uavhengig av hverandre er hydrogen, halogen, metyl,
 metokso eller trifluormetyl,

R⁴ og R⁷ uavhengig av hverandre er hydrogen,

R⁹ er hydrogen, og

R¹⁰ er hydrogen eller metyl,

og deres isomerer og salter,

idet:

dersom W er oksygen, R² er hydrogen, R⁹ er hydrogen,

er R¹ pyridyl,

eller

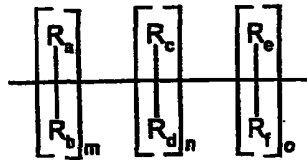
R¹ er fenyl eller med metyl, klor eller brom én gang substituert
 fenyl, og Z er metyl eller etyl, kan R³ ikke være pyridyl eller
 med metyl, klor eller brom én gang substituert fenyl.

4. Forbindelser med den generelle formel I, ifølge kravene
 1-3, k a r a k t e r i s e r t v e d a t d e e r f o r b i n d e l s e r
 hvor:

A er en gruppe =NR²,

W er oxygen,
Z er en gruppe

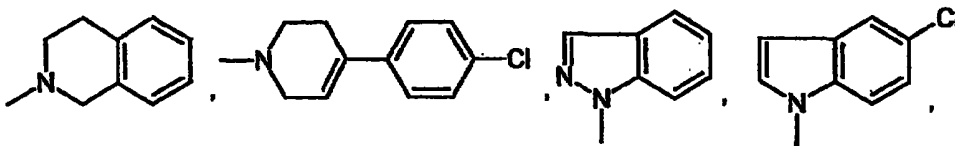
5



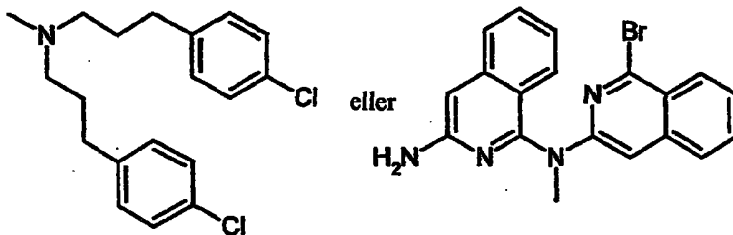
10

eller A, Z og R¹ sammen danner en gruppe

15



20



m, n og o er 0-3,

q er 1-6,

25 R_a, R_b, R_c, R_d, R_e og R_f uafhængig af hverandre er hydrogen eller metyl eller en gruppe =NR¹⁰,

X er en gruppe =NR⁹,

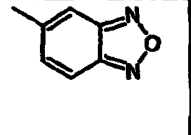
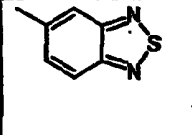
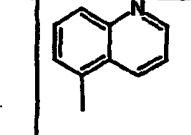
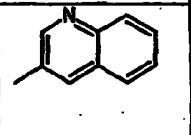
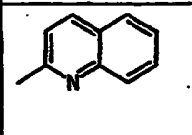
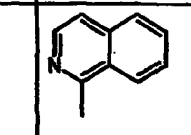
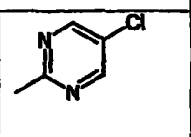
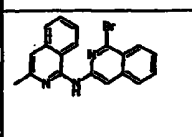
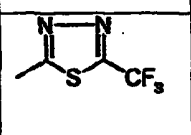
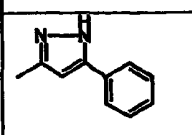
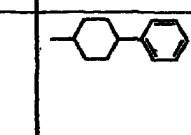
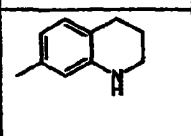
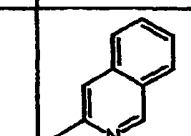
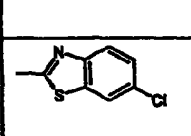
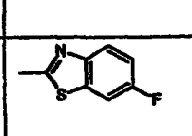
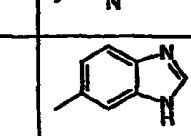
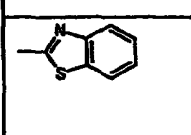
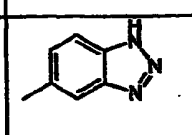
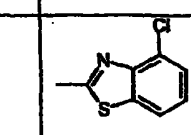
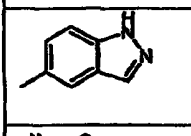
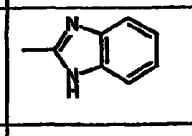
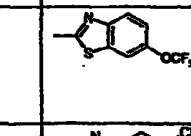
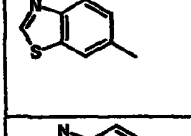
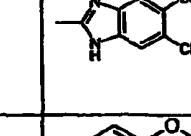
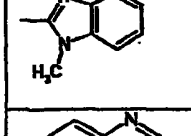
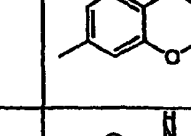
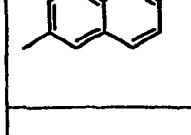
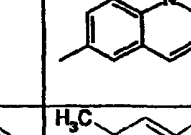
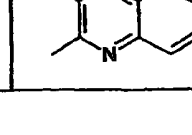
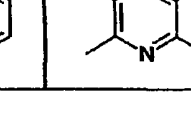
Y er en gruppe -CH₂-,

R¹ er fenyl, pyridyl, 5-klor-2,3-dihydroindenyl, 2,3-di-

30

hydroindenyl, tienyl, 6-fluor-1H-indol-3-yl, naftyl, 1,2,3,4-tetrahydraftyl, benzo-1,2,5-oksadiazol eller 6,7-dimetoksy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyl eller en én eller flere gange med C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-alkoksy, hydroksey, halogen, trifluormetyl substitueret fenyl- eller pyridylgruppe, eller en gruppe

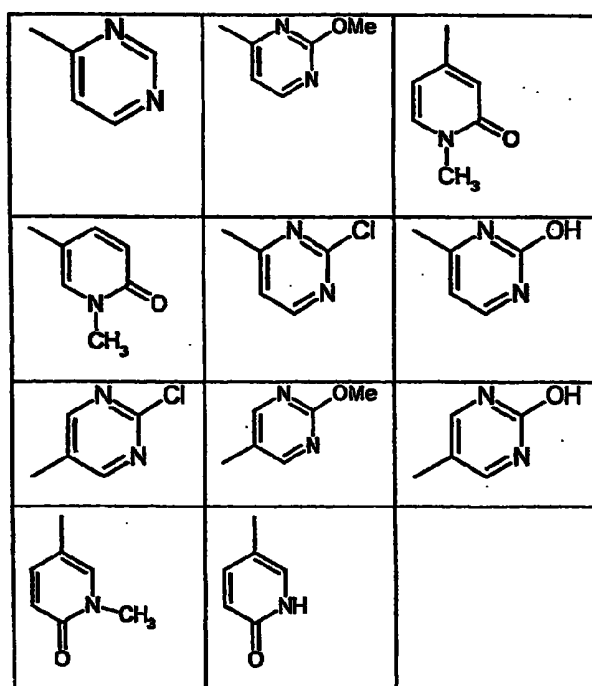
35

		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		 F, Cl, OCH ₃

idet fenyl eller substituert fenyl eller naftyl ikke står umiddelbart ved gruppen =NR² angitt under A,

R² er hydrogen eller metyl,

R³ er pyridyl eller én eller flere ganger med hydrokso, halogen, metyl eller metoksy substituert fenyl, pyridyl, eller en gruppe



R⁵ og R⁶ uavhengig av hverandre er hydrogen, halogen, metyl, metoksy eller trifluormetyl,

R⁴ og R⁷ uavhengig av hverandre er hydrogen eller halogen,

R⁹ er hydrogen, og

R¹⁰ er hydrogen eller metyl,

og deres isomerer og salter,

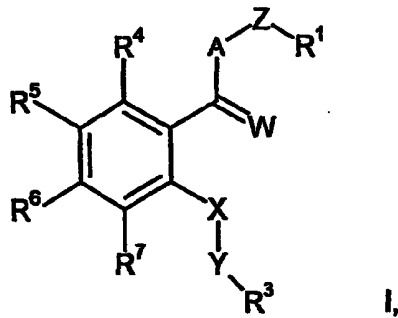
idet:

dersom R² er hydrogen, er R¹ pyridyl,

eller

R¹ er fenyl eller med etyl, klor eller brom én gang substituert fenyl, og Z er metyl eller etyl, kan R³ ikke være pyridyl eller med metyl, klor eller brom én gang substituert fenyl.

5. Anvendelse av forbindelsene med den generelle formel I:
 hvor:



hvor i A, W, Z, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, X og Y er som definert i krav 1,

15 og deres isomerer og salter,
 for fremstilling av et legemiddel for behandling av tumorer, psoriasis, artritt, for eksempel reumatoid artritt, hemangiom, angiofibrom, øyesykdommer som diabetisk retinopati, neovaskulært glaukom, nyresykdommer som glomerulonefritt, diabetisk nefropati, ondartet nefrosklerose, trombiske mikroangiopatiske syndromer, transplantasjonsavstøtninger og glomerulopati, fibrotiske sykdommer som levercirrhose, mesangialcelle-proliferative sykdommer, arteriosklerose, tap av nervevev, og for hemming av reokklusjon av kar etter ballongkateterbehandling, ved karpro-
 20 tetikk eller etter innsetting av mekaniske innretninger for å holde kar åpne, som f.eks. stenter.

6. Legemiddel,

30 k a r a k t e r i s e r t v e d at det inneholder minst én forbindelse ifølge kravene 1-4.

7. Legemiddel ifølge krav 6, for behandling av tumorer, psoriasis, artritt, for eksempel reumatoid artritt, hemangiom, angiofibrom, øyesykdommer som diabetisk retinopati, neovaskulært glaukom, nyresykdommer som glomerulonefritt, diabetisk nefropati, ondartet nefrosklerose, trombiske mikroangiopatiske syndromer, transplantasjonsavstøtninger og glomerulopati, fibrotiske sykdommer som levercirrhose, mesangialcelle-proliferative sykdommer, arteriosklerose, tap av nervevev, og for hemming av

reokklusjon av kar etter ballongkateterbehandling, ved karprotetik eller etter innsetting av mekaniske innretninger for å holde kar åpne, som f.eks. stenter.

- 5 8. Forbindelsen med formel I ifølge kravene 1-4 som inhibitorer for tyrosinkinasene KDR og FLT.
9. Forbindelsen med den generelle formel I ifølge kravene 1-4 i form av et farmasøytisk preparat for enteral, parenteral
10 og oral administrering.